

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

IGOR FRANCISCO CHAGAS DOS SANTOS

**FATORES ASSOCIADOS ÀS MUTAÇÕES DE RESISTÊNCIA À INTEGRASE EM
INDIVÍDUOS INICIANDO A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL CONTENDO
DOLUTEGRAVIR: coorte retrospectiva, Brasil 2017-2019.**

Belo Horizonte

2025

IGOR FRANCISCO CHAGAS DOS SANTOS

**FATORES ASSOCIADOS ÀS MUTAÇÕES DE RESISTÊNCIA À INTEGRASE EM
INDIVÍDUOS INICIANDO A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL CONTENDO
DOLUTEGRAVIR: coorte retrospectiva, Brasil 2017-2019.**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Medicamentos e Assistência
Farmacêutica da Faculdade de
Farmácia da Universidade Federal de
Minas Gerais, como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre em
Medicamentos e Assistência
Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos
em Populações

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria das
Graças Braga

Coorientador: Prof^o. Dr^o. Alexandre
Sampaio Moura

Belo Horizonte

2025

S237f Santos, Igor Francisco Chagas dos.
Fatores associados às mutações de resistência à integrase em indivíduos iniciando a terapia antirretroviral contendo dolutegravir [recurso eletrônico] : coorte retrospectiva, Brasil 2017-2019 / Igor Francisco Chagas dos Santos. – 2024.
1 recurso eletrônico (110 f. : il.) : pdf

Orientadora: Maria das Graças Braga.
Coorientador: Alexandre Sampaio Moura.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. HIV (Vírus) – Teses. 2. Terapia antirretroviral – Teses. 3. Adesão à medicação – Teses. 4. Dolutegravir – Teses. 5. Fármacos anti-HIV – Teses. 6. Resistência a medicamentos – Teses. I. Braga, Maria das Graças. II. Moura, Alexandre Sampaio. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.925



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FOLHA DE APROVAÇÃO

FATORES ASSOCIADOS ÀS MUTAÇÕES DE RESISTÊNCIA À INTEGRAÇÃO EM INDIVÍDUOS INICIANDO A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL CONTENDO DOLUTEGRAVIR: COORTE RETROSPECTIVA, BRASIL 2017-2019

IGOR FRANCISCO CHAGAS DOS SANTOS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 19 de agosto de 2024 pela banca constituída pelos membros:

Maria das Gracas Braga - Orientadora (FAFAR-UFMG)
Alexandre Sampaio Moura - Coorientador (Santa Casa de Belo Horizonte)
Clarice Chemello (FAFAR-UFMG)
Juliana de Oliveira Costa (UNSW-Sydney)
Lorenza Nogueira Campos Dezanet (UNIFENAS- Campus BH)
Thais Piazza de Melo (Ministério da Saúde)



Documento assinado eletronicamente por **Juliana de Oliveira Costa, Usuário Externo**, em 20/08/2024, às 14:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Clarice Chemello, Professora do Magistério Superior**, em 20/08/2024, às 15:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lorenza Nogueira Campos Dezanet, Usuária Externa**, em 20/08/2024, às 21:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Sampaio Moura, Usuário Externo**, em 21/08/2024, às 10:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria das Gracas Braga Ceccato, Professora do Magistério Superior**, em 21/08/2024, às 10:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thais Piazza de Melo, Usuário Externo**, em 21/08/2024, às 15:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3476537** e o código CRC **F5783404**.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os profissionais e usuários do Sistema Único de Saúde, no Brasil, em especial aqueles dedicados as políticas públicas voltadas para o cuidado das pessoas vivendo com HIV. Acredito que, as informações desenvolvidas por este estudo serão de grande relevância para o avanço do conhecimento sobre as mutações associadas à resistência ao antirretroviral, dolutegravir, utilizado no tratamento de primeira linha no Brasil, bem como, auxiliar para a melhoria da qualidade do cuidado direcionado a essas pessoas.

AGRADECIMENTOS

Dentre as decisões mais difíceis na minha vida, umas delas foi deixar o mercado de trabalho para enfrentar todas as dificuldades financeiras e, principalmente, mentais necessárias para investir na minha carreira de pesquisador. Algo em meu íntimo me fazia acreditar que tudo daria certo, e transformei as adversidades em uma fortaleza, prova disso é a conclusão desta dissertação.

Inicio meus agradecimentos àquele que, por intermináveis noites estive ao meu lado. Quando percebia que eu estava exausto chamava-me para brincar, pedia um petisco ou tirava o meu foco, não me permitindo desistir: ao meu gato, João.

Agradeço imensamente à minha mãe, Solange, por sempre acreditar em mim, ser a minha base, oferecer amor e fruto de toda minha inspiração, e ao irmão Italo, por ser meu orgulho e dos maiores incentivadores. A minha prima Shirla, cujo acolhimento e confiança sempre me alcançaram. Agradeço também, àquela que enche o meu coração de alegria e gratidão por chamá-la de madrinha, Du.

À minha orientadora, Graça, agradeço a todo ensinamento, todo empenho e confiança depositados. Essa pareceria rumo ao conhecimento se iniciou na iniciação científica no projeto ECOART, demos continuidade na orientação do meu trabalho de conclusão de curso, no ingresso no Grupo de Pesquisa de Estudos Avançados em Farmacoepidemiologia de Doenças Infecciosas (GEADIC) e agora neste título de mestre. Graça, você me estimula a voar e tem sido a minha guia nessa jornada. Ao co-orientador, Alexandre, você elevou a qualidade deste trabalho a um nível ímpar. Meus mais sinceros agradecimentos. Suas contribuições foram fundamentais para minha formação acadêmica. A ambos, expresso minha mais profunda gratidão.

Agradeço à minha companheira de jornada, Ana Flávia Figueiró, por me tirar da solidão do laboratório de Farmacoepidemiologia e fazer do processo algo mais prazeroso e feliz. Estaremos sempre juntos incentivando um ao outro, pois somos potência. Agradeço a Sabrina e Aline por terem sido exemplos de amizade dentro da pós-graduação.

As minhas amigas Larissa, Ana Beatriz, Beatriz Martins, Lorena, Leury, Amanda, Débora e Danila por não soltaram minha mão, por ser a família que o coração escolhe. Esbarrei-me com vocês ao longo da minha caminhada, e confesso que foi o meu encontro mais feliz.

Agradeço aos professores do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e assistência Farmacêutica (PPGMAF/UFMG), pela dedicação e contribuição para a minha formação e a de meus colegas. Aos funcionários do PPGMAF minha total admiração.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado, que me permitiu dedicar-me exclusivamente a este projeto. Além disso, agradeço à Associação Universitária Ibero-Americana de Pós-Graduação (AUIP) por possibilitar minha participação em uma competição com estudantes da América Latina e Central e por conceder as passagens aéreas para a realização de um estágio sanduíche no Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto (ISPUP). Agradeço em especial a Paula Meireles e Carla Moreira pelo apoio e contribuições fundamentais durante minha estadia em Portugal para a conclusão deste mestrado.

Agradeço as políticas públicas do governo Lula que me permitiram sonhar e ingressar na universidade, permanecer, me formar e ser o primeiro da família a concluir um mestrado stricto sensu em uma instituição pública. Obrigado, meu presidente, por acreditar nas potências desse país. Obrigado por proporcionar a mim, e muitos dos meus, a oportunidade de sonhar.

Por fim, agradeço ao nosso maior patrimônio, no Brasil, o Sistema Único de Saúde. Querido SUS, serei o seu maior estudioso e incentivador das políticas de saúde. Prometo levar meu conhecimento para melhorar e impactar na vida de milhões de brasileiros.

“Não é só de antirretrovirais que vivem as pessoas com HIV. Não adianta oferecer tratamento como prevenção, se o paciente não for atendido de maneira integral”.

Veriano Terto

Resumo

Introdução: A Organização Mundial de Saúde recomenda o dolutegravir (DTG), um inibidor da integrase do HIV, como componente da terapia antirretroviral (TARV) de primeira linha. No Brasil, desde 2017, o DTG tem sido utilizado como primeira opção de início de tratamento de pessoas vivendo com HIV (PVHA), em associação com lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF). **Objetivo:** Analisar a incidência e fatores associados a mutações de resistência viral à integrase em PVHA iniciando a TARV com esquema contendo DTG que realizaram o exame de genotipagem pós início do tratamento. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva incluindo indivíduos iniciando a TARV, no Brasil, identificados por meio de pareamento probabilístico entre três bancos de dados do Ministério da Saúde: Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom), Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel) e Sistema de Controle de Exames de Genotipagem (Sisgeno). Foram analisadas características sociodemográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento em indivíduos com registro de genotipagem de janeiro de 2017 até dezembro de 2019. O nível de resistência ao DTG foi definido pela classificação da base de dados *Stanford HIV Drug Resistance*. A adesão foi mensurada pela proporção de dias cobertos (PDC) por meio do cálculo CMA5, considerando como adesão ideal aqueles com o PDC $\geq 80\%$. Os fatores associados à presença de resistência ao DTG foram avaliados por meio de regressão de Cox. **Resultados:** Dos 430 participantes, 30 (7,0%) apresentaram resistência ao DTG com quatro indivíduos apresentando mutações de alto nível de resistência. As principais mais presentes foram N155H, encontrada em nove indivíduos, seguida pela E138KAE (n=7), G140SDGAE e Q148HR (n=6), R263K (n=5), e E92QVG (n=4), S147G e T66K (n=1), enquanto as mutações menores mais comuns foram L101I (n=17) e A124T (n=14). Os fatores de risco associados a presença de resistência ao DTG na análise multivariada foram o sexo masculino (HR: 4,7; IC95% 1,89 – 11,7), uso de raltegravir depois da necessidade de troca (HR: 3,26; 1,54 – 6,94), adesão não ideal $< 80\%$ (HR: 3,3; 1,31 – 8,35) e apresentar resistência à classe ITRN (HR: 3,17; IC95% 1,44 – 6,9). **Conclusão:** A proporção de mutações encontrada evidencia a presença de resistência ao DTG em indivíduos em início de tratamento. A vigilância da resistência ao DTG deve ser monitorada especialmente em relação às características individuais, clínicas e relacionadas ao tratamento.

Palavras chave: HIV-1; inibidor da integrase; primeira linha de tratamento; adesão; dolutegravir; mutações de resistência.

Abstract

Introduction: The World Health Organization (WHO) recommends dolutegravir (DTG), an HIV integrase inhibitor, as a key component of first-line antiretroviral therapy (ART). In Brazil, DTG has been used since 2017 as the preferred initial treatment for people living with HIV (PLWH), combined with lamivudine (3TC) and tenofovir (TDF). **Objective:** To analyze the incidence and associated factors of viral resistance mutations to integrase among PLWH initiating ART with a DTG-containing regimen and who underwent genotypic testing after treatment initiation. **Methods:** This is a retrospective cohort study including individuals initiating ART in Brazil, identified through probabilistic matching across three Ministry of Health databases: the Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom), Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel) and Sistema de Controle de Exames de Genotipagem (Sisgeno). Sociodemographic, clinical, and treatment-related characteristics were analyzed for individuals with recorded genotyping from January 2017 to December 2019. Resistance levels to DTG were classified according to the Stanford HIV Drug Resistance Database. Adherence was measured by the proportion of days covered (PDC) using the CMA5 calculation, with optimal adherence defined as $PDC \geq 80\%$. Factors associated with DTG resistance were evaluated using Cox regression. **Results:** Of the 430 participants, 30 (7.0%) exhibited resistance to DTG, with four individuals showing high-level resistance mutations. The most frequent major mutations were N155H, found in nine individuals, followed by E138KAE ($n=7$), G140SDGAE and Q148HR ($n=6$), R263K ($n=5$), and E92QVG ($n=4$), S147G, and T66K ($n=1$). The most common minor mutations included L101I ($n=17$) and A124T ($n=14$). In multivariate analysis, risk factors associated with DTG resistance included male sex (HR: 4.7; 95% CI: 1.89 – 11.7), previous use of raltegravir after requiring a treatment switch (HR: 3.26; 1.54 – 6.94), suboptimal adherence $< 80\%$ (HR: 3.3; 1.31 – 8.35), and resistance to the NRTI class (HR: 3.17; 95% CI: 1.44 – 6.9). **Conclusion:** The observed proportion of mutations highlights the presence of DTG resistance among treatment-naïve individuals. Ongoing DTG resistance surveillance should focus on individual, clinical, and treatment-related characteristics.

Keywords: HIV-1; integrase inhibitor; first-line treatment; adherence; dolutegravir; resistance mutations.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura do vírus do HIV	20
Figura 2 - História natural da infecção pelo HIV em indivíduos não tratados..	22
Figura 3 – Evolução da Resposta do Ministério da Saúde Brasileiro ao Tratamento do HIV/aids (1980 - Presente).....	33
Figura 4 – Desenho do estudo.....	62
Figura 5 - Diagrama de elegibilidade dos indivíduos incluídos no estudo. Brasil, 2017-2019.....	75
Figura 6 - Descrição das mutações maiores e acessórias associadas à mutação de resistência a integrase.....	80

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Modelo do mecanismo de inserção de mutação de resistência viral ao HIV.....	25
Quadro 2 - Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência aos antirretrovirais.....	34
Quadro 3 - Métodos indiretos de medição da adesão por registros de dispensações de acordo com as Medidas Contínuas de Múltiplos Intervalos de Medicação (CMA) e a descrição do cálculo	39
Quadro 4 – Mutações maiores associadas à resistência aos IIN.....	47
Quadro 5 – Estudos sobre as mutações e os fatores associados às mutações de resistência viral ao DTG.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Aminoácidos e suas abreviaturas.....	24
Tabela 2 - Medicamentos disponíveis no Brasil e principais mutações de resistência viral por classe de medicamentos.....	28
Tabela 3 - Características sociodemográficas e clínicas em relação ao surgimento de mutação de resistência ao dolutegravir (DTG) em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) iniciando esquema com dolutegravir (n = 430). 77	77
Tabela 4 – Características clínicas das pessoas vivendo com HIV/aids iniciando esquema com DTG de acordo com a presença ou não de resistência a este fármaco (n = 430)	79
Tabela 5 - Análise descritiva dos indivíduos com nível de resistência viral intermediário e alto de acordo com o registro de genotipagem (n=16).....	81
Tabela 6 - Níveis de resistência aos ITRN e aos ITRNN de acordo com a suscetibilidade ao dolutegravir (n = 430).....	82
Tabela 7 - Análise univariada e multivariada, com risco relativo e intervalo de confiança de 95%, dos fatores associados ao surgimento de mutação de resistência ao dolutegravir (DTG) em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) iniciando esquema como dolutegravir no Brasil, 2017-2019 (n = 430).....	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AI	Inibidores de ligação
AIDS	Síndrome da imunodeficiência Humana Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antirretrovirais
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BIC	Bictegravir
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAB-LA	Cabotegravir injetável de longa duração
CAI	Inibidores de capsídeo
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> – Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos
CESAF	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
CMA	Medida contínua de intervalo múltiplo de disponibilidade de medicamento
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CV	Carga viral
d4t	Estavudina
ddc	Zalcitabina
ddl	Didanosina
DFC	Dose fixa combinada
DLV	Delavirdina
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
ECOART	Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/ leishmaniose visceral em Belo Horizonte
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

FI	Inibidores de fusão
FTC	Emtricitabina
GEADIC	Grupo de Pesquisa de Estudos Avançados em Farmacoepidemiologia de Doenças Infecciosas
GSS	<i>Genotypic Sensitivity Score</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HIV-DR	Relatório sobre a Resistência aos medicamentos do HIV (HIV-DR)
HSH	Homens que se relacionam com homens
IIN	Inibidor de Integrase
IN	Integrase
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IRIS	Síndrome inflamatória de reconstituição imune
ITRN	Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos Nucleosídeos
ITRNN	Inibidores de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos
ITTRN	Inibidores de translocação da transcriptase reversa de nucleosídeos
LPV	Lopinavir
mAb	Anticorpos monoclonais anti-CD4
MI	Inibidores de maturação
MRG	Médico Referência em Genotipagem
MS	Ministério da Saúde
MVC	Maraviroc
MVHIV	Mulheres vivendo com HIV
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDC	Proporção de dias cobertos
PR	Protease
PrEP	Profilaxia Pré-exposição
PVHIV	Pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana
RAL	Raltegravir
RAM	Reação adversa a medicamento
RENAGENO	Rede Nacional de Genotipagem
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir

SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificações
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SISGENO	Sistema de Controle e Exames de Genotipagem
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TAF	Tenofovir Alafenamida
TAM	Mutação de análogos de timidina
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculose
TDF	Tenofovir
TP	Terapia dupla
TPM	Taxa de posse de medicamento
TR	Transcriptase reversa
UDM	Unidade dispensadora de medicamento
VIF	Fator de Inflação da Variância

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	16
1.1 Introdução	16
1.2 Etiologia e patogênese do HIV/aids.....	19
1.3 resistência aos ARV.....	23
1.3 Epidemiologia do hiv/aids no Brasil e no mundo	26
1.3 Tratamento do hiv no brasil	27
1.3.1 Genotipagem	32
<i>1.3.2 Classificação das mutações associadas à resistência segundo o Algoritmo de Stanford</i>	<i>35</i>
<i>1.3.3 Adesão ao tratamento antirretroviral.....</i>	<i>36</i>
1.4 Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRN)	43
1.5 Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos (ITRNN)	44
1.6 Inibidores da integrase (IIN).....	46
1.6.1 Prevalência de mutações e os fatores associadas às mutações de resistência ao DTG.	49
2. OBJETIVO	60
2.1 Objetivo geral.....	60
2.2 Objetivos específicos	60
3. MATERIAIS E MÉTODOS	61
3.1 Desenho do estudo e fontes de dados	61
3.2 População	62
3.3 Coleta e construção do banco de dados.....	64
3.4 Preparação dos dados	64
3.5 Variáveis	65
3.6 Aspectos éticos.....	67
3.7 Análise estatística	68
4. ARTIGO DE RESULTADOS	70
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	90

6. REFERÊNCIAS.....93

*“Porque estou sempre lutando por uma vida
que não vou ter tempo de viver”.*

Clube de Compras Dallas (2013)

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 INTRODUÇÃO

Em 1996, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro implantou um programa pioneiro de cuidado e apoio às pessoas que vivem com HIV/aids (PVHA), que abrange o acesso universal sem custos aos medicamentos antirretrovirais (ARV). Entretanto, apesar dos indiscutíveis benefícios dessa política, a resistência¹ aos ARV continua sendo um dos principais obstáculos para sustentar a supressão² do HIV durante a terapia antirretroviral (TARV) (ARRUDA *et al.*, 2018).

O desenvolvimento de resistência³ pode ser resultado de falta de adesão ao tratamento ou relacionada a processos farmacológicos. Em qualquer situação, detectar mutações de resistência em PVHA em uso de TARV utilizando o teste de genotipagem, possibilita uma reorientação do tratamento com ARV de distintas classes e a seleção de um esquema de resgate mais adequado e com maiores chances de supressão viral (LIMA *et al.*, 2020).

Os inibidores de integrase (IIN) têm sido utilizados no Brasil, desde 2008, inicialmente com o uso do raltegravir (RAL) em terapias de resgate de indivíduos em falha virológica para esquemas terapêuticos baseados em inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN), inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN) e inibidores de protease (IP). Em 2017, o dolutegravir (DTG), IIN de segunda geração passou a ser recomendado como esquema preferencial para início de tratamento em PVHA em associação com dois ITRN/ITRNt – lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) em indivíduos iniciando a TARV no Brasil, e,

¹ Durante os períodos de adesão irregular, níveis séricos baixos dos medicamentos, insuficientes para suprimir completamente a replicação viral, exercem pressão seletiva sobre a população viral e

² A supressão viral refere-se à redução da carga viral (quantidade de vírus no sangue) a níveis indetectáveis, geralmente abaixo de 50 cópias de RNA viral por mililitro de sangue, como resultado do tratamento antirretroviral eficaz.

³ Diminuição significativa da suscetibilidade do HIV aos medicamentos.

recentemente, para mulheres em idade fértil, grávidas, crianças e coinfecção HIV/TB (BRASIL, 2019; BRASIL, 2022; BRASIL, 2023 a,b).

Em 2019, as diretrizes da OMS recomendaram o DTG como medicamento preferencial para a TARV de primeira e segunda linha em todas as populações (WHO, 2019), devido à elevada potência⁴ de inibição da replicação viral, a alta barreira genética⁵ para o desenvolvimento de resistência ao medicamento e baixa toxicidade em ensaios clínicos (MOLINA *et al.*, 2015; WAIMSLEY *et al.*, 2015, PATEL *et al.*, 2014). Além disso, a OMS destacou a necessidade de acelerar a transição para esquemas contendo DTG devido aos altos índices de resistência pré-tratamento na classe ITRNN, atingindo 10% ou mais em 12 dos 18 países de baixa e média renda: Argentina, Cuba, Eswatini, Guatemala, Honduras, Namíbia, Nepal, Nicarágua, Papua-Nova Guiné, África do Sul, Uganda e Zimbábue (WHO, 2021).

Na literatura, observaram-se diferenças nas proporções de resistência viral ao DTG relatadas havendo uma variação de 2,6% no estudo de coorte da Espanha (GIL, H. *et al.*, 2022) a 6,0% em um estudo multicoorte envolvendo Canadá, França, Alemanha, Itália, Países Baixos, Suíça, África do Sul e Reino Unido (LOOSLI *et al.*, 2023). Em estudos de ensaio clínico, a resistência variou de 2,0% em um estudo na África do Sul (UNDERWOOD *et al.*, 2022) a 4,0% em estudo realizado no Quênia, Uganda e Zimbábue (PATON *et al.*, 2022). Foram identificados diversos fatores associados a esta resistência, como idade avançada, a persistência da infecção pelo HIV a longo prazo, a resistência a outras classes de ARV, a presença de carga viral-HIV (CV-HIV) elevada no momento da falha, o escore de sensibilidade

⁴ É definida pela efetividade de um medicamento inibir a replicação viral.

⁵ “Proximidade” genética para aquisição de resistência completa aos antirretrovirais. Pode estar relacionada ao número de mutações necessárias para a emergência de resistência ou à facilidade na seleção de determinada mutação de resistência. Um medicamento que necessita de várias mutações para resistência apresenta uma grande barreira genética. Se algumas mutações já existirem, haverá, no caso, uma diminuição da barreira genética para a resistência ao ARV em questão. A barreira genética pode também estar relacionada à facilidade com que uma mutação emerge frente a um determinado medicamento.

genotípica (GSS) reduzido, o subtipo viral B em comparação com outros subtipos virais e a escolha entre os IIN de primeira e segunda geração (HORÁCIO GIL *et. al.*, 2022; MARCELIN *et. al.*, 2021). Em um recente estudo brasileiro identificou-se 6,2% dos indivíduos com as principais mutações associadas à resistência ao DTG, após falha no tratamento inicial, sendo elas: R263K, G188R, E138A e G140S. Os autores sugerem que a adesão inadequada, a demora na solicitação nos testes genotípicos, a resistência transmitida, o subtipo HIV e a seleção de mutação⁶ como possíveis determinantes da resistência ao DTG no regime terapêutico inicial (DIAZ, *et. al.*; 2023).

Os testes de susceptibilidade genotípica é uma ferramenta capaz de detectar falhas no tratamento inicial e fornecer dados epidemiológicos moleculares, e se estabeleceu como uma ferramenta reprodutível e de relevância clínica a partir da década de 1990 (SCHUURMAN *et al.*, 2008). No Brasil, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são estabelecidos critérios para a solicitação da genotipagem e, em suspeitas de falha virológica⁷ o teste deve ser realizado o mais precocemente possível após avaliação da adesão à TARV. Esse exame é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no Brasil, na Rede Nacional de Genotipagem do HIV (RENAGENO), e identifica-se os subtipos e as mutações associadas à resistência aos ARV. Os resultados da genotipagem são disponibilizados pelo Sistema de Controle e Exames de Genotipagem (Sisgeno) no qual armazena-se as informações geradas pelo teste de detecção de mutações genômicas do HIV aos ARV e requer a análise pós-exame por um médico referência em genotipagem (MRG) (BRASIL, 2023).

Destaca-se a necessidade contínua de vigilância e prevenção da resistência aos medicamentos antirretrovirais, alinhadas as recomendações da OMS, além do

⁶ Mudança na composição genética do vírus, na qual existe alteração de nucleotídeos em comparação ao que seria esperado em uma determinada posição do genoma.

⁷ Falha virológica – O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas define como falha virológica o resultado confirmado de CV-HIV superior a 200 cópias/mL após seis meses do início da TARV ou rebote da CV-HIV após um período de supressão viral sob tratamento.

fortalecimento da adesão nos meses iniciais da TARV(WHO, 2024). Soma-se a isso, a falta de estudos longitudinais que avaliassem a resistência viral em indivíduos virgens de TARV que usaram especificamente 3TC+TDF/DTG, no Brasil.

Neste sentido, o presente estudo tem como objetivo principal analisar a frequência e os fatores associados às mutações de resistência viral a integrase em indivíduos, iniciando a terapia antirretroviral contendo dolutegravir que realizaram genotipagem pós início do tratamento, no Brasil.

1.2 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE DO HIV/AIDS

No início da década de 80, os Estados Unidos testemunharam o surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (aids), relatados pelo Relatório Semanal de Morbidade e Morbimortalidade (MMWR) ao *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) que recebeu várias notificações de casos de sarcoma de Kaposi, pneumonia e doenças oportunistas em homens que fazem sexo com homens (HSH). Em 1983, o agente etiológico desta síndrome é caracterizado e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi pela primeira vez isolado e identificado como pertencente à família *retroviridae* do gênero *lentivirus* dos retrovírus humanos (CDC et al., 1981; CDC et al., 2006).

Os vírus pertencentes à família *retroviridae* são esféricos com tamanho aproximado entre 80 nm e 120 nm, e seu material genético é constituído por RNA de cadeia simples e senso positivo. O genoma de RNA do HIV-1 contém as informações necessárias para sintetizar as 15 proteínas fundamentais que desempenham funções estruturais, enzimáticas, regulatórias, acessórias e de replicação viral nas células hospedeiras. O genoma do RNA (gRNA⁸) viral é complexado pela proteína do nucleocapsídeo (NC) e ligado à transcriptase reversa (TR), integrase (IN) e protease (PR) (Figura 1). As proteínas são envolvidas pelo capsídeo (CA) e pelas

⁸ O gRNA (RNA genômico) refere-se ao RNA que contém a sequência genética completa de um vírus, como o HIV.

proteínas da matriz (MA), enquanto o envelope do vírion⁹ envolve o núcleo incorporando as glicoproteínas do envelope viral. Essas glicoproteínas formam um domínio transmembrana e superfície, ligando-se ao receptor celular permitindo a entrada do vírus (VAN HEUVEL, *et al.*, 2022; DUFAIT *et al.*, 2012).

Existem dois tipos de HIV, HIV-1 e HIV-2. Compartilham-se entre si diversas semelhanças quanto ao seu mecanismo de replicação intracelular, formas de transmissão e consequências clínicas. O HIV-1 tem maior prevalência e é mais patogênico, levando a progressão para a aids mais rapidamente, quando comparado com HIV-2, endêmico principalmente na África Ocidental e disseminado pela Ásia (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2010, NYAMWEYA *et al.*, 2013).

Figura 1 – Estrutura do vírus do HIV.

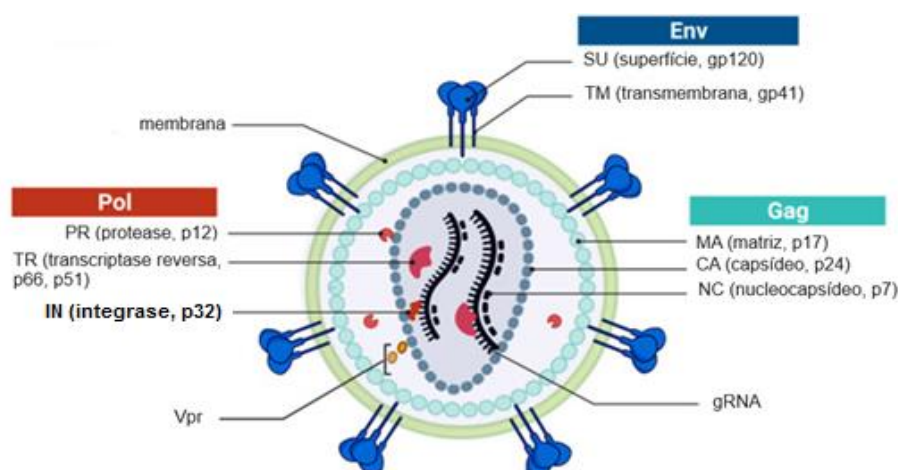


Figura 1 – O gene Gag codifica as proteínas estruturais da matrix (MA), capsídeo (CA) e nucleocapsídeo (NC) que formam o núcleo viral. O gene Pol codifica as enzimas virais protease (PR), transcriptase reversa (TR) e integrase (IN). O gene Pol é seguido pelos dois genes reguladores rev e tat e três genes acessórios vif, vpr e vpu. Env codifica as glicoproteínas do envelope viral — a unidade de superfície (SU) gp120 e a unidade transmembrana (TU) gp41. Env é seguido por outro gene acessório nef. O vírion envelopado maduro tem uma forma esférica e é envelopado por uma membrana de bicamada lipídica derivada da célula hospedeira contendo 7–35 trímeros de glicoproteínas do envelope. A camada interna da membrana ancora as proteínas MA derivadas de Gag e também abriga Vpr e PR. O capsídeo é encontrado dentro do centro do vírion e contém as duas cópias de gRNA, TR e IN. O gRNA é estabilizado pelas proteínas NC.

Fonte: VAN HEUVEL, *et al.*, 2022.

⁹ Vírus cujo ácido nucleico é o RNA. Essa forma viral é liberada na corrente sanguínea, fruto da replicação viral, e encontra-se livre nos diversos fluidos corporais. É a forma viral quantificada pelos testes de CV e identificada nos testes de genotipagem convencionais.

A infecção pelo HIV-1 ocorre principalmente pelo contato sexual desprotegido, exposição parenteral (compartilhamento de agulhas e transfusão de sangue) e transmissão vertical de mãe para filho. A transmissão sexual depende do contato pela mucosa do epitélio que ocasiona a infecção de uma única célula alvo. A transmissão do HIV-1, então, se dá pelo contato com o fluido corporal que contém vírions ou células infectadas (BECERRA; BILDSTEIN; GACH, 2016).

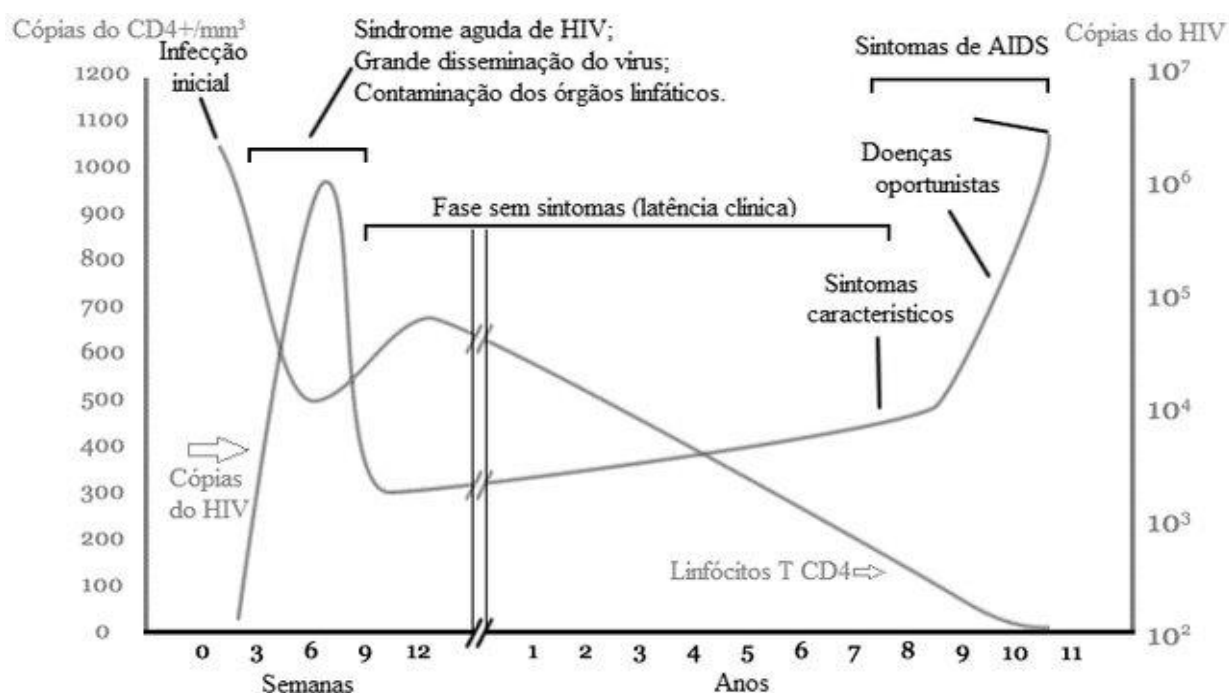
O HIV-1 tem tropismo¹⁰ por células T auxiliares reguladoras da resposta do sistema imune humoral e celular que induzem a forma mais extrema da piora imunológica em humanos e acarreta no declínio das células linfócitos TCD4+ (LT-CD4+), macrófagos, células dendríticas e subconjuntos de células T em repouso. Consequentemente, gera o enfraquecimento do sistema imune do indivíduo, progredindo para aids (VAN HEUVEL *et. al.*, 2022) e levando a contagem das células LT-CD4+ a um decréscimo <100 células cópias/mL (MOIR; CHUN; FAUCI, 2011).

Os estágios iniciais e finais da infecção pelo HIV-1 são coordenados por proteínas virais. A proteína CA, principal proteínas estrutural do vírus se organiza em uma geometria de capsídeo única (DWIVEDI, R. *et.*, 2024). A infecção pelo vírus do HIV-1 apresenta quatro fases clínicas: infecção aguda podendo ser chamada de síndrome de soroconversão, fase assintomática, fase sintomática e aids (RACHID; SCHECHTER, 2017). A infecção aguda ocorre em média de duas a quatro semanas quando a replicação viral é intensa nos tecidos linfoides. Durante a síndrome de soroconversão a CV-HIV apresenta-se elevada, superior a 500.000 cópias/mL e os níveis de LT-CD4+ decaem devido ao tropismo do vírus para reprodução viral (Figura 2). As principais manifestações clínicas são: febre, cefaleia, astenia, adenopatia, faringite, exantema e mialgia, além de sintomas digestivos e manifestações neurológicas (BRASIL, 2023).

¹⁰ É a capacidade de um vírus infectar células específicas de um organismo.

A fase assintomática¹¹ ou latência¹² à viremia segue constante e cresce lentamente ($1-1 \times 10^5$ cópias/mL) com queda significativa das células LT-CD4+. Embora o termo “latência” seja utilizado, o vírus continua seu processo de replicação com grande número de células LT-CD4+ sendo infectadas. Diferente da fase assintomática que não há sintomas aparentes, exceto pela linfadenopatia generalizada persistente da infecção aguda, na fase sintomática as células LT-CD4+ declinam a um valor de 100 células/mL, aumentando a susceptibilidade à infecções por patógenos agressivos como *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium*, Cytomegalovirus, *Toxoplasma gondii* e *Cryptococcus*. Também podem ocorrer as malignidades associadas a patógenos virais, como sarcoma de Kaposi (BECERRA; BILDSTEIN; GACH, 2016).

Figura 2 - História natural da infecção pelo HIV em indivíduos não tratados.



Fonte: ZANETTI, 2019.

No contexto do complexo relacionado à aids (ARC), é observada uma alta viremia, e as células de defesa do sistema imunológico apresentam uma contagem abaixo de

¹¹ Assintomático é um indivíduo que está infectado com vírus do HIV, mas não desenvolve sintomas.

¹² É a capacidade de um vírus patogênico permanecer dormente dentro de uma célula.

200 células/mL, resultando na manifestação de múltiplos sinais e sintomas. Esses sinais e sintomas são característicos da imunodeficiência e incluem, entre outros, IO, ocorrência de neoplasias, disfunção orgânica e ativação do processo inflamatório (BRASIL, 2023).

1.3 RESISTÊNCIA AOS ARV

As mutações de resistência viral aos ARV surgem em decorrência da falha ao tratamento. A falha pode ser atribuída por diversos mecanismos, como mutações de inserção¹³ e substituição¹⁴, variação de sequência do RNA viral devido a alta taxa de mutação na proteína do CA e alterações induzidas por medicamentos nas enzimas do HIV. A maioria das mutações reduzem a susceptibilidade dos ARV, restringindo opções terapêuticas a longo prazo. O acúmulo de mutações de resistência viral a múltiplos medicamentos pode resultar na falha ao tratamento. A medida que as mutações se acumulam, as alterações genômicas do vírus do HIV conferem-lhe resistência, possibilitando o desenvolvimento de novos subtipos virais. Esse processo é conhecido como mutações de resistência a medicamentos (CHEN, X.; CHEN, X.; L., 2024; TANG; SHAFER, 2012)

A replicação do HIV resulta em altas taxas de mutação, com a detecção de uma mutação por nucleotídeo em até 90% dos casos de falha virológica. A resistência aos ARV pode estar relacionada com o uso inadequado do medicamento - resistência adquirida¹⁵ que é consequência da adesão abaixo do ideal; ou a

¹³ Adição de nucleotídeos, geralmente múltiplos de três, que leva a um aumento no número de aminoácidos na sequência viral.

¹⁴ A substituição envolve a troca de um nucleotídeo por outro dentro da sequência genética.

¹⁵ Durante os períodos de adesão irregular, níveis séricos baixos dos medicamentos, insuficientes para suprimir completamente a replicação viral, exercem pressão seletiva sobre a população viral e promovem a emergência de subpopulações resistentes aos medicamentos. São detectadas em até 90% dos casos de falha virológica.

resistência transmitida¹⁶ – transmissão de vírus resistente ou esquemas inadequados (BRASIL, 2023; TANG; SHAFER, 2012).

As mutações de resistência viral são determinadas usando uma abreviatura seguindo a padronização internacional baseada na substituição de aminoácidos (aa) no material genético da sequência do vírus do HIV-1, seguindo o padrão de abreviatura da Tabela 1 (WENSING, *et al.*, 2022). Cada mutação é oriunda da substituição enzimática por um código do aa de referência do tipo selvagem e uma letra referente ao aa, seguido pelo código de uma letra para a mutação do aminoácido encontrada na sequência, Quadro 1 (TANG; SHAFER, 2012).

Tabela 1 - Aminoácidos e suas abreviaturas.

Aminoácido	Letra	Aminoácido	Letra
Alanina	A	Metionina	M
Cisteína	C	Asparagina	N
Aspartato	D	Prolina	P
Glutamato	E	Glutamina	Q
Fenilalanina	F	Arginina	R
Glicina	G	Serina	S
Histidina	H	Treonina	T
Isoleucina	I	Valina	V
Lisina	K	Triptofano	W
Leucina	L	Tirosina	Y

Fonte: Retirado do WENSING, *et al.*, 2022.

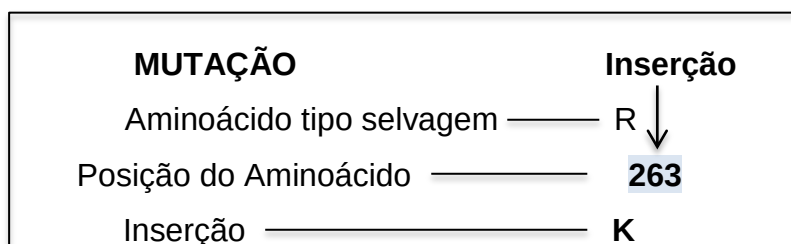
A enzima IN do HIV-1 é codificada na extremidade 5' do gene pol¹⁷ e contém 288 aminoácidos (aa) em três domínios funcionais: o zinco N-terminal (aa 1–50), o domínio do núcleo catalítico (aa 51–212) e a ligação do DNA terminal do domínio C

¹⁶ Identificável em teste de genotipagem pré-tratamento, é causa menos comum de falha virológica. A migração do EFV para DTG no esquema inicial contorna o problema da resistência transmitida, já que a transmissão de vírus com mutações de resistência no gene da integrase continua a ser rara.

¹⁷ O gene pol, codifica todas as enzimas virais que atuam na replicação do HIV, são elas: p11, p66/p51 e p3210,11. A clivagem proteolítica da poliproteína expressa pelos genes gag e gag/pol é essencial para a infectividade das partículas virais.

(aa 213–288). O domínio do núcleo catalítico desempenha um papel fundamental na atividade da IIN e na ligação do DNA terminal do domínio C envolvido na ligação do DNA viral e celular e integração com a RT (DJOJOSUGITO, et. al, 2022).

Quadro1 - Modelo do mecanismo de inserção de mutação de resistência viral ao HIV.



Quadro1: A ilustração acima representa a forma correta de realizar a leitura do mecanismo de inserção de mutação de resistência viral. A letra R representa que a Arginina no aminoácido do vírus selvagem na posição 263 que foi substituído pela Lisina (K) na resistência viral ao medicamento.

Fonte: Retirado do WENSING, et al, 2022.

As mutações identificados pelos algoritmos de classificação de resistência seguem os seguintes critérios: (i) experimento de passagem *in vitro* para validar e verificar a contribuição da resistência viral introduzindo mutações específicas no gene do HIV para avaliar a capacidade do vírus de resistir ao medicamento; (ii) testes de suscetibilidade de isolados clínicos ou laboratoriais; (iii) sequenciamento viral nos indivíduos com falha virológica; (iv) estudos no vírus selvagem e a resposta virológica do indivíduo exposto ao medicamento. (WENSING, et al, 2022).

A disseminação do HIV-1 no mundo permitiu uma distribuição heterogênea dos subtipos do HIV. Existem cerca de 40 substituições de aa associados a resistência viral aos IIN, a maioria localizada na posição 66, 92, 147 e 155 da enzima. Essas mutações associadas à resistência são encontrados em locais ativos da enzima IN, comprometendo a função enzimática e a capacidade replicativa do vírus (DJOJOSUGITO, et. al, 2022).

O subtipo B apresenta-se mais frequente na Europa e nas Américas e em menor proporção na África e Ásia onde os subtipos A, C, D e E são mais frequentes. No Brasil, estudos demonstram que o subtipo B é mais predominante, seguido pelos F e C e poucos casos identificados de D e A (SIMON *et al.*, 2010). A facilidade do

subtipo B em se recombinar explica a rápida propagação nas diferentes regiões do país, durante os primeiros anos da epidemia do HIV-1 (DA SILVA, 2022). O subtipo F e formas recombinantes desempenham um papel importante na epidemia em todas as regiões do país. Uma exceção ocorre na região Sul onde o subtipo C representa mais de 50% das infecções (BRASIL, 2022).

1.3 EPIDEMIOLOGIA DO HIV/AIDS NO BRASIL E NO MUNDO

O Programa das Nações Unidas sobre HIV (UNAIDS) estima que, em 2022, 39 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com HIV, com média de 1,3 milhões de novas infecções. O aumento no acesso aos diagnósticos e aos cuidados em saúde eficazes, incluindo para doenças oportunistas, permitiu que o HIV se tornasse uma condição de saúde crônica graças à incorporação de tecnologias cada vez mais inovadoras que diminuíram a chance do desenvolvimento de resistência e aumentaram a sobrevivência das PVHA. Em 2023, as mortes por doenças relacionadas à aids levaram 630 mil vidas, demonstrando que ainda existem lacunas significativas nos serviços de saúde em todo mundo (UNAIDS, 2024). O acesso à TARV está disponível para 29,8 milhões de pessoas. Em mulheres grávidas com diagnóstico positivo para prevenir a transmissão vertical, 82% têm acesso à TARV (UNAIDS, 2024).

No Brasil, de acordo com dados epidemiológicos oficiais, do início da década de 80 até junho de 2022, 1.088.536 milhão de pessoas no país viviam com HIV. A taxa de infecção pelo HIV apresentou um decréscimo de 26,5%, passando de 22,5 casos/100 mil habitantes em 2011 para 16,5 casos/100 mil habitantes em 2021, e por outro lado, houve um aumento expressivo em jovens com idade de 15 a 24 anos (BRASIL, 2023).

Desde 2013, o Brasil recomenda o acesso à TARV independentemente da CV-HIV e LT-CD4+ (BRASIL, 2013). Como a transmissão viral reduz em pacientes adequadamente tratados, essa recomendação possivelmente contribuiu para a queda de 11,1% no número de casos de infecções pelo HIV de acordo com o Boletim Epidemiológico HIV/aids de dezembro 2022. Nos anos de 2019 e 2021,

houve maior percentual de redução nas regiões Sul (15,4%) e Sudeste (15,3%). Em relação às Unidades Federadas (UF), a redução de casos variou de 29,0% no Rio Grande do Norte a 3,4% no Amazonas. Entretanto, em cinco UF observou-se elevação dos casos de infecção pelo HIV: Acre (34,5%), Pará (15,5%), Maranhão (7,0%), Sergipe (6,2%) e Tocantins (5,7%) (BRASIL, 2022).

A proporção de infecção entre homens e mulheres vem sofrendo alterações ao longo do tempo. Em 2007 a taxa de infecção era 14 homens para cada dez mulheres, enquanto, a partir de 2020, essa proporção aumentou para 28 homens para cada dez mulheres. No que se referem às faixas etárias, os jovens entre 15 e 24 anos, representam 25,2% e 19,9% dos novos casos no sexo masculino e feminino, respectivamente. As novas notificações no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)¹⁸, em relação a cor de pele autodeclarada, observou-se que das novas infecções ocorreram entre brancos (32,0%) e 60,6% entre negros (12,5% de pretos e 48,1% de pardos). Com relação à escolaridade, houve um elevado percentual de valores ignorados (25,2%), prejudicando a análise dos dados. Entretanto, nos indivíduos com informações da escolaridade informada a maioria possuía ensino médio completo (34,7%) e superior incompleto ou completo (24,0%), em 2021 (BRASIL, 2022).

1.3 TRATAMENTO DO HIV NO BRASIL

O SUS visa garantir o acesso universal aos ARV, desde 1996, tornando-se uma referência internacional nas medidas de prevenção e diagnóstico do HIV. (BRASIL, 1998). Atualmente, existem 18 fármacos em diferentes e combinações (Tabela 2),

¹⁸ O Sinan é alimentado, principalmente, pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória. Sua utilização efetiva permite a realização do diagnóstico dinâmico da ocorrência de um evento na população, podendo fornecer subsídios para explicações causais dos agravos de notificação compulsória, além de vir a indicar riscos aos quais as pessoas estão sujeitas, contribuindo assim, para a identificação da realidade epidemiológica de determinada área geográfica.

pertencentes a seis classes terapêuticas disponibilizadas pelo SUS: ITRN, ITRNN, IP, inibidores de fusão (IF), IIN e antagonista da CCR5¹⁹ (BRASIL, 2023).

Tabela 2 - Medicamentos disponíveis no Brasil e principais mutações de resistência viral por classe de medicamentos.

CLASSE	MEDICAMENTO	MUTAÇÕES ASSOCIADAS A RESISTÊNCIA
Inibidores da transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos (ITRN)	Zidovudina (ATZ)	TAM (M41L / D67N / K70R L210W / T215FY); T69Ins / Q151Q
	Lamivudina (3TC)	M184VI / T69Ins / Q151Q
	Abacavir (ABC)	K65R / L74V / Y155F / T69Ins / Q151Q
	Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF)	K65R / T69Ins / Q151Q
	Emtricitabina (FTC)	M184VI / T69Ins / Q151Q
	Tenofovir Alafenamida (TAF)	K65R / T69Ins / Q151Q
Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Efavirenz (EFZ)	L100I / K101EP / K103NS/ Y188L/ G190ASE / M230L
	Nevirapina (NVP)	L100I / K101EP / K103NS/ Y181CIV / Y188L/ G190ASE / M230L
	Rilpivirina (RPV)	L100I / K101EP / E138AGKG / Y181CIV / Y188L/ G190ASE / M230L
	Etravirina (ETR)	L100I / K101EP / K103NS/ Y181CIV / Y188L/ G190ASE / M230L
Inibidor da Integrase IIN	Raltegravir (RAL)	T66K/ G188R / G140SAC / Y143RCH/ Q148HRK / N155H / E138K
	Dolutegravir (DTG)	G188R / G140SAC / Q148HRK / R263K
Inibidor da Protease (IP)	Atazanavir/r (ATV/r)	V32I / G48VM / I50L / I84V / N88DS / L90M
	Darunavir/r (DRV/r)	V32I / I50V / I54LM / L76V / I84V
	Lopinavir/r (LPV/r)	V32I / I47VA / I50V / I54VTALM / L76V / V82AFTS / I84V /
Inibidor de Entrada	Enfuvirtida (ENF, T-20)	G36DES / V38AEM / Q40H / N42T / N43D
Inibidores de CCR5	Maraviroque (MVC)	A316T / I323V66

Fonte: Elaborada pelo Autor.

Os ARV agem inibindo a replicação viral do vírus do HIV-1 no organismo e evita o

¹⁹ Receptor de quimiocina (MIP1- α , MIP1- β e RANTES) encontrado na superfície de algumas linhagens celulares. É utilizado como correceptor para a entrada do HIV nas células.

enfraquecimento do sistema imune. No Brasil, os ARV para o tratamento de PVHA são financiados e adquiridos pelo MS, por meio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF). O CESAF destina-se à garantir o acesso equitativo a medicamentos e insumos, para prevenção, diagnóstico, tratamento e controle de doenças e agravos de perfil endêmico, com importância epidemiológica, impacto socioeconômico ou que acometem populações vulneráveis, contemplados em programas estratégicos de saúde do SUS (BRASIL, 2024).

A OMS, no ano de 2013, publicou diretrizes para diagnosticar a infecção pelo HIV, cuidar das PVHA em uso da TARV e prevenir a infecção, preconizando o modelo da cascata de cuidado HIV/aids. A cascata permite monitorar e quantificar os indicadores de pessoas diagnosticadas²⁰, vinculadas²¹ e retidas²² ao cuidado, em tratamento ARV e com CV-HIV suprimida²³, possibilitando identificar as lacunas nas políticas de saúde e gerar informações estratégicas ao cuidado das PVHA (PAHO, 2014).

A cascata de cuidado contínuo tornou-se um instrumento para nortear as políticas sanitárias em saúde, garantindo o gerenciamento de informações estratégicas para o tratamento. No Brasil, observa-se esforços globais para o alcance da meta 95-95-95, proposta feita pelas Nações Unidas para 2030: 95% das PVHA do país diagnosticadas; 95% das PVHA diagnosticadas em TARV e 95% das pessoas em

²⁰ Diagnosticadas: pessoas que realizaram algum exame de LT-CD4+ ou CV-HIV que tiveram alguma dispensação de medicamentos ARV no ano. A essas, somam-se todas as pessoas que foram notificadas no Sinan – com HIV nos dez anos anteriores ou com aids nos cinco anos anteriores – e não apareceram no Siscel, Siclom ou SIM, corrigidas para subnotificação e para a cobertura de plano de saúde.

²¹ Vinculadas: são as PVHA que realizaram pelo menos um exame de LT-CD4+ ou CV-HIV ou que tiveram pelo menos uma dispensação de ARV. Adiciona-se a estimativa de pessoas vinculadas na rede privada e que não estão em tratamento, com base na cobertura de planos de saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

²² Retidas: são as PVHA que apresentaram pelo menos dois exames de CV-HIV ou dois exames de LT-CD4+ ou dispensação nos últimos cem dias do ano também para a rede privada.

²³ Supressão viral: o último exame de CV-HIV das PVHA que estão em TARV há pelo menos seis meses no ano e verifica-se se esse exame está abaixo de 1.000 cópias/mL.

TARV com CV-HIV suprimida. Os dados do relatório de monitoramento clínico do HIV 2022 demonstram que, ao final de 2021, 90% das PVHA no Brasil conhecem seu estado sorológico diagnosticadas, 81% estão em uso da TARV e, 95% destas com supressão viral suprimida <1000 cópias/mL (BRASIL, 2023).

O primeiro fármaco com atividade antiviral aprovado para uso clínico pela Food and Drug Administration (FDA) no tratamento de HIV/aids foi a zidovudina (AZT) no ano de 1987, pertencente a classe ITRN. Desde a introdução da monoterapia com esse medicamento, a TARV apresentou avanços significativos que permitiu reduzir a morbidade e mortalidade das PVHA, com ARV mais potentes, seguros, alta barreira genética, menos reações adversas a medicamentos (RAM) e administrados com menor frequência. Esses novos agentes antivirais, inclusive as formulações de liberação prolongada são fortemente promissores para preencher as lacunas no tratamento (CAMBOU; LANDOVITZ, 2020).

Em 2013, no Brasil adotou-se o tratamento inicial para PVHA com tenofovir 300 mg + lamivudina 300 mg + efavirenz 600 mg e, em março de 2015 foi disponibilizado em DFC, popularmente conhecido como 3 em 1 (BRASIL, 2015). Dois ensaios clínicos randomizados (START e TEMPRANO) auxiliaram as diretrizes internacionais (*Guidelines*) a recomendar o início da TARV independente da CV-HIV e dos níveis de contagem de linfócitos LT-CD4+ (START, 2015; TEMPRANO, 2015). Entretanto, a descoberta dos IIN fez com que o EFZ se tornasse uma terapia alternativa devido a ocorrências de eventos no sistema nervoso central (SNC) como: pesadelos, sonolência, tontura, insônia e comprometer a função hepática, sendo recomendado a substituição pelo DTG (BRITES, 2017; COSTA; VALE, 2023).

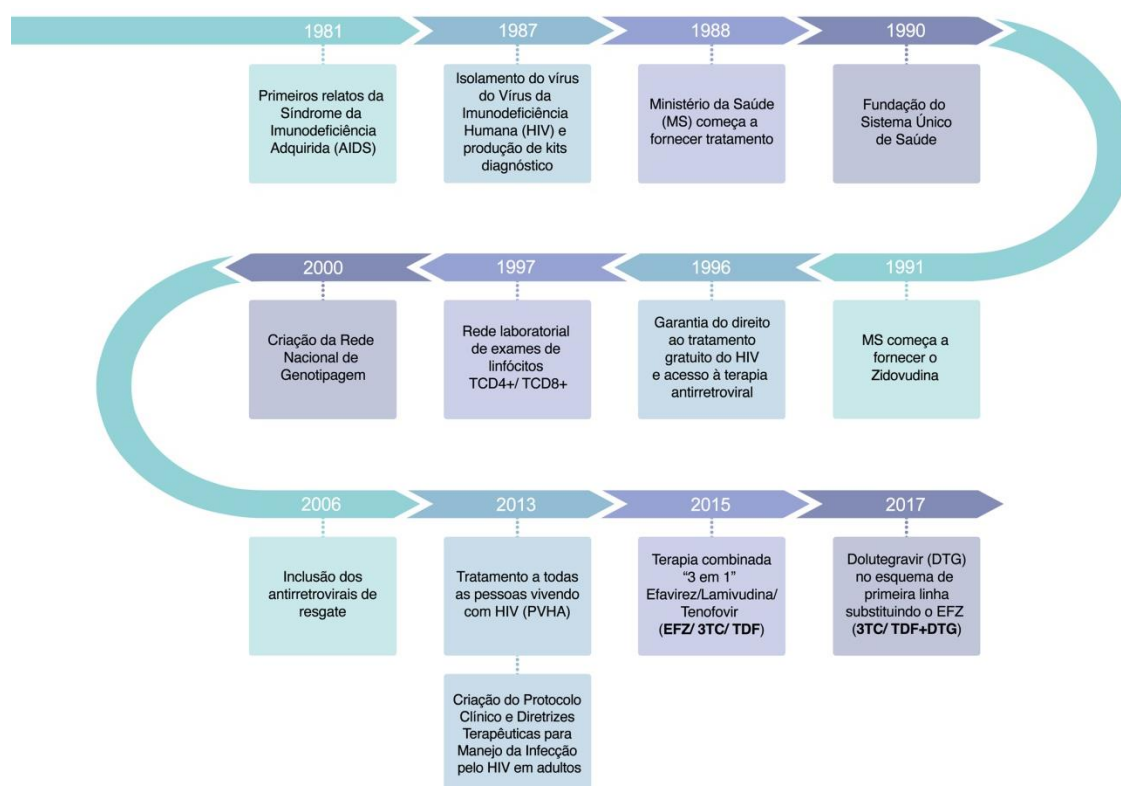
O DTG é um IIN do HIV-1 e 2 de segunda geração, aprovado pela FDA em 2013, desenvolvido por meio da otimização de análogos da carbamoilpiridona. A carboxamida C-5 do DTG confere maior flexibilidade à molécula, permitindo um ajuste mais eficaz na bolsa de ligação do intrassoma. Essa característica facilita a incorporação do DTG no sítio ativo da enzima IN quando comparado com os IIN de primeira geração RAL e elvitegravir (EVG), assegurando alta potência em relação a cepas virais do HIV-1 resistentes a esses medicamentos. Ao bloquear a

transferência da fita da IN do DNA viral para a célula hospedeira, o DTG inibe a atividade viral. Nesse sentido, o DTG apresenta melhores taxas de supressão viral, melhor tolerabilidade, menor custo e alta barreira genética para o desenvolvimento de resistência (DENG, *et al.*, 2024; MBHELE; CHIMUKANGARA; GORDON; 2021; MOLINA *et al.*, 2015; WALMSLEY *et al.*, 2015, PATEL *et al.*, 2014; HARE *et al.*, 2011).

O DTG pode ser administrado uma vez ao dia e apresenta rápida absorção, com tempo médio até a concentração máxima variando de 0,5 a 2,5 horas. O tempo de meia vida em PVHA é de 11 a 12 horas. É metabolizado pelo fígado pelo UGT1A1, e por um substrato menor do CYP3A4. O DTG é excretado de forma inalterada pela urina, sem necessidade de ajuste de dose em caso de insuficiência renal. Apesar de apresentar mutações associadas à resistência na classe da IN, a atividade do ARV é preservada atingindo rápida supressão viral em indivíduos sem tratamento prévio ou com experiência da TARV (PODANY; SCARSI; FLETCHER, 2017; COTTRELL; HADZIC; KASHUBA, 2013). O tempo médio de supressão viral < 50 cópias/mL em esquemas contendo DTG é aproximadamente quatro semanas. No entanto, estudos demonstraram que em PVHA não suprimidas após 12 semanas de uso da TARV apresentaram risco de falha, sugerindo possíveis problemas de adesão abaixo do ideal e desenvolvimento resistência aos ARV (ABOUD *et al.*, 2019; KEENE, *et al.*, 2021).

Seguindo estas tendências, em janeiro de 2017 a Resolução 07/2017 do MS incorporou o DTG para novos tratamentos em PVHA (BRASIL, 2017). O tratamento de primeira linha disponível no Brasil é composto por dois comprimidos: um de DTG e um outro de uma combinação de 3TC+TDF. A adoção desse esquema tem crescido constantemente, atingindo um patamar superior a 90% de primeiras dispensações a partir de 2020. Em 2022, 731 mil pessoas estavam em tratamento da TARV no Brasil, e desses, 94,4% receberam na sua primeira dispensação o esquema de primeira linha 3TC/TDF+DTG (BRASIL, 2023). Em resumo, na figura 3 está apresentada a resposta do MS brasileiro ao tratamento do HIV/aids, desde o início da década de 1980 até os dias atuais.

Figura 3 – Evolução da Resposta do Ministério da Saúde Brasileiro ao Tratamento do HIV/aids (1980 - Presente).



Fonte: Elaborado pelo autor.

1.3.1 Genotipagem

A genotipagem é uma estratégia para a avaliação da falha virológica. Segundo o PCDT brasileiro, a falha virológica é caracterizada pela CV-detectável em pelo menos seis meses após início do tratamento ou uma modificação da TARV com CV-detectável naqueles indivíduos que haviam atingido supressão viral sob tratamento. Nesse sentido, a falha virológica torna-se o principal método para caracterizar falha na TARV (BRASIL, 2023).

O teste genotípico de resistência do HIV (genotipagem) amplia o material genético viral e compara ao vírus selvagem de referência, identificando a sequência de nucleotídeos na região responsável pela codificação da proteína alvo do ARV: RT, da PR do gene pol, da IN (apenas para indivíduos que já usaram os ARV da classe

dos IIN), da gp41 e gp120²⁴ e da V3²⁵ que pode resultar na seleção de mutações associadas a resistência e reduzir a susceptibilidade dos ARV. No Brasil, o sistema Sisgeno possibilita o cadastro e liberação dos exames de genotipagem do HIV-1 e tipificação do alelo HLA-B*5701²⁶ pelos laboratórios executores (BRASIL, 2023, BRASIL, 2019).

Na genotipagem do HIV são analisadas as informações da diferença sequencial de aa do vírus do laboratório e do vírus do tipo selvagem²⁷. Por exemplo, a mutação na TR 'M184V' indica que, no lugar de uma metionina na posição 184, no vírus mutado há uma valina. O teste de resistência genotípica auxilia na prática clínica para identificar as mutações associadas à resistência em todas as classes de ARV. Na classe IIN e, principalmente, no fármaco DTG, pode-se identificar a mutação associada à resistência que contribui para diminuir a susceptibilidade do ARV (TANG; SHAFER, 2012).

Na prática clínica, é necessário avaliar dois critérios estabelecidos pelo PCDT antes da realização do exame: i. CV-detectável > 500 cópias/mL, ter indicativo de falha na adesão, ou interação fármaco-fármaco que influenciam na farmacocinética diminuindo a concentração do ARV; ii. apresentar CV-detectável > 500 cópias/mL após quatro semanas com viremias persistentes o que, em geral, representa falha virológica (BRASIL, 2023).

O teste de genotipagem deve ser realizado quando diagnosticada a falha virológica, visto que, a CV-HIV mesmo em baixos níveis leva a mutações e resistência cruzada. A análise da genotipagem deve ser realizada por um especialista em resistência, o MRG, para incorporar esquemas de resgate robustos. Por meio desse sistema, o MRG pode acompanhar a situação atual do exame e consultar o registro de exames e pareceres anteriores, além do histórico terapêutico do indivíduo. Essas

²⁴ A gp120 e a gp41 são glicoproteínas do envelope do vírus do HIV.

²⁵ É uma região do HIV que pode ser analisada para avaliar a resistência do vírus a ARV.

²⁶ É um alelo do sistema HLA que está associado a hipersensibilidade ao ABC.

²⁷ Cepa viral com constituição genética considerada normal, não apresentando mutações de resistência aos ARV.

informações subsidiam a interpretação do exame e a emissão do parecer com a sugestão terapêutica (BRASIL, 2023). No Quadro 2, está apresentada as considerações para o uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência aos antirretrovirais segundo o PCDT.

Quadro 2- Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência aos antirretrovirais.

Antes de solicitar	Motivo
O exame deve ser coletado na vigência da TARV.	Algumas mutações ficam arquivadas rapidamente após a interrupção da Tarv, devido à ausência da pressão seletiva exercida pelo medicamento, e acabam não aparecendo no exame realizado.
A carga viral deve estar detectável.	Com viremia baixa, a amplificação do genoma viral é mais difícil. No contexto de viremia muito baixa, mutações existentes podem não ser detectadas.
Tipos de Solicitação	Quando Solicitar
Genotipagem convencional (ITRN, ITRNN e IP).	Solicitar para toda falha virológica.
Integrase (raltegravir, dolutegravir).	Solicitar em caso de falha atual ou prévia a INI.
Genotropismo (alça V3 GP120 – maraviroque).	Solicitar na suspeita de resistência às 3 classes (ITRN, ITRNN e IP). Realizada automaticamente se a genotipagem convencional detectar resistência a essas 3 classes.
GP41 (enfuvirtida).	Solicitar em falha sob uso de enfuvirtida. Não é recomendada na ausência da pressão seletiva (falha prévia a enfuvirtida), pois as mutações ficam arquivadas.

Legenda: TARV = terapia antirretroviral; ITRN = inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos; ITRNN= inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; IP = inibidores da protease; IIN = inibidores da integrase.

Fonte: PCDT 2023.

A genotipagem pré-tratamento em PVHA virgens de tratamento não é permitido pelo sistema público de saúde do Brasil, sendo recomendada para os seguintes grupos: pessoas em uso atual ou prévio de TARV que tenham se infectado com um parceiro, pessoas com soroconversão para infecção pelo HIV durante o uso de PrEP, gestantes infectadas pelo HIV, pessoas vivendo com TB-HIV e crianças e adolescentes infectadas pelo HIV. A genotipagem pré-tratamento objetiva avaliar a possibilidade de resistência transmitida ao esquema inicial e orientar o esquema

terapêutico. No Brasil, a prevalência de mutações de resistência primária nas classes ITRN e ITRNN é de 9,5%, e considerando apenas a classe de ITRNN as mutações associadas à resistência foram de 5,8% (BRASIL, 2023).

Um estudo realizado no Rio Grande do Sul, em 2016, demonstrou que o impacto orçamentário do teste universal da genotipagem em PVHA resultaria para o SUS um aumento anual de 22 milhões de reais (RAMOS, 2016).

1.3.2 Classificação das mutações associadas à resistência segundo o Algoritmo de Stanford

A universidade de Stanford disponibiliza no seu site, o *Stanford HIV Drug Resistance Database (HIV-DB)*, que é uma ferramenta para auxiliar na detecção e análise do nível de resistência aos ARV. O banco de dados do algoritmo HIV-DB permite verificar e analisar a sequência do genoma viral e caracterizar o impacto das mutações associadas à resistência que podem reduzir a susceptibilidade aos medicamentos (LIU T.F., SHAFER R.W., 2006).

As mutações associadas à resistência apresentam uma variedade de níveis de resistência e são caracterizadas como maiores ou acessórias. As mutações maiores surgem mais precocemente durante a falha ao tratamento conferindo maior redução na susceptibilidade do ARV. As mutações classificadas como acessórias tendem a acumular-se após o desenvolvimento de uma mutação maior conferindo um aumento gradual na resistência (WENSING, *et. al*, 2019). Abaixo estão descritas a classificação dos níveis de resistência:

- O nível susceptível (S) indica que não houve nenhuma evidência de redução na atividade do ARV em comparação com a análise da sequência de um vírus de tipo selvagem (0 a 9);
- O potencial baixo nível de resistência (PBNR) indica que na sequência viral pode conter mutações associadas à resistência devido à exposição prévia ao ARV ou pode ocorrer mutações associadas à resistência quando ocorrer mutações acessórias adicionais (10 a 14);

- O baixo nível resistência (BNR) indica que na sequência viral analisada a atividade *in vitro* aos ARV está reduzida, e que o indivíduo pode apresentar resposta subótima ao tratamento (15 a 29);
- O nível de resistência intermediária (RI) indica alta probabilidade de que a atividade do ARV esteja comprometida, e embora apresente atividade residual contra o vírus a eficácia está reduzida quando comparado com sua potência original (30 a 59);
- O alto nível resistência (ANR) indica alto comprometimento da atividade do ARV, apresentando os mais elevados níveis de resistência *in vitro*. Em indivíduos infectados com o vírus do HIV-1 que apresenta mutações associadas à resistência, observa-se uma resposta mínima ou inexistente ao tratamento (≥ 60).

1.3.3 Adesão ao tratamento antirretroviral

O surgimento de mutações associadas à resistência pode estar relacionado com a adesão abaixo do ideal²⁸ (GIL. H., *et al.*, 2022). Uma das principais implicações a adesão abaixo do ideal é a resistência viral e a falha virológica, que impacta em trocas ao longo do tratamento e a necessidade de introduzir esquemas de resgate, fazendo com que a longo prazo a adesão diminua (MADRUGA *et al.*, 2018).

De modo conceitual a adesão em banco de dados eletrônicos é dividida em duas categorias: a primeira é um evento discreto, que avalia se o indivíduo recebeu ou não a primeira prescrição, enquanto a segunda é um processo contínuo que mede se foi dispensado ou não ao indivíduo determinado medicamento em um dado período de tempo (RAEBEL *et al.*, 2013).

Um indicador popularmente utilizado para mensurar a adesão em diversas doenças crônicas na literatura são a taxa de posse de medicamento (TPM) e proporção de dias cobertos (PDC). Esses indicadores utilizam dados secundários que possibilitam

²⁸ Refere-se a quando os pacientes não seguem o tratamento medicamentoso prescrito de forma adequada ou completa.

acesso rápido a informações individualizadas em muitos usuários (LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017).

O PDC tem sido utilizado com frequência como medida de adesão, tornando-se uma estratégia de avaliação de posse de ARV dispensado no sistema informatizado de abrangência nacional, o Siclom. O cálculo é realizado pelo número de comprimidos de ARV dispensados, dividido pelo número de comprimidos de ARV em um intervalo de tempo determinado (PETERSON *et al.*, 2007).

Na farmácia uma medida amplamente citada para computar a adesão a partir de dados eletrônicos é a medida contínua de intervalo múltiplo de disponibilidade de medicamentos, simplificando medidas CMA, dividida em nove propostas (CMA1-CMA9). O CMA mede a soma dos intervalos que o indivíduo teve acesso ao medicamento em diferentes intervalos. Dentre eles, o CMA5, apresenta como uma proposta para avaliar o PDC. O CMA5 avalia o total de dias em que, teoricamente, o indivíduo utilizou o medicamento na janela de observação, dividido pelo total de dias entre a primeira e a última dispensação (tempo de acompanhamento variável para todos os indivíduos). Esse valor é limitado a 100%, portanto a medicação excedente em cada intervalado é transferida para a seguinte até o final da janela de acompanhamento (VOLLMER *et al.*, 2012, DIMA *et al.*, 2017).

O CMA considera fatores como a janela de acompanhamento, janela de observação, inclusão da primeira e a última dispensação na avaliação, inclusão de posse de medicamento, possibilidade de haver medidas de adesão maiores que 100% e transferência de excesso do medicamento. No Quadro 3 está apresentado os métodos indiretos de medição da adesão por registros de dispensações de acordo com as Medidas Contínuas de Múltiplos Intervalos de Medicação (CMA) e a descrição do cálculo (RIBEIRO, *et al.*, 2022).

A adesão é influenciada por diversos fatores, como por exemplo, hábitos comportamentais e de estilo de vida, pelas características clínicas, da TARV e dos serviços de saúde e pela qualidade de vida (CARDOSO, *et al.*; 2019). Estratégias de simplificação dos esquemas de ARV para comprimido único diário também

estiveram associados à uma melhor adesão à TARV e na melhora da resposta imunológica ²⁹(DOS SANTOS, *et. al*, 2020). As consequências clínicas da baixa adesão à TARV estão a supressão viral incompleta, resistência adquirida, progressão clínica à aids e morte. Em consonância, uma adesão ideal possibilita melhorar a supressão viral, reduz as taxas de resistência, aumenta a sobrevida e impacta diretamente na qualidade de vida das PVHA. Associados a isso, múltiplos comprimidos diários é um preditor de descontinuação da TARV (SCOTT SUTTON; MAGAGNOLI; HARDIN, 2016).

²⁹ É a reação do sistema imunológico a um antígeno.

Quadro 3 - Métodos indiretos de medição da adesão por registros de dispensações de acordo com as Medidas Contínuas de Múltiplos Intervalos de Medicação (CMA) e a descrição do cálculo

Método	CMA	Descrição
Taxa de Posse de Medicamentos	CMA1	Total de dias cobertos pelos medicamentos, excluindo a última dispensação da janela de observação, dividido pelo total de dias entre a primeira e a última dispensação. Pode resultar em uma estimativa maior que 100%.
	CMA2	Total de dias cobertos pelos medicamentos, incluindo a última dispensação da janela de observação, dividido pelo total de dias entre a primeira e a última dispensação. Pode resultar em uma estimativa maior que 100%.
	CMA3	CMA1 limitado a 100%.
	CMA4	CMA1 limitado a 100%.
Proporção de Dias Cobertos (PDC)	CMA5	Total de dias em que, teoricamente, houve uso dos medicamentos na janela de observação, dividido pelo total de dias entre a primeira e a última dispensação na janela de observação (ie, tempo de acompanhamento variável para todos os indivíduos, a depender do total de dispensações disponíveis). Se houver novas dispensações dentro da janela de observação, a quantidade de comprimidos é adicionada após o fim do estoque oriundo da dispensação anterior. Limitado a 100%.
	CMA6	Total de dias em que teoricamente houve uso dos medicamentos na janela de observação, dividido pelo total de dias entre a primeira dispensação e o fim da janela de observação (ie, tempo de acompanhamento fixo para todos os indivíduos). Se houver novas dispensações dentro da janela de observação, a quantidade de comprimidos é adicionada após o fim do estoque oriundo da dispensação anterior. Limitado a 100%.

Continua.

Quadro 3 - Métodos indiretos de medição da adesão por registros de dispensações de acordo com as Medidas Contínuas de Múltiplos Intervalos de Medicação (CMA) e a descrição do cálculo

Método	CMA	Descrição
Proporção de Dias Cobertos (PDC)	CMA7	Total de dias em que teoricamente houve uso dos medicamentos na janela de observação, dividido pelo total de dias entre o início e fim da janela de observação (ie, período CMA7 de acompanhamento fixo para todos os indivíduos). Comprimidos em posse que são anteriores à janela de observação são adicionados à avaliação. Se houver novas dispensações dentro da janela de observação, a quantidade de comprimidos é adicionada após o fim do estoque oriundo da dispensação anterior. Limitado a 100%.
	CMA8	Total de dias em que teoricamente houve uso dos medicamentos na janela de observação, dividido pelo total de dias entre o início e fim da janela de observação (ie, período fixo para todos os participantes). Todavia, se houver posse de medicamentos anteriores à janela de observação, o início da janela de observação é adiado até que seja finalizado o uso teórico dos medicamentos prévios. Limitado a 100%.
	CMA9	Semelhante a medidas CMA7 ou 8, porém distribui a sobra dos períodos anteriores para as dispensações subsequentes e permite avaliar a adesão em intervalos de acompanhamento intervalares (por exemplo, mensais)

Fonte: Retirado de (RIBEIRO, *et. al.*, 2022).

A diretriz clínica do MS brasileiro define o ponto de corte $\geq$ do que 80% para uma adesão ideal. Um estudo de coorte internacional na Carolina do Sul (EUA) revelou que esquemas contendo DTG alcançaram a supressão viral com níveis de adesão de 80%, enquanto esquemas contendo EFZ requerem níveis de adesão superior a 90% (SUTTON, MAGAGNOLI, HARDIN, 2017). Além disso, indivíduos que iniciaram a TARV com esquemas contendo DTG uma vez ao dia apresentaram melhores taxas de adesão, melhor tolerabilidade e menores chances de eventos adversos,

quando comparado com esquemas contendo EFZ (CARDOSO, *et. al.*; 2019) e uma probabilidade de aproximadamente 90% de atingir a supressão viral em níveis intermediários de adesão (RODRIGUES, *et. al.*, 2023). Indivíduos vivendo com HIV-1 podem se beneficiar com intervenções imediatas ao primeiro sinal de não adesão e por testes de CV-HIV precoce. Além disso, a melhora da adesão ao tratamento pode levar a resupressão viral mesmo em casos de desenvolvimento de resistência ao DTG (PATON, *et. al.*, 2022).

Baixas taxas de adesão (<80%) aumentam o risco de falha virológica em PVHA que não utilizavam esquemas contendo DTG. Adicionalmente, a adesão ideal em indivíduos com esquemas contendo DTG assegura a supressão da CV-HIV, contribui para reduzir a progressão do HIV/aids (MBOGGO, *et al.*; 2024) e reduz o desenvolvimento de mutações associadas a resistência (VON WYL, *et al.*; 2013). Entretanto, resistência prévia à classe de ITRN também pode levar a problemas na adesão e facilitar o desenvolvimento de resistência ao DTG (LOOSLI *et. al.*, 2023).

Um estudo de simulação *in vitro* com esquemas contendo IIN em concentrações de medicamentos que simularam a adesão ideal ou incompleta identificou resistências emergentes em todos os ARV. E demonstrou que após a perda de múltiplas doses em esquemas contendo DTG+3TC e DTG+FTC+TAF, DTG+RPV, a barreira genética para o desenvolvimento de resistência dos ARV foi reduzida (ACOSTA, *et. al.* 2022).

A análise da adesão nos estudos ADVANCE e NAMSAL utilizaram dados de autorrelato e contagem de comprimidos em indivíduos em uso de DTG no esquema de primeira linha sem tratamento prévio na África Subsaariana. O autorrelato de doses perdidas nos quatro dias antecedentes a visita, demonstraram que 40% dos indivíduos relataram adesão incompleta no esquema 3TC/TDF+DTG. Uma análise comparativa com base na contagem média de comprimidos 16% dos indivíduos em uso de DTG apresentaram adesão abaixo de 95% e no estudo NAMSAL 30% dos indivíduos apresentaram adesão abaixo do ideal. O estudo ainda sinaliza que combinações de dois comprimidos da TARV (3TC/TDF+DTG) resultam

em uma adesão mais fraca quando comparados com regimes de DFC de 3TC/TDF/DTG (MCCLUSKEY, *et. al*, 2021).

A diminuição da adesão resultou em resultados de eficácia virológica mais baixo nos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2, que avaliaram a terapia dupla DTG +3TC em comparação com DTG+TDF+FTC em indivíduos virgens de tratamento com infecção por HIV-1. Entretanto, a alta barreira genética do DTG possibilitou altas taxas de supressão viral em indivíduos com variados níveis de adesão. O estudo sugere que a terapia dupla com DTG pode contribuir significativamente na adesão a longo prazo (AIT-KHALED, *et al*. 2021).

Buscando melhorar a adesão à TARV, novas classes de ARV têm surgido. São elas: inibidores de capsídeo (CAI), inibidores de maturação (MI), inibidores de translocação da transcriptase reversa de nucleosídeos (ITRNN), anticorpos monoclonais anti-CD4 (mAb), inibidores de fusão (IF), inibidores de ligação (AI) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa. Essas novas classes de ARV apresentam menos efeitos adversos, mais cômodos e toleráveis. A apresentação na forma injetável de ação prolongada pode melhorar a adesão reduzindo as doses diárias e simplificando os regimes terapêuticos. Mas apesar dos avanços, vários desafios ainda surgem como adesão variável aos comprimidos, altas taxas de supressão virológica, tolerabilidade e a resistência induzida e transmitida. Considerando que o desenvolvimento de mutações associadas à resistência pode limitar futuros esquemas terapêuticos, estima-se que 70% dos indivíduos em uso de terapia antirretroviral (TARV) com CV-HIV detectável apresentaram resistência a pelo menos um medicamento de diferentes classes (MACEDO *et al.*, 2011).

Em países de baixa e média renda, a incorporação de esquemas de ARV contendo DTG contribuirá para alcançar a meta 95-95-95 estabelecida pela OMS até o ano de 2030. Contudo, para minimizar o desenvolvimento de resistência em indivíduos virgens de tratamento com falha confirmada, as estratégias de monitorização do tratamento e da CV-HIV, a utilização de ARV altamente ativos com maior barreira genética e vigilância farmacoepidemiológica e genômica devem ser reforçadas (FOKAM, *et. al*; 2024).

1.4 INIBIDORES NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA (ITRN)

O processo de infecção pelo vírus do HIV-1 na classe ITRN, envolve a enzima TR que transcreve o genoma do RNA do vírus em DNA. No entanto devido a variabilidade genética do vírus, a TR está propensa a erros e em mutações. Essas mutações estão associadas, provavelmente, a resistências transmitidas antes do início da TARV. Existem três fatores associados ao desenvolvimento de resistência nesta classe: alta taxa de mutação típicas de vírus RNA, ciclo de vida rápido e a natureza de longo prazo da infecção pelo HIV-1, que combinadas permitem a rápida evolução viral e alta diversidade genética (PERELSON; RIBEIRO, 2013).

Os casos de resistência cruzada, ou seja, resistência a ARV da mesma classe são conhecidos na classe dos ITRN. Apesar disso, os medicamentos dessa classe continuam a ser a base dos esquemas de ARV recomendados pela OMS para o tratamento para o HIV-1, especialmente quando combinados com o DTG (WHO, 2024). Inicialmente os ARV dessa classe ITRN foram utilizados como monoterapia, e bem tolerados a curto prazo. Entretanto, o uso crônico desses medicamentos está associado a sérios e irreversíveis efeitos colaterais como comprometimento da função renal, perda da densidade mineral óssea, alterações metabólicas e hematológicas e dislipidemia (RACHID; SCHECHTER, 2017).

O mecanismo genético de resistência nesta classe ocorre devido a mutações discriminatória na TR para distinguir entre cadeia didesoxi-ITRN e os próprios desoxinucleotídeos trifosfatos (dNTPs) da célula impedindo que os ITRN sejam incorporados à cadeia do DNA viral. Uma das principais mutações discriminatórias TR é a K65R, principalmente no TDF e em menor grau estavudina (d4T), abacavir (ABC) e didanosina (ddl) (TANG; SHAFER, 2012; FOURATI *et al.*, 2013). Essa mutação diminui a atividade viral da maioria desses medicamentos (SANTOS-PEREIRA, *et al.* 2021).

Um segundo mecanismo de resistência nesta classe, ocorre um desbloqueio de *primer* que facilitam a retirada da excisão fosforolítica de um trifosfato de ITRN do DNA viral. As mutações de desbloqueio de primer são as mutações de análogos de

timidina (TAM), pois são selecionadas pelos análogos de timidina AZT e d4T (TANG; SHAFER, 2012).

Nesse sentido, a barreira genética para o desenvolvimento de resistência e a potência de um esquema de ARV é um preditivo para comprovar sua efetividade. No caso dos inibidores de transcrição reversa apenas uma mutação pode levar a resistência, como exemplo, a mutação M184V causa resistência *in vitro* de alto nível a 3TC (DIAZ, 2016).

Um estudo multicoorte com resultados virológicos de PVHA que mudaram com esquemas contendo DTG+3TC ou dois ITRN como estratégias de troca, demonstraram que a mutação M184V/I em testes prévios de resistência pode favorecer o desenvolvimento de falha virológica. Porém o esquema 3TC/TDF+DTG mostrou efetividade semelhante com o esquema 3TC+DTG (BORGHETTI, *et al.* 2022).

No estudo DAWNING avaliou-se a mutação M184V na TR em indivíduos com falha no tratamento de primeira linha com 3TC ou FTC em esquemas de três medicamentos associados com DTG. Foi evidenciado um impacto mínimo na supressão virológica após mudança para DTG+3TC embora dois indivíduos tenham apresentado a mutação associada à resistência na enzima IN G188A e mutações associadas a resistência L70G+M184V ou M184V+L219L/G na enzima TR (ABOUD *et al.* 2019).

O acúmulo de resistência aos análogos, principalmente aos ITRN está associado à falha ao tratamento e ao desenvolvimento de resistência ao DTG (HAUSER, *et.al.*, 2022). Os países como Brasil e Estados Unidos, em que o subtipo B do HIV é mais predominante, tem reportado um aumento gradativo de mutações de resistência primária aos IIN (DA SILVA *et. al*, 2022).

1.5 INIBIDORES NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO NUCLEOSÍDEOS (ITRNN)

Os ITRNN inibem a mesma enzima (TR) que os análogos de nucleosídeos, porém agindo em sítio diferente. Os medicamentos desta classe são altamente eficazes, resultando no rápido declínio da CV-HIV. No entanto, para que ocorra o desenvolvimento de mutações associada à resistência são necessárias de uma a duas mutações em alto nível (RACHID; SCHECHTER, 2017).

Os ITRNN inibem a TR do HIV-1 alostericamente por ligação a uma bolsa hidrofóbica ao sítio ativo da TR. A baixa barreira genética dessa classe na maioria das vezes está associada a esta bolsa de ligação. O alto nível de resistência à Nevirapina (NVP) requer uma única mutação em alto nível para desenvolver resistência. O EFZ requer duas mutações em alto nível assim como etravirina (ETR). Os mecanismos de resistência cruzada nesta classe estão associados à redução da suscetibilidade dos ARV. A baixa barreira genética nesta classe favorece o surgimento de múltiplas cepas virais resistentes aos ITRNN, mesmo detectados em teste de resistência prévia (TANG; SHAFER, 2012).

Os ITRNN foram amplamente utilizados antes da incorporação do DTG nos esquemas de primeira linha, principalmente a NVP e EFZ. A presença da mutação K103N antes de utilizar o esquema de primeira linha 3TC/EFZ/TDF estavam associados a um maior risco de desenvolver falha virológica (ALEXIEV, *et. al.*, 2023; BERTAGNOLIO, *et. al.* 2021).

A NVP e o EFZ possuem baixa barreira genética e estudos revelaram altos índices de resistência. A prevalência de resistência à classe ITRNN, varia entre 50% a 97% em adultos que falharam na TARV de primeira linha. Em crianças, também foram relatados elevados níveis de resistência pré-tratamento. Em 2018, a OMS recomendou a substituição dos ITRNN por DTG no tratamento inicial, especialmente se a mutação de resistência aos ITRNN $\geq 10\%$ (GIL. H., *et. al.* 2022, SCHRAMM, *et al.* 2022, WHO, 2021, WHO, 2018).

Em um estudo de revisão sistemática e metanálise avaliou-se o impacto das mutações associadas à resistência em PVHA iniciando a TARV em esquemas baseados em ITRNN, principalmente EFV. Os resultados indicaram que esquemas

contendo ITRNN estavam mais associados à maior risco de falha virológica, ao desenvolvimento de novas resistências e a troca ou descontinuação a TARV. Esses achados reforçaram as recomendações da OMS para a transição para esquemas contendo DTG (BERTAGNOLIO, *et. al.* 2021).

No Brasil, as mutações de resistência mais frequentes na classe ITRNN foram K103N e P255H, associadas, principalmente, ao uso do EFZ. Essas mutações resultaram em vários casos de falha no TARV (SANTOS-PEREIRA, *et. al.*, 2021). No estudo NADIA observou-se uma taxa de 3-4% de mutações associadas à resistência ao EFZ, taxa semelhante encontrada ao DTG igual a 4%. Nesse estudo, demonstra-se que indivíduos que mudaram de um esquema linha contendo ITRNN para regimes contendo DTG são mais propensos a desenvolver resistência, especialmente se já possuíam resistência aos ITRN (PATON, *et. al.*, 2022). Entretanto, novos estudos sugerem a expansão dos esquemas contendo DTG em PVHA que falharam com regimes contendo ITRNN (ASARE, *et. al.* 2023).

1.6 INIBIDORES DA INTEGRASE (IIN)

A classe de inibidores de transferência de fita integrase é a mais recente no tratamento de PVHA sendo recomendados como primeira linha no tratamento pela sua eficácia, segurança e poucas interações medicamentosas. A enzima IN acelera a inserção do DNA viral permitindo que ele seja incorporado ao genoma do hospedeiro. Os IIN inibem a transferência competindo com o sítio ativo da enzima deslocando a extremidade 3' do DNA viral quelando o cátion bivalente (Mg^{2+} ou Mn^{2+}) necessário para a atividade enzimática da IN (ANSTETT *et al.*, 2017).

O *Stanford HIV Drug Resistance Database* (HIV-DB) documentou pelo menos 25 códons para a IN do HIV de mutações maiores e/ou mutações acessórias (Liu TF, Shafer RW 2006). As principais mutações maiores associadas à resistência ao DTG são: R263K, Q148H e G118R acompanhadas com algumas mutações acessórias N155H, G140AS, E138AKT, T66K, E92Q e F121Y (MBHELE, *et. al.*, 2021). Um estudo revelou que as mutações F121, S153, G118, E138 e R263 na IN, sozinhas ou em associação com mutações acessórias em níveis variados podem prejudicar a

capacidade de replicação viral e influenciar na susceptibilidade ao DTG (WAINBERG; HAN, 2015).

Os IIN ligam-se a alça da enzima IN, situado nos resíduos proteicos dos códons 140 e 149. Essa região é conhecida como domínio catalítico que permite a quebra do DNA do hospedeiro e facilita a integração do genoma viral do HIV-1. Os IIN impedem a flexibilidade da alça de ligação da enzima na região terminal do genoma viral do HIV-1 ao genoma humano. As mutações associadas à resistência nessa classe acontecem quando a alça de ligação da enzima perde sua flexibilidade, diminuindo a atividade dos ARV (BRASIL, 2019). As principais mutações associadas à resistência aos IIN estão apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4 – Mutações maiores associadas à resistência aos IIN.

Antirretroviral	66T	92E	118G	138E	140G	143Y	147S	148Q	155N	263R
Bictegravir (BIC)	K	Q	R	KAT	SAC			HRK	H	K
Cabotegravir (CAB)	K	Q	R	KAT	SAC R			HRK	H	K
Dolutegravir (DTG)	K	Q	R	KAT	SAC			HRK	H	K
Elvitegravir (EVG)	AIK	Q	R	KAT	SAC		G	HRK	H	K
Raltegravir (RAL)	IAK	Q	R	KAT	SAC	RCH		HRK	H	K

Legenda: O quadro apresenta as mutações mais comuns associadas à resistência aos IIN. As mutações em vermelho estão associadas aos maiores níveis de redução na susceptibilidade ou da resposta virológica ao ARV. As mutações em negrito estão associadas na redução na susceptibilidade ou resposta virológica ao ARV. As mutações em texto simples contribuem na redução a susceptibilidade ao ARV, quando associada com outras mutações acessórias.

Fonte: Elaborado pelo autor. Adaptado do site de Stanford (<https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/INSTI/>).

As perspectivas com os IIN são promissoras devido aos inúmeros benefícios dos ARV dessa classe. Porém, à medida que os ARV de segunda geração³⁰ estejam ao

³⁰ Os antirretrovirais de segunda geração foram desenvolvidos para melhorar a eficácia, a resistência e o perfil de segurança em comparação com os antirretrovirais de primeira geração. Eles geralmente oferecem maior potência, menor toxicidade e menos interações medicamentosas, além de serem mais resistentes ao desenvolvimento de resistência viral.

alcance do maior número de PVHA é provável que a resistência aumente, como foi demonstrado pelos dados do monitoramento clínico do HIV de 2022 no Brasil. Nesse monitoramento, foi incluído PVHA com 12 anos ou mais em TARV por, no mínimo, 180 dias, que realizaram exame de genotipagem do HIV, segundo ano de coleta da amostra no período entre 2015 e 2022 (BRASIL, 2023). Os novos ARV desta classe em desenvolvimento serão estruturalmente melhores, pois apresentarão menos problemas com as mutações G118R, R263K e G140S/Q148H, aos IIN (ANSTETT *et al.*, 2017).

As mutações de resistência maiores aos IIN mais prevalentes no Brasil até setembro de 2022 foram G140SAC, Q148HKR, E138KAT, N155H, Y143CRH, R263K, S147G, e as mutações acessórias foram T97A, E157Q, G163RK, Q95K e S230R. A G140SAC e a E138KAT normalmente ocorrem em conjunto com mutações na posição Q148 e, que juntas, conferem resistência ao RAL e DTG (BRASIL, 2023).

Um recente estudo demonstrou que o risco de resistência ao DTG aumentou com a presença de resistência em algum nível (PBNR, BNR, RI, ANR) na classe de ITRN. O risco ainda esteve maior na monoterapia com DTG, quando comparado a TARV combinada com três ou mais medicamentos e para DFC DTG+3TC (LOOSLI *et al.*, 2023). O acúmulo de mutações as classes de IP, ITRN e ITRNN também estão sendo relacionados à resistência que podem reduzir a susceptibilidade à IN e consequentemente ao DTG (GIL, H., *et al.*, 2022). A magnitude da redução da susceptibilidade ao DTG varia conforme a localização da mutação associada à resistência no gene do HIV-1(WENSING, *et al.*, 2022).

Monitorar o perfil de resistência na classe do IIN tem se tornado necessário para fornecer informações sobre o perfil clínico, virológico e mutacional em PVHA com falha na IIN, principalmente, em países que utilizam esses ARV, de primeira como segunda geração para o tratamento do HIV (CECCHINI *et al.*, 2019). O uso generalizado em escala global do DTG pode representar grandes desafios na prática clínica, dentre esses, a resistência cruzada entre os IIN (GIL, H., *et al.*, 2022).

O mais recente Relatório sobre a Resistência aos medicamentos do HIV (HIV-DR) da OMS demonstrou altos índices de supressão viral do HIV-1 (>90%) em indivíduos que receberam esquemas contendo DTG. No entanto, os níveis de resistência ao DTG apresentaram uma tendência de crescimento, variando entre 3,9% e 8,6% atingindo até 19,6% em indivíduos com experiência de tratamento ou com transição da TARV em esquemas contendo DTG (WHO, 2024).

1.6.1 Prevalência de mutações e os fatores associadas às mutações de resistência ao DTG.

Foram encontrados na literatura nacional e internacional estudos sobre as mutações associadas à resistência ao DTG. Uma síntese dos principais estudos é apresentada no Quadro 5 no final desta sessão. A partir das informações descritas no quadro, observa-se que são recentes os estudos sobre o desenvolvimento de resistência ao DTG em indivíduos virgens de tratamento usando esquemas de primeira linha.

Um estudo de coorte, incluindo 2.696 indivíduos, analisou amostras de plasma ou sangue total de indivíduos diagnosticados com infecção por HIV, na Espanha. O estudo avaliou as características clínicas, epidemiológicas e virológicas associadas à resistência aos IIN. A maioria era do sexo masculino, HSH, de origem espanhola com idade média de 40-49 anos e 75% dos vírus do HIV na população estudada era do subtipo B. Em relação às mutações que conferem resistência de algum nível aos IIN de segunda geração, foram detectadas em 71 (2,6%) dos indivíduos, sendo N155H, G140S, Q148H as mais prevalentes. Neste estudo identificou-se poucas mutações associadas à resistência na classe da IIN em regimes contendo DTG e um baixo nível de resistência transmitida ao DTG. Os fatores associados à resistência incluíam o uso de drogas injetáveis, a idade avançada, mutações de resistência adicionais a outras classes de ARV e maior tempo de diagnóstico. Além disso, a baixa adesão terapêutica foi apontada como um provável fator contribuinte para o desenvolvimento dessas resistências (GIL, H., *et al.*, 2022).

Outro estudo em que houve a caracterização molecular e estrutural adicional da IN para auxiliar na compreensão dos mecanismos de resistência aos IIN em crianças e

adolescentes com experiência em antirretrovirais e que receberam DTG com falha virológica, reforçou-se que a adesão ideal é fundamental para a eficácia da TARV em qualquer população (VAVRO, *et. al*, 2022, PATON, *et. al*, 2022)

Em uma coorte colaborativa³¹ com 599 indivíduos, em sua maioria homens vivendo com HIV do subtipo B em uso de TARV combinada com três ou mais medicamentos avaliou-se os fatores de risco para o desenvolvimento de resistência ao DTG. Destes, 540 estavam em acompanhamento há mais de um ano desde o início da TARV com esquemas contendo DTG. A mutação na IN mais comum foi a R263K, seguida pela G140S/A/R e a G188R que tem forte impacto ao DTG. A prevalência de pelo menos um nível de resistência à classe de ITRN foi de 7% e os valores correspondentes à classe ITRNN foi de 15%. No estudo identificou-se que o risco de resistência ao DTG foi maior na monoterapia com DTG em comparação com a TARV combinada com três ou mais medicamentos e para o regime duplo de DTG/3TC (LOOSLI, *et. al*, 2023).

Um autor francês publicou dois artigos sobre o desenvolvimento de resistência ao DTG. Em 2019, as análises tiveram enfoque em indivíduos infectados pelo HIV-1 que apresentaram falência virológica em um regime contendo DTG, RAL ou EVT. Os fatores que estiveram associados ao surgimento de pelo menos uma mutação foram a CV elevada no momento da falha e baixo GSS³² (MARCELIN, *et. al*, 2019). No estudo realizado em 2021 foram incluídos indivíduos virgens de tratamento e com exposição prévia da TARV e apresentaram falha nos esquemas contendo IIN em regimes de terapia dupla ou tripla. Os autores identificaram que, além dos fatores citados anteriormente, o subtipo viral B em comparação com outros subtipos virais e a escolha entre os IIN de primeira e segunda geração (RAL e DTG, respectivamente) estiveram associado surgimento de pelo menos uma mutação na IN (MARCELIN *et. al.*, 2021).

³¹ É um tipo de estudo longitudinal no qual diferentes centros de pesquisa, instituições ou grupos colaboram para acompanhar uma ou mais populações ao longo do tempo.

³² O escore de sensibilidade genotípica (GSS) é uma pontuação algorítmica do status de instabilidade genômica.

Em um estudo avaliou-se 928 indivíduos virgens de tratamento com idade ≥ 19 anos no momento da primeira prescrição tratados com um IIN (RAL, EVT ou DTG) mais dois ITRN. Dentre os indivíduos em uso de DTG, a maioria era do sexo masculino vivendo com HIV do subtipo B. Destes, 3,6% apresentaram a mutação M184V/I e 10,2% apresentaram pelo menos uma mutação na classe de ITRNN. Durante o acompanhamento, 1,3% desenvolveram pelo menos uma mutação associada a resistência ao DTG e dois indivíduos com exposição prévia a TARV desenvolveram a mutação R263K associada com a mutação M184I. Os fatores que estiveram associados à resistência IN incluíam ter uma contagem de LT-CD4+ < 200 células/ μ L no início tratamento com esquemas contendo IIN e adesão incompleta ($< 80\%$) nos regimes contendo IIN. As mutações associadas à resistência neste estudo foram relatadas em indivíduos com histórico aparente de prescrição de TARV inferior a 95% indicando que ocorreu interrupção ao tratamento ou adesão irregular (LEPIK, *et. al*, 2017).

Em um único estudo brasileiro, avaliou o plasma de pacientes 113 indivíduos com falha virológica confirmada após pelo menos seis meses de uso de 3TC/TDF+DTG como esquema de primeira linha no sistema público de saúde brasileiro. Identificou-se sete indivíduos (6,2%) com mutações associadas à resistência: quatro indivíduos apresentavam uma mutação específica ao DTG a R263K, três indivíduos tinha a mutação G188R, um indivíduo apresentava à mutação E138A e outro a mutação G140R. Foi demonstrado que a adesão inadequada, a demora na solicitação nos testes genotípicos, a resistência transmitida, o subtipo HIV e a seleção de mutação como possíveis determinantes da resistência ao DTG no regime terapêutico inicial (DIAZ, *et. al*, 2023).

Embora vários estudos tenham caracterizado o desenvolvimento de mutações associadas à resistência ao DTG, outros demonstraram a resistência a classe de ITRN e ITRNN. Foram identificados, principalmente as mutações K103 N, M184V/I e a K65R no gene da TR em associação com as mutações que conferem resistência à enzima IN. Esses medicamentos são frequentemente utilizados nos esquemas terapêuticos combinados com DTG. Há evidências que mutações associadas à resistência à classe de ITRN em qualquer nível aumenta o risco de resistência ao

DTG (LOOSLI, *et. al*, 2023). Estudos envolvendo indivíduos com falha confirmada no tratamento de primeira linha do HIV demonstraram que as mutações associadas à resistência são comuns na classe ITRN/ITRNN (HAUSER, *et. al*, 2022). Outras evidências indicaram que o DTG mais dois ITRN produziram supressão viral duradoura em 96 semanas, incluindo indivíduos com resistência pré-existente aos ITRN (PATON, *et. al*, 2022; ASARE, *et. al*. 2023).

A resistência prévia aos medicamentos das classes ITRN e ITRNN aumentou o risco de resistência aos IIN (LAN, *et. al*, 2022). Resultados de estudos recentes indicaram que PVHA que mantinham CV-HIV não suprimida e foram tratados com 3TC/TDF+DTG alcançaram supressão virológica, confirmando as recomendações da OMS para o uso do DTG em esquemas combinados com ITRN (CLAIRE, *et. al*, 2021).

No estudo DAWNING avaliou a eficácia e a segurança do DTG em comparação com o lopinavir potencializado com ritonavir (LPV/r), ambos combinados com 2 ITRN em adultos com infecção por HIV-1 com falha virológica no esquema de primeira linha. Foi observado 2% de mutações associadas à resistência nos indivíduos em uso de DTG+2ITRN. As mutações maiores identificadas foram G118R e G263K em associação com outras mutações que contribuem para a redução da susceptibilidade do DTG: E138E/K, A49G, H51Y e S230R. Neste estudo, o DTG apresentou melhor perfil de supressão viral quando comparado com LPV/r. No entanto, alterações ou mutações na enzima IN do HIV-1 foram associados a um aumento no desenvolvimento de resistência ao DTG e à redução da capacidade de replicação viral em todos os indivíduos do estudo (UNDERWOOD, *et. al*, 2022).

Em uma população de PVHA recém-diagnosticadas sem tratamento prévio em países do Mediterrâneo (França, Grécia, Itália, Portugal e Espanha), a maioria dos indivíduos era do sexo masculino (72,2%), HSH (43,0%), na faixa etária de 30 a 50 anos (45,3%), originários da Europa (47,2%), com diagnóstico tardio (44,9%) e 56,3% dos PVHA estavam infectados pelo subtipo B do HIV-1. A prevalência de mutações associadas à resistência clinicamente relevantes na IN foi de 2,33% (T66I, T66A, E92Q, E138T, E138K, Y143R, S147G, R263K) sendo que apenas 0,15% ao

DTG. Na classe de ITRN, a prevalência foi 5,77% (M184V, M184I, K65R/N, K70E) com 0,89% de mutações associadas à resistência ao TDF e 1,07% ao 3TC/FTC. No estudo foi apresentado dados de baixos níveis de resistência inicial a um regime de tratamento de primeira linha que utiliza DTG (SALAZAR, *et. al*, 2022).

Apesar da preocupação com o desenvolvimento de resistência ao DTG, vários estudos forneceram informações a OMS para sustentar o uso do DTG associado a dois ITRN, mesmo em caso de resistência prévia à classe ITRN, e também o uso do DTG em regimes com ITRNN. Entretanto, destaca-se a necessidade da vigilância da resistência aos esquemas de primeira linha com a disponibilização de testes de genotipagem, principalmente nos indivíduos com exposição aos IIN, a fim de preservar a classe dos IIN e evitar a resistência transmitida (PATON *et. al.*, 2022; FAN, *et. al*, 2022; HUIK, *et. al*, 2022; UNDERWOOD, *et. al*, 2022; TSAI, *et. al*, 2019).

Quadro 5 – Estudos sobre as mutações e os fatores associados às mutações de resistência viral ao DTG.

TÍTULO	AUTORES, ANO (LOCAL)	AMOSTRA (n)	% RESISTÊNCIA DTG	POPULAÇÃO	DELINEAMENTO	INSTRUMENTO UTILIZADO PARA CLASSIFICAÇÃO DA RESISTÊNCIA	PRINCIPAIS MUTAÇÕES ASSOCIADAS À RESISTÊNCIA VIRAL AO DTG	MUTAÇÕES NO GENE RT E INTEGRASE	FATORES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AO DTG OU RESULTADOS
Clinical outcomes with second-line dolutegravir in people with virological failure on first-line non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimens in South Africa: a retrospective cohort study	ASARE, <i>et. al.</i> 2024 (África do Sul)	1.214	6,0%	Pessoas vivendo com HIV com 15 anos ou mais que mudaram para uma terapia de segunda linha de AZT/XTC/LPV/r, AZT/XTC/DTG e TDF/XTC/DTG.	Estudo retrospectivo.	Não utilizou.	Não avaliou.	Não avaliou.	Utilização do DTG em PVHA e que apresentam falência virológica enquanto recebem TARV de primeira linha baseada em ITRNN.
Dolutegravir-associated resistance mutations after first-line treatment failure in Brazil	DIAZ, <i>et. al.</i> 2023 (Brasil)	113	6,2%	Indivíduos com falha virológica confirmada após pelo menos seis meses de uso de 3TC/TDF+DTG como esquema de primeira linha.	Coorte retrospectiva	IAS-EUA de 2019	Maiores: R263K, G188R, E138A, G140R. Acessórias: M50I + L74I e M50I + G193E, L101I e T124A; Maiores e Acessórias: R263K/R + M50I/T e L101I/V; G140R + G163R; E138A + V151A; R263K + E157Q; R263K/R + L101I e G149A/G	K70E, M184V, TAM (M41L)	Adesão seletiva inadequada, a demora na solicitação nos testes genotípicos, a resistência transmitida, o subtipo HIV e a seleção de mutação como possíveis determinantes da resistência ao DTG no regime terapêutico inicial.
Factors associated with HIV-1 resistance to integrase strand transfer inhibitors in Spain: Implications for dolutegravir-containing regimens	Gil. H., <i>et. al.</i> 2022 (Espanha)	2.696	2,6%	Amostras de indivíduos diagnosticados com infecção por HIV-1 na Espanha.	Ensaio Clínico	Stanford HIV Database e o algoritmo Stanford HIVdb.	Maiores: N155H, G140S, Q148H e Y143X. Acessórias: T97A, G163R, G163R/K e D232N. Maiores e Acessórias: Q148H + G140S e T97A; R263K e S230R;	M184V, L74V, K70E, G190A, K103N, V179E.	Indivíduos que usaram drogas injetáveis, a idade avançada, mutações de resistência adicionais a outras classes de ARV e maior tempo de diagnóstico foram associados à resistência. E um provável fator é a baixa adesão terapêutica.

Quadro 5 – Estudos sobre as mutações e os fatores associados às mutações de resistência viral ao DTG.

TÍTULO	AUTORES, ANO (LOCAL)	AMOSTRA (n)	% RESISTÊNCIA DTG	POPULAÇÃO	DELINEAMENTO	INSTRUMENTO UTILIZADO PARA CLASSIFICAÇÃO DA RESISTÊNCIA	PRINCIPAIS MUTAÇÕES ASSOCIADAS À RESISTÊNCIA VIRAL AO DTG	MUTAÇÕES NO GENE RT E INTEGRASE	FATORES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AO DTG OU RESULTADOS
HIV-1 drug resistance in people on dolutegravir-based antiretroviral therapy: a collaborative cohort analysis	LOOSLI, <i>et. al</i> , 2023 (Canadá, França, Alemanha, Itália, Países Baixos, Suíça, África do Sul e Reino Unido)	599	6,0%	Indivíduos submetidos a testes de resistência genotípica do RNA plasmático do HIV-1 cobrindo o gene da integrase entre 2 semanas após o início e até 2 meses após a interrupção de qualquer regime baseado em dolutegravir	Coorte colaborativa	Stanford HIV Database e o algoritmo Stanford HIVdb.	Maiores: R263K, G188R, Q148R, G140R/A/S, N155H. Acessórias: E157Q, T97A.	M184V/I	O risco de resistência ao dolutegravir foi maior na monoterapia com dolutegravir em comparação com a TARV combinada com três ou mais medicamentos e para o regime duplo de dolutegravir mais lamivudina. A resistência a classe de ITRN em qualquer nível aumentou o risco de resistência ao dolutegravir. É necessário a monitorização constante do DTG para prevenir a resistência a nível individual e populacional.
Acquired HIV drug resistance mutations on first-line antiretroviral therapy in Southern Africa: Systematic review and Bayesian evidence synthesis	HAUSER, <i>et. al</i> , 2022 (África Meridional)	18 estudos	-	Estudos que relatavam mutações de resistência aos medicamentos entre pessoas que vivem com VIH (PVHA) que sofreram falha virológica na TARV de primeira linha baseada em IIN na África Meridional.	Revisão Sistemática	Não utilizou.	Não avaliou.	M184 e K65 N/R, K103N/R/S; V106A/I/M, Y181C/I/V e G190A/E/R/S; K103N/R/S e Y181C/I/V, Y181,	Na África Meridional, mutações de resistência aos ITRN/ITRNN são comuns em pacientes que falham na TARV de primeira linha. Embora esses pacientes possam ser transferidos para um regime com dolutegravir e ITRN resistentes, essa combinação pode comprometer a eficácia da TARV a longo prazo.
Drug Resistance to Integrase Strand-Transfer Inhibitors among HIV-1-Infected Adults in Guangdong, China	LAN, <i>et. al</i> , 2022 (China)	1.208	0,37%	Indivíduos infectados pelo HIV-1 com 16 anos ou mais, sem tratamento prévio ou em uso da TARV com carga viral do HIV-1 acima de 1.000 cópias/mL	Transversal	Stanford HIV Database e o algoritmo Stanford HIVdb.	Maiores: T66I, E92Q, G188R, E138K, G140A, S147G, Q148R. Acessórias: H51Y, A128T, Q146V, G149A, E157Q, G163R.	Não citou.	A resistência aos medicamentos das classes ITRN e ITRNN antes do tratamento aumentou o risco de resistência aos IIN. Enfatiza a necessidade de monitorar a resistência pré-tratamento em indivíduos que vão utilizar IIN, porém apoia a utilização dos IIN para uma supressão ideal da carga viral.

Quadro 5 – Estudos sobre as mutações e os fatores associados às mutações de resistência viral ao DTG.

TÍTULO	AUTORES, ANO (LOCAL)	AMOSTRA (n)	% RESISTÊNCIA DTG	POPULAÇÃO	DELINEAMENTO	INSTRUMENTO UTILIZADO PARA CLASSIFICAÇÃO DA RESISTÊNCIA	PRINCIPAIS MUTAÇÕES ASSOCIADAS À RESISTÊNCIA VIRAL AO DTG	MUTAÇÕES NO GENE RT E INTEGRASE	FATORES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AO DTG OU RESULTADOS
Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial	PATON, <i>et. al</i> , 2022 (Quênia, Uganda e Zimbábue)	464	4,0%	Indivíduos com falha confirmada no tratamento de primeira linha do HIV.	Prospectivo, multicêntrico, aberto, fatorial 2 × 2, randomizado e de não inferioridade.	Stanford HIV Database e o algoritmo Stanford HIVdb.	Maiores: R263K/R, G188R, G118R, E138Lys, G140A, Acessórias: T66A/I/K, T97A, G149A, G163K/R, e G148R, T66I. Maiores e Acessórias: G118R, E138Lys e G149A, M50I e R263R/K.	K65 N/R	O dolutegravir mais dois ITRN produziram supressão viral duradoura às 96 semanas em condições representativas para a saúde pública, incluindo pacientes com resistência pré-existente aos ITRN.
Prevalence of resistance mutations associated with integrase inhibitors in therapy-naïve HIV-positive patients in Baoding, Hebei province, China	FAN, <i>et. al</i> , 2022 (China)	131	1,53%	Indivíduos infectados pelo HIV-1.	Transversal	REGA HIV-1 Subtyping Tool 3.0	Maiores: E138A, G140S, S147G e R263K. Acessórias: H51Y, Q146QL e S153F	E138A, G140S, S147G e R263K H51Y, Q146QL e S153F	Os resultados sugerem que a vigilância da resistência aos IIN deve ser recomendada antes de implementar regimes de tratamento que incluam esses medicamentos.
Emergence of Resistance in HIV-1 Integrase with Dolutegravir Treatment in a Pediatric Population from the IMPAACT P1093 Study	VAVRO, <i>et. al</i> , 2022 (EUA)	142	5,63%	Crianças e adolescentes que receberam dolutegravir e apresentaram falha virológica	Ensaio Clínico multicêntrico, aberto, de fase I/II	Monogram Biosciences.	Maiores: R263K/R, G118R, E138E/K. Acessórias: L74L/M, V151I, L74M, V151I, E92E/Q.	K103S, M184V, G190A, M41L, T215F/L, H221Y, V179I, K238R, M41L/M, D67D/N, T69N/T, K70K/R, L74I/L, A98A/G, T215F/I/S/T, K219Q, M230I/M.	O estudo forneceu a caracterização molecular e estrutural adicional da IN para auxiliar na compreensão dos mecanismos de resistência, principalmente o DTG, em populações com experiência em ARV, além de reforçar a adesão à TARV

Quadro 5 – Estudos sobre as mutações e os fatores associados às mutações de resistência viral ao DTG.

TÍTULO	AUTORES, ANO (LOCAL)	AMOSTRA (n)	% RESISTÊNCIA DTG	POPULAÇÃO	DELINEAMENTO	INSTRUMENTO UTILIZADO PARA CLASSIFICAÇÃO DA RESISTÊNCIA	PRINCIPAIS MUTAÇÕES ASSOCIADAS À RESISTÊNCIA VIRAL AO DTG	MUTAÇÕES NO GENE RT E INTEGRASE	FATORES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AO DTG OU RESULTADOS
Integrase Inhibitor Resistance Mechanisms and Structural Characteristics in Antiretroviral Therapy-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults with HIV-1 Infection Treated with Dolutegravir plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in the DAWNING Study	UNDERWOOD, <i>et. al</i> , 2022 (África do Sul)	314	2,0%	Indivíduos ≥18 anos de idade, tratados com um regime de primeira linha composto por ITRNN mais 2 ITRN durante ≥6 meses e apresentavam falência virológica.	Ensaio Clínico, fase IIIb	Ensaaios PhenoSense Integrase, PhenoSense GT e GeneSeq Integrase, com o PhenoSense Ensaio GT Plus Integrase usado como alternativa de backup em caso de falha do ensaio de resistência inicial	Maiores: R263R/K, G118R, Q148H e N155H. Acessórias: T66I, H51H/Y, K160T.	M184V / I, K65R	O estudo demonstra que o caminho para o desenvolvimento de resistência ao dolutegravir é um equilíbrio desafiador entre a alteração fenotípica do HIV-1 e a perda associada da aptidão viral.
Transmitted Drug Resistance to Integrase-Based First-Line Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Regimens in Mediterranean Europe	SALAZAR, <i>et. al</i> , 2023 (Europa Mediterrânea (França, Grécia, Itália, Portugal e Espanha)	2.705	0,15%	PVHA virgens de tratamento.	Transversal	Stanford HIV Database e o algoritmo Stanford HIVdb.	Mutações maiores: E138K e G163K/N/R. Mutações Acessórias: H51Y, T97A S147G ou S153F, S153F, E157Q + T97A, Q95K, , L74I, L74M, Q95K , T97A, G149A e E157Q.	M184V/I, K219R, K65R/N, K70E, L74V/I, TAM,	O estudo demonstrou baixos níveis de resistência à integrase em PVHA recém-diagnosticadas em países do Mediterrâneo.
High-level dolutegravir resistance can emerge rapidly from few variants and spread by recombination: implications for integrase strand transfer inhibitor salvage therapy	HUIK, <i>et. al</i> , 2022 (EUA)	1	-	Homem de 53 anos com infecção por HIV-1 subtipo B de longa data (aproximadamente 20 anos), com extensa experiência de tratamento.	Caso clínico	Não utilizou.	Maiores e Acessórias: G140S e Q148H. Acessórias: V151A, T97A, G163R, H51Y.	Não detectado.	O artigo sugere uma administração cuidadosa do DTG em indivíduos com exposição prévia aos IIN, visando preservar a classe e evitar a resistência transmitida.

Quadro 5 – Estudos sobre as mutações e os fatores associados às mutações de resistência viral ao DTG.

TÍTULO	AUTORES, ANO (LOCAL)	AMOSTRA (n)	% RESISTÊNCIA DTG	POPULAÇÃO	DELINEAMENTO	INSTRUMENTO UTILIZADO PARA CLASSIFICAÇÃO DA RESISTÊNCIA	PRINCIPAIS MUTAÇÕES ASSOCIADAS À RESISTÊNCIA VIRAL AO DTG	MUTAÇÕES NO GENE RT E INTEGRASE	FATORES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AO DTG OU RESULTADOS
Virologic efficacy of tenofovir, lamivudine and dolutegravir as second-line antiretroviral therapy in adults failing a tenofovir-based first-line regimen	CLAIRE, <i>et. al</i> , 2021 (Cidade do Cabo, África do Sul)	60	-	PVHA que não obtiveram sucesso num regime de primeira linha composto por tenofovir, XTC e efavirenz ou nevirapina.	Coorte Prospectiva	Stanford HIV Database e o algoritmo Stanford HIVdb.	Não citou.	Não citou.	Embora apresentasse resistência à classe ITRN e a maioria apresentasse carga viral não suprimida, os indivíduos que mudaram para 3TC/TDF+DTG alcançaram supressão virológica confirmando o uso do esquema.
Factors associated with the emergence of integrase resistance mutations in patients failing dual or triple integrase inhibitor-based regimens in a French national survey	MARCELIN, <i>et. al</i> , 2021 (França)	1.104	8%	Indivíduos de 21 centros franceses da rede ANRS-MIE que estavam falhando em um regime contendo IIN e recebem esquemas com 2 ou 3 medicamentos.	Transversal	Técnica de consenso ANRS (//www.hivfrenchresistance.org/), o kit Abbott ViroSeq ou um método interno.	Mutações mais comuns: N155H/S/T (maiores) L74F/I/M (Acessórias). Outras mutações do INSTI detectadas: L74F/I/M e E157Q, G140C/H/S, Q148EG/H/K/R, L74F/I/M e E157Q.	Não citou.	Os fatores associados ao surgimento de pelo menos uma mutação IIN foram carga viral elevada na falha, subtipo não B outro subtipo do HIV, baixo escore de sensibilidade genotípica e DTG vs. RAL.
HIV-1 genotypic drug resistance in patients with virological failure to single-tablet antiretroviral regimens in southern Taiwan	TSAI, <i>et. al</i> , 2019 (Taiwan)	39	2,56%	PVHA com uso prévio da TARV e apresentaram falha no tratamento antirretroviral em um regime de comprimido único.	Coorte Retrospectivo	International AIDS Society-EUA e Stanford HIV Database e o algoritmo Stanford HIVdb.	Maiores: E138K, G140S e Q148H.	M184V/I, K65R, K103N, V179D, Y181C e L100I.	Enfatiza a necessidade de avaliar o histórico detalhado de resistência aos medicamentos e um monitoramento rigoroso são obrigatórios após a mudança para um regime de comprimido único.

Quadro 5 – Estudos sobre as mutações e os fatores associados às mutações de resistência viral ao DTG.

TÍTULO	AUTORES, ANO (LOCAL)	AMOSTRA (n)	% RESISTÊNCIA DTG	POPULAÇÃO	DELINEAMENTO	INSTRUMENTO UTILIZADO PARA CLASSIFICAÇÃO DA RESISTÊNCIA	PRINCIPAIS MUTAÇÕES ASSOCIADAS À RESISTÊNCIA VIRAL AO DTG	MUTAÇÕES NO GENE RT E INTEGRASE	FATORES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AO DTG OU RESULTADOS
Resistance to integrase inhibitors: a national study in HIV-1-infected treatment-naïve and -experienced patients	MARCELIN, <i>et. al</i> , 2019 (França)	674	0	Indivíduos infectados pelo VIH-1 que apresentaram falência virológica de um regime contendo INSTI (dolutegravir, raltegravir ou elvitegravir).	Transversal	Técnica de consenso ANRS (//www.hivfrenchresistance.org/), o kit Abbott ViroSeq ou um método interno.	Mutações mais comuns: N155H/S/T, Q148H/K/R (maiores) L74F/I/M,e T97A (Acessórias) . Outras mutações do INSTI detectadas: T66A/I/K; V75I, E92Q, E138A/K/T, G140A/C/S; Y143A/C/G/H/R/S, P145S, S147G , V151L, S153F/Y, E157Q, S230G/R e R263K. Maiores e Acessórias G140S/Q148H, T97A/G140S/Q148H e L74I/E92Q.	M184V	Os fatores associados ao surgimento de pelo menos uma mutação INSTI foram carga viral elevada no momento da falha e baixo escore de sensibilidade genotípica (GSS). Os resultados confirmaram a robustez do DTG em casos de falha virológica.
Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens	LEPIK, <i>et. al</i> , 2017 (Colúmbia Britânica, Canadá)	928	1,3%	Indivíduos virgens de tratamento tratadas com um IIN mais dois ITRN, ≥19 anos de idade no momento da primeira prescrição de raltegravir, elvitegravir ou dolutegravir.	Coorte	Analizador de DNA ABI 373.	Maior: R263K	M184V/I e TAM.	Ter uma contagem de CD4 <200 células/μL no momento do início do INSTI e adesão incompleta (<80%) nos regime contendo IIN.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

- Analisar a frequência e os fatores associados às mutações de resistência viral a integrase em indivíduos, no Brasil, iniciando a terapia antirretroviral contendo dolutegravir que realizaram genotipagem pós início do tratamento.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar a frequência da presença de mutações de resistência viral ao DTG nas PVHA que iniciaram a TARV contendo DTG que realizaram genotipagem pós início do tratamento;
- Analisar a associação entre a adesão à terapia antirretroviral e a presença de mutações de resistência viral ao DTG;
- Analisar a associação entre fatores selecionados e a presença de mutações de resistência viral ao DTG.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo e fontes de dados

Estudo com delineamento do tipo coorte histórica em PVHA virgens de tratamento iniciando a TARV com TDF/3TC/DTG como esquema de primeira linha e que realizaram genotipagem pós início do tratamento, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019, no Brasil (Figura 5).

Os dados foram obtidos a partir de três bases de dados dos sistemas nacionais de informação: Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom), Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (Siscel) e Sistema de Controle de Exame de Genotipagem (Sisgeno). O Siclom contém informações sociodemográficas e sobre os ARV dispensados de todas as PVHA vinculados a serviços de saúde públicos no Brasil. O Siscel contém dados sobre os parâmetros laboratoriais, isto é, as contagens de LT-CD4+ e CV-HIV para quase a totalidade da PVHA no Brasil (não é registrado informações sobre exames realizados em laboratórios privados). O Sisgeno contém resultados de exames de CV-HIV-1, contagem de LT-CD4+/CD8+, genotipagem de HIV-1 e tipificação do alelo HLA-B*5701, no Brasil.

Figura 4 – Desenho do estudo

Data da entrada da coorte: Primeira dispensação no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) dos indivíduos vivendo com HIV/aids(PVHA) iniciando a terapia antirretroviral em esquema contendo dolutegravir com dispensação 1º de janeiro de 2017 a 31 de dezembro de 2019.

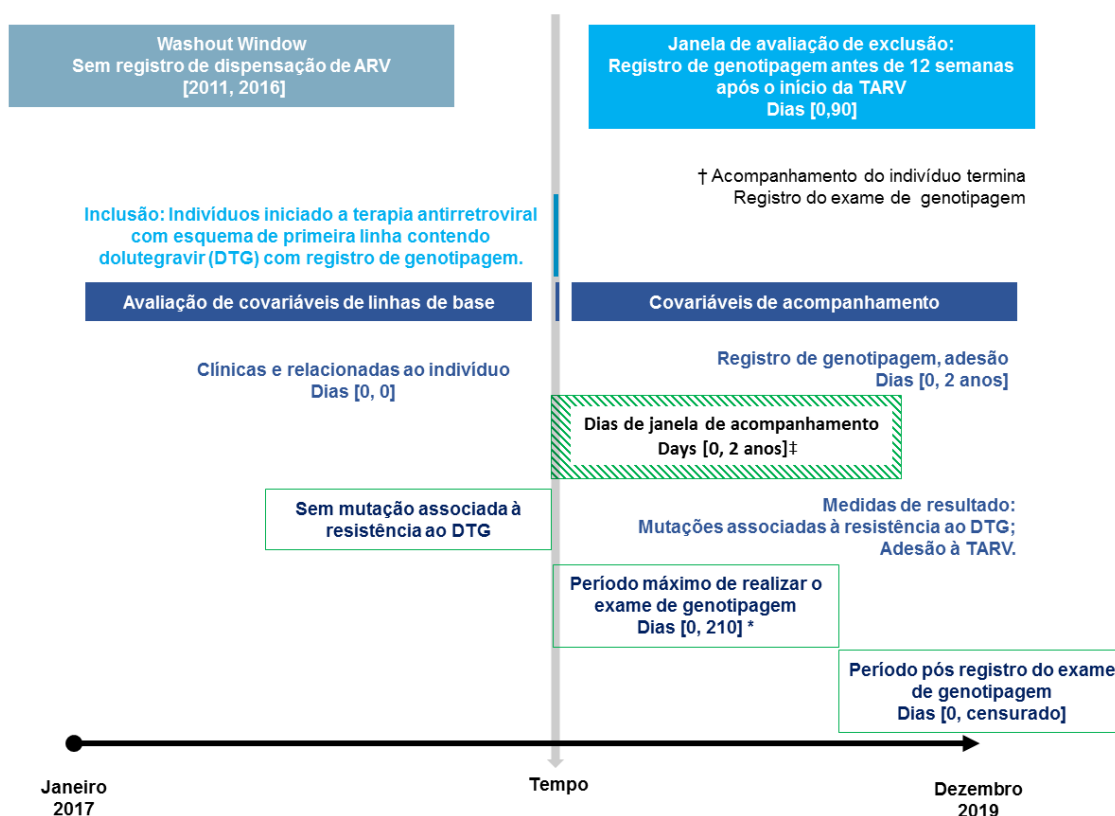


Figura 5 - O estudo incluiu PVHA que iniciaram a TARV com o esquema TDF/3TC/DTG entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019 no Brasil, conforme registrado no Siclom. A janela de eliminação identificou os indivíduos que estavam sem registro de dispensação de ARV de 2011 a 2016. Foram utilizadas as variáveis clínicas e relacionadas ao indivíduo como covariáveis de linhas de base e a variável adesão durante o acompanhamento. A variável de resultado foi a presença de as mutações de resistência viral ao DTG. Foram excluídos indivíduos com histórico de genotipagem anterior a 12 semanas de uso da TARV. Apenas indivíduos com registro de genotipagem após 12 semanas do início da TARV (final do acompanhamento) foram incluídos.

† As condições basais incluíram iniciar com esquema de primeira linha contendo DTG e ter registro do exame de genotipagem; ‡ Primeiro resultado de interesse e * data da ocorrência de um evento de resultado.

Fonte: Elaborado pelo Autor.

3.2 População

A população do estudo foi composta por PVHA que iniciaram a TARV a partir de primeiro de janeiro de 2017 até dezembro de 2019, utilizando o esquema de primeira linha contendo TDF/3TC/DTG, em todo o território brasileiro, conforme registro no

Siclom. Não houve restrição quanto à idade. Para identificar os indivíduos que realmente iniciaram a TARV com esquema de primeira linha foi considerada uma janela de janeiro de 2011 até dezembro de 2016 para avaliar os indivíduos sem registro de dispensação de ARV ou uma possível exposição prévia à TARV. Qualquer indivíduo com histórico de uso anterior da TARV ou exposição a outros esquemas que não incluíssem TDF/3TC/DTG foram excluídos da amostra do estudo.

Foram selecionados indivíduos com a data do registro da primeira dispensação do esquema de primeira linha a partir de 01 de janeiro de 2017. O ano de 2017 foi definido como início de acompanhamento devido à recomendação da diretriz internacional para substituição do EFZ para DTG (BRASIL, 2017). Os indivíduos foram acompanhados até a data do registro do exame de genotipagem, que foi considerado como a data final do acompanhamento. O registro do exame de genotipagem foi adotado como critério para determinar a presença de mutações de resistência viral ao DTG. Aqueles indivíduos sem registro desse exame até dezembro de 2019 foram excluídos do estudo. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: i. iniciar a dispensação com esquema de primeira linha contendo TDF/3TC/DTG; ii. apresentar registro de genotipagem no Sisgeno em qualquer data dentro do período do estudo após 12 semanas do início do TARV (tempo mínimo de acompanhamento, 90 dias).

De modo a selecionar apenas indivíduos iniciando a TARV foi criado um número de identificador único (ID) para os bancos de dados para garantir a anonimização dos indivíduos e permitir o linkage entre as bases de dados. Para permitir a deduplicação, foi realizado um pareamento probabilístico e determinístico entre os dois bancos Siclom e Siscel por meio de um algoritmo que utilizou quatro chaves identificadoras: nome do indivíduo, nome da mãe, Cadastro de Pessoas Físicas (CPF) e data de nascimento. Em seguida, foi realizado um pareamento entre este banco de dados construído e o Sisgeno para identificar os indivíduos elegíveis com registro de genotipagem.

Para identificar os indivíduos com a presença de mutação de resistência viral ao DTG foi realizada uma análise em todos os campos da descrição clínica no banco do Sisgeno para os quais o campo de interpretação clínica apresentava palavras relacionadas aos inibidores da integrase: “dolutegravir”; “DTG”, “integrase”, “IIN” e “INI”. A descrição clínica é a análise emitida pela MRG com as principais informações contidas no documento emitido pelo sistema Laudo que contém a “ANALISE DE RESISTÊNCIA DO HIV-1 PARA A REGIÃO DE INTEGRASE DO GENE POL” e é uma ferramenta desenvolvida para os profissionais que atuam na assistência à saúde às PVHA no Brasil. As análises e interpretações para confirmar as mutações de resistência detectadas na região da integrase do gene POL e o subtipo do HIV foram conduzidas pelos autores (I.F.C.S; A.S.M) de maneira confidencial utilizando as informações do Sistema Laudo. A partir da análise criteriosa foi identificado os indivíduos virgens de tratamento que apresentaram mutações de resistência viral ao DTG.

3.3 Coleta e construção do banco de dados

O MS, por meio do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI), disponibilizou os dados do Siclom, Siscel e Sisgeno ao Grupo de Pesquisa de Estudos Avançados em Farmacoepidemiologia de Doenças Infecciosas (GEADIC), cadastrado no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Foi necessária uma solicitação formal pelo GEADIC, como também assinatura do Termo de Responsabilidade, e aprovação do Comitê de Ética. Os dados se referem às dispensações registradas nestes bancos entre os anos de 2011 e 2019. Após o recebimento dos dados protegidos por senha, foi realizada uma conferência das variáveis solicitadas e contato com o MS para readequação, esclarecimento de dúvidas e verificação do dicionário de dados.

3.4 Preparação dos dados

Como esclarecido anteriormente, este trabalho se baseia nas informações de dispensação de ARV obtidas no Siclom. Foi considerado registro de uma mesma

pessoa aquele que tivesse o mesmo nome, nome da mãe, Cadastro de Pessoas Físicas (CPF) e data de nascimento, isto é, foi feito um relacionamento determinístico probabilístico de dados para identificação de registros de uma mesma pessoa. Foi utilizado a Dedupe, uma biblioteca Python que utiliza modelo de inteligência artificial para realizar deduplicação em dados estruturados (FOREST; EDER, 2015). Essa biblioteca Dedupe permitiu reconhecer pares de “nome, nome da mãe, data de nascimento e CPF” como um mesmo indivíduo. Todo o texto foi convertido para minúsculas, removendo os conectores de nomes.

As duplicidades de cadastro em todos os três bancos e os erros de digitação foram identificados e eliminados. Após o processo de deduplicação, foram criados números identificadores em cada banco para permitir o *linkage*. A seguir, os dados foram anonimizados para a análise. Pesquisadores especialistas em ciência da computação do Instituto de Ciências Exatas (ICEx) da Universidade Federal da UFMG (UFMG), integrantes do GEADIC, realizaram todos estes processos. Foi elaborado um dicionário contendo as definições e descrições das variáveis utilizadas para a construção do banco para análise, o tipo da variável (categórica ou contínua) e a caracterização da variável.

3.5 Variáveis

3.5.1 – Variável dependente

A variável dependente foi o registro de mutações de resistência viral ao DTG por meio da análise da descrição clínica emitida pelo MRG no banco do Sisgeno.

Os níveis de resistência foram baseados no Algoritmo de Interpretação de Resistência Genotípica (Programa HIV-1db, Stanford - <https://HIVdb.stanford.edu/HIVdb/by-patterns/>). A soma das pontuações do comprometimento associado a cada uma das mutações de resistência foi caracterizada seguindo os critérios também estabelecidos pelo site de Stanford: alto nível de resistência (pontuação ≥ 60), resistência intermediária (pontuação total 30 a

59), baixo nível de resistência (pontuação total 15 a 29), potencial baixo nível de resistência (pontuação total de 10 a 14) e suscetível (pontuação total de 0 a 9).

3.5.2 Variáveis independentes:

Características sociodemográficas

As variáveis relacionadas às características sociodemográficas foram sexo biológico (masculino e feminino), idade categorizada em faixa etária (0 – até 19 (menor ou igual a 19 anos, 20 a 24 anos, 25 a 29 anos, 30 a 39 anos, 40 anos ou mais) e a média de idade em anos, cor (branca, parda, preta, amarela, indígena, não informado), escolaridade (ensino fundamental [até 9 anos de estudo], ensino médio [de 10 a 12 anos] e ensino superior [13 anos ou mais]), estado civil (solteiro, casado, viúvo, desquitado, divorciado, separado, união estável), município de residência, UF de residência (MG-SP-RJ-ES-SC-PR-RS-MA-PI-BA-SE-AL-PE-PB-RN-CE-MT-MS-GO-DF-AC-AM-RO-RR-PA-AP-TO), região de residência (sudeste (MG-SP-RJ-ES); sul (SC-PR-RS); nordeste (MA-PI-BA-SE-AL-PE-PB-RN-CE); centro-oeste (MT-MS-GO-DF); norte (AC-AM-RO-RR-PA-AP-TO)).

Características imunoviológicas

As variáveis relacionadas às características imunoviológicas foram contagem de CV RNA-HIV-1 e de LT-CD4+ na data da primeira dispensação da TARV e na data do registro do exame de genotipagem. Para a identificação dos resultados dos exames foi definido um período entre 180 dias antes e 15 dias depois da primeira dispensação de TARV, escolhendo a data mais próxima da dispensação.

Características relacionadas ao tratamento

As variáveis relacionadas às características ao tratamento foram reação adversa aos ARV de primeira linha, uso de RAL em esquema subsequente ao esquema de primeira linha (TDF/3TC/DTG), registro de necessidade de troca de esquema de TARV, quantidade esquemas adicionais utilizados, registro de resistência ao ITRN e

ao ITRNN, caracterização dos indivíduos com algum tipo de associação de resistência por classe de antirretroviral (IIN(DTG)+ITRN, IIN(DTG)+ITRNN, ITRN+ITRN, IIN(DTG)+ITRN+ITRNN).

A mesma estratégia para avaliar o nível de resistência às classes ao DTG foi utilizada para as classes ITRN e ITRNN. A resistência foi calculada com base na interpretação do HIV-DB. A resistência aos ITRN foi calculada com a média dos escores de ABC, ZDV, 3TC e TDF, bem como a resistência aos ITRNN foi calculada utilizando a média das pontuações para EFZ, ETR e NVP (LOOSLI et. al., 2023).

Adesão à TARV

A adesão foi mensurada por meio do PDC, calculada a partir do registro das dispensações de medicamentos no Siclom. Utilizou-se o método indireto de medição da adesão por registros de dispensação de acordo com as Medidas Contínuas de Múltiplos Intervalos de Medicação (CMA). Esse método permitiu considerar o intervalo entre o registro da primeira dispensação e o registro do exame da genotipagem e a quantidade de comprimidos dispensados, presumindo-se que, se o indivíduo recebeu a dispensação de 30 comprimidos, ele teve 30 dias cobertos pelo medicamento. Foi utilizada a medida CMA5 (DIMA, 2017; VOLLMER, 2012), que permitiu calcular o total de dias em que teoricamente houve o uso do medicamento dispensado pelo Siclom (janela de observação), dividido pelo total de dias entre a primeira e a última dispensação até a data do registro da genotipagem. A quantidade de comprimidos adicionais é incluída à dispensação anterior sendo esse valor limitado a 100%. Definiu-se o ponto de corte $\geq 80\%$ para adesão ideal e $<80\%$ para baixa adesão (BRASIL, 2023a).

3.6 Aspectos éticos

Este estudo integra o projeto ECOART (Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/ leishmaniose visceral em Belo Horizonte) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número de Certificado de Apresentação

de Apreciação Ética (CAAE) de 31192914.3.0000.5149. Os bancos de dados foram disponibilizados pelo Ministério da Saúde do Brasil ao Grupo de Pesquisa de Estudos Avançados em Farmacoepidemiologia de Doenças Infecciosas (GEADIC). O estudo foi conduzido de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde. Todos os dados coletados foram mantidos em sigilo e possíveis identificações dos indivíduos e profissionais de saúde envolvidos foram preservadas.

3.7 Análise estatística

A estatística descritiva foi utilizada por meio da distribuição de frequências para as variáveis categóricas, medidas de tendência central (média ou mediana) e de variabilidade (DP= desvio-padrão) para as variáveis contínuas. As comparações entre os grupos foram utilizadas pelo teste qui-quadrado de Pearson entre proporções e o teste de t student e o Mann Whitney, quando apropriado, entre variáveis quantitativas.

Os fatores associados a presença de mutações de resistência viral ao DTG foram avaliados por meio dos modelos de riscos proporcionais de Cox, para as análises univariada e multivariada. Foi calculado os hazard ratios (HR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para todas as variáveis. As variáveis que apresentaram valor $p < 0,25$ na análise univariada foram selecionadas para entrar no modelo multivariado. A seleção das variáveis foi realizada com base no critério de informação de Akaike (AIC) e o método backward stepwise foi usado para obtenção do modelo final, sendo mantidas as variáveis com valor $p \leq 0,05$.

Para avaliar a suposição de riscos proporcionais, foram utilizadas as curvas de sobrevida e o teste de qualidade de ajuste de Schoenfeld. Realizou-se a análise de resíduos de Cox-Snell para estimar o ajuste do modelo e a qualidade do modelo final foi verificada usando a razão de verossimilhança. Para as análises do tempo até a ocorrência da mutação de resistência ao DTG, os indivíduos foram acompanhados da data de início da primeira dispensação da TARV e até a data de registro da genotipagem. Por meio do software Phyton versão 3.9.12 (2022 Python Software

Foundation, Amsterdam, Holanda) foi realizada os processos de deduplicação, anonimização e de tratamento da base de dados. O cálculo da adesão (CMA5) foi realizado por meio do software R versão 4.1.3 (2022 The R Foundation for Statistical Computing). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS) versão 25.0 e o software R versão 4.1.1 (R Core Team 2021, Viena, Áustria).

4. ARTIGO DE RESULTADOS

Artigo a ser submetido ao periódico AIDS Care (ISSN - 0954-0121); Qualis CAPES A2.

Fatores associados às mutações de resistência à integrase em indivíduos iniciando a terapia antirretroviral contendo dolutegravir: coorte retrospectiva, Brasil 2017-2019.

Igor Francisco Chagas dos Santos¹, Alexandre Sampaio Moura²; Matheus Marchesotti Dutra Ferraz³, Carla Maria Gonçalves de Macedo Moreira⁴, Paula Meireles⁵, Maria das Graças Braga⁶

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

² Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH), Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Departamento de Ciências da Computação, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

⁴ Centro de Matemática, Escola de Ciências, Universidade do Minho, Braga, Portugal.

⁵ EPIUnit – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

⁶ Departamento de Farmácia Social, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Autor correspondente:

Igor Francisco Chagas dos Santos

6627, Antonio Carlos Ave

Universidade Federal de Minas Gerais, School of Pharmacy, room 1032

Belo Horizonte, MG 31270010, Brazil

Phone: +55 31 993819369

E-mail: igor.chagas65@gmail.com

ORCID

Igor Francisco Chagas dos Santos: <https://orcid.org/0000-0001-9144-0340>

Alexandre Sampaio Moura: <http://orcid.org/0000-0002-4818-5425>

Matheus Marchesotti Dutra Ferraz: <https://orcid.org/0000-0003-3601-7202>

Carla Maria Gonçalves de Macedo Moreira: <https://orcid.org/0000-0002-0570-0650>

Paula Meireles: <https://orcid.org/0000-0001-9055-7491>

Maria das Graças Braga: <https://orcid.org/0000-0002-4340-0659>

Financiamento – Este estudo foi realizado pela Universidade Federal de Minas Gerais com apoio financeiro Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) nº da bolsa 88887.840417/2023-00, código financeiro 001, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Asociación Universitaria Iberoamericana de Postgrado (AUIP) com CIF G-37331915 e inscrita no Registro Nacional de Associações, Grupo 1, Seção 1, Número Nacional 16284.

Conflito de interesse – Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Declaração de Contribuições do Autores:

Igor Francisco Chagas dos Santos - Trabalhou na concepção e desenvolvimento do desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final.

Alexandre Sampaio Moura - Trabalhou na concepção e desenvolvimento do desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, co-redação deste manuscrito, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final.

Paula Meireles - Análise e interpretação dos dados, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final.

Carla Maria Gonçalves de Macedo Moreira – Análises estatísticas e aprovação da versão final.

Matheus Marchesotti Dutra Ferraz – Construção e linkage dos bancos de dados e aprovação da versão final.

Maria das Graças Braga - Trabalhou na concepção e desenvolvimento do desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, co-redação deste manuscrito, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final.

Resumo: Foi conduzido um estudo de coorte retrospectiva para analisar a presença e os fatores associados às mutações de resistência viral à integrase em pessoas vivendo com HIV (PVHA), no Brasil, que iniciaram a TARV com dolutegravir (DTG) e realizaram genotipagem após o início do tratamento. Utilizando bases de dados nacionais de dispensação de antirretrovirais e laboratoriais, identificou-se as PVHA iniciando a TARV com 3TC/TDF+DTG de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. Os níveis de resistência viral ao DTG foram classificados no *Stanford HIV Drug Resistance*. A adesão foi mensurada pela proporção de dias cobertos (PDC) definindo como adesão ideal $\geq 80\%$. Os fatores associados foram avaliados por meio de regressão de Cox. Dos 430 participantes, 30 (7,0%) apresentaram resistência ao DTG com quatro indivíduos apresentando mutações de alto nível de resistência. As principais mais presentes foram N155H, encontrada em nove indivíduos, seguida pela E138KAE (n=7), G140SDGAE e Q148HR (n=6), R263K (n=5), e E92QVG (n=4), S147G e T66K (n=1), enquanto as mutações menores mais comuns foram L101I (n=17) e A124T (n=14). Os fatores de risco associados a presença de resistência ao DTG na análise multivariada foram o sexo masculino (HR: 4,7; IC95% 1,89 – 11,7), uso de raltegravir depois da necessidade de troca (HR: 3,26; 1,54 – 6,94), adesão não ideal $< 80\%$ (HR: 3,3; 1,31 – 8,35) e apresentar resistência à classe ITRN (HR: 3,17; IC95% 1,44 – 6,9). A proporção de mutações encontrada evidencia a presença de resistência ao DTG em indivíduos em início de tratamento. A vigilância da resistência ao DTG deve ser monitorada especialmente em relação às características individuais, clínicas e relacionadas ao tratamento.

Palavras chave: HIV-1; inibidor da integrase; primeira linha de tratamento; dolutegravir; mutações de resistência viral; adesão.

INTRODUÇÃO

O dolutegravir (DTG) é um inibidor de integrase (IIN) que apresenta elevada potência, alta barreira genética para o desenvolvimento de resistência viral ao medicamento e baixa toxicidade em ensaios clínicos (MOLINA *et al.*, 2015; WALMSLEY *et al.*, 2015, PATEL *et al.*, 2014). Resultados de estudos de mundo real

têm apontado que regimes contendo DTG possui um perfil de segurança mais favorável, quando comparado aos esquemas baseados em inibidores da protease (ASARE *et al.*, 2024) e melhor perfil de resistência viral quando comparado aos IIN de primeira geração, como o raltegravir (RAL) (UNDERWOOD *et.al.*, 2022; KOUAMOU *et al.*, 2020).

O DTG é recomendado como parte do esquema preferencial de primeira linha para pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2019). Ademais, a OMS tem destacado a necessidade de acelerar a transição para esquemas contendo DTG devido aos altos índices de resistência viral pré-tratamento na classe Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN) (WHO, 2021). Em janeiro de 2017, o Ministério de Saúde (MS) do Brasil incorporou o DTG- 50mg, no esquema de primeira linha combinado com tenofovir mais lamivudina (3TC/TDF+DTG) para adultos e adolescentes vivendo com HIV e, recentemente, para mulheres em idade fértil, grávidas, crianças e coinfeção HIV/TB (BRASIL, 2019; BRASIL, 2022; BRASIL, 2023 a,b). No país, em 2022, 731 mil PVHA estava em uso da TARV, dessas 94% com o esquema 3TC+TDF/DTG (BRASIL, 2023). Este uso generalizado do DTG pode representar grandes desafios na prática clínica, dentre esses, a resistência cruzada entre os IIN (GIL, H. *et al.*, 2022).

Na literatura, observaram-se diferenças nas proporções de resistência viral ao DTG relatadas havendo uma variação de 2,6% no estudo de coorte da Espanha (GIL, H. *et al.*, 2022) a 6,0% em um estudo multicoorte envolvendo Canadá, França, Alemanha, Itália, Países Baixos, Suíça, África do Sul e Reino Unido (LOOSLI *et. al.*, 2023). Em estudos de ensaio clínico, a resistência variou de 2,0% em um estudo na África do Sul (UNDERWOOD *et.al.*, 2022) a 4,0% em estudo realizado no Quênia, Uganda e Zimbábue (PATON *et. al.*, 2022). No mais recente Relatório sobre a Resistência aos medicamentos para HIV da OMS relatou-se que a proporção de resistência viral ao DTG apresentou uma tendência de crescimento, variando entre 3,9% e 8,6% atingindo até 19,6% em indivíduos com experiência de tratamento ou com transição da TARV para esquemas contendo DTG (WHO, 2024).

O acúmulo de resistência viral aos análogos, principalmente Inibidor de Transcriptase Reversa análogo de Nucleosídeo (ITRN) estão associados à falha ao tratamento e ao desenvolvimento de resistência viral ao DTG (HAUSER et.al., 2022). Os países como Brasil e Estados Unidos, em que o subtipo B HIV-1 é o mais predominante, reportaram um aumento gradativo de mutações de resistência viral primária aos IIN (DA SILVA et.al., 2022). Foram identificados fatores associados a esta resistência viral, como idade avançada, a persistência da infecção pelo HIV a longo prazo, a resistência a outras classes de ARV, a presença de carga viral do HIV (CV-HIV) elevada no momento da falha virológica, o escore de sensibilidade genotípica reduzido, o subtipo viral B em comparação com outros subtipos virais e a escolha entre os inibidores da IN de primeira e segunda geração (GIL *et al.*, 2022; MARCELIN et. al., 2021).

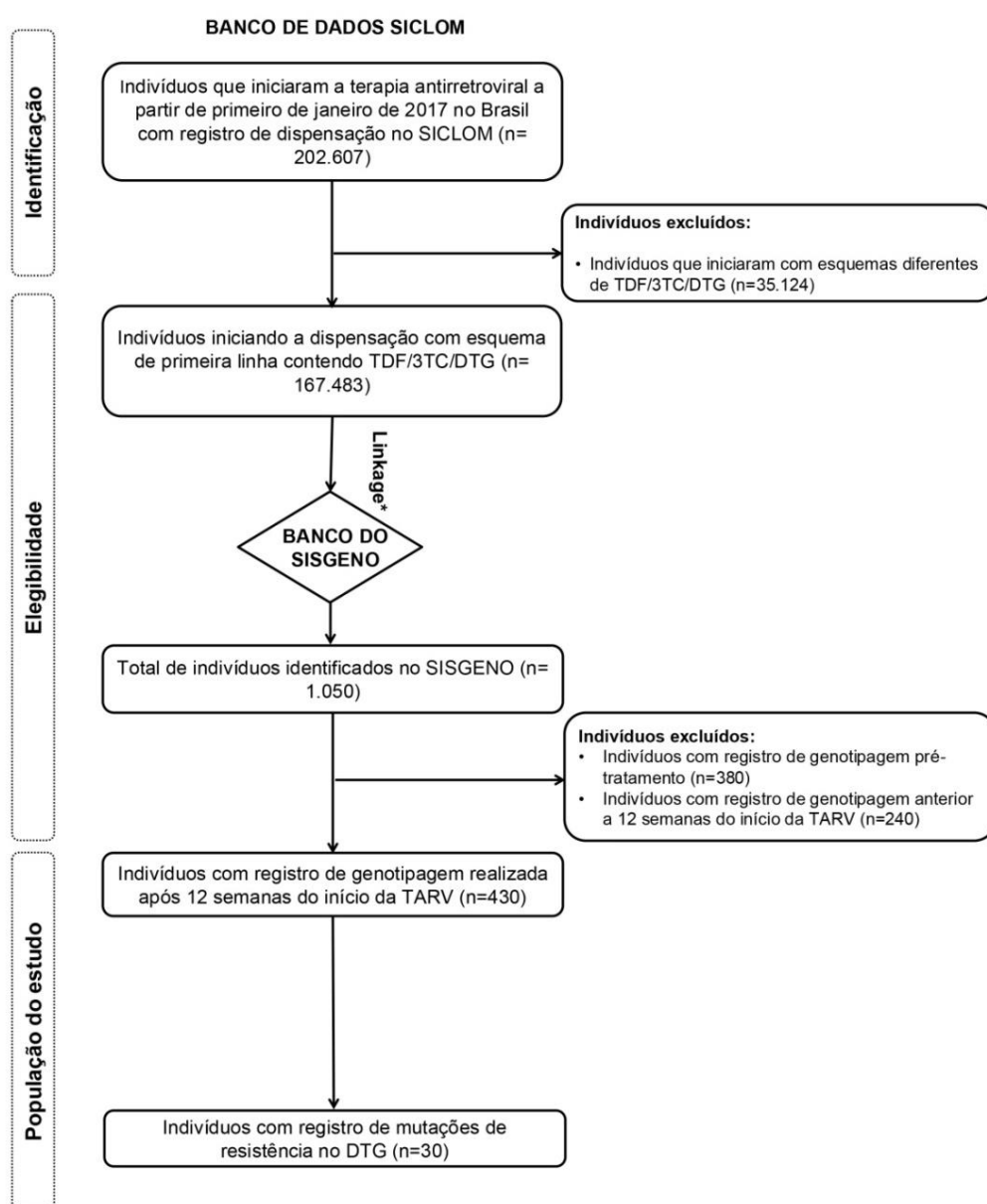
Em um estudo brasileiro identificou-se 6,2% dos indivíduos com as principais mutações de resistência viral ao DTG, após falha no tratamento inicial, sendo elas: R263K, G188R, E138A e G140S. Os autores sugerem que a adesão seletiva inadequada, a demora na solicitação nos testes genotípicos, a resistência transmitida, o subtipo HIV-1 e a seleção de mutação como possíveis determinantes da resistência ao DTG no regime terapêutico inicial (DIAZ, *et. al.*; 2023).

Destaca-se a necessidade contínua de vigilância e prevenção da resistência aos medicamentos antirretrovirais, alinhadas as recomendações da OMS, além do reforço da adesão nos meses iniciais da TARV (WHO, 2024). Soma-se a isso, a falta de estudos longitudinais que avaliaram a resistência viral em indivíduos virgens de TARV que usaram especificamente 3TC+TDF/DTG, no Brasil. Neste sentido, o objetivo principal deste estudo foi analisar a frequência e os fatores associados às mutações de resistência viral a integrase em indivíduos, no Brasil, iniciando a terapia antirretroviral contendo dolutegravir que realizaram genotipagem pós início do tratamento.

RESULTADOS

Foram identificados 202.607 indivíduos no Siclom que iniciaram a TARV a partir de primeiro de janeiro de 2017 a dezembro de 2019 no Brasil, sendo que 167.438 indivíduos utilizaram esquema contendo TDF/3TC/DTG. Dentre esses, 1.050 (0,63%) tinham registro de realização de genotipagem, dos quais 430 (4,09%) indivíduos realizaram o exame após 12 semanas do início da TARV (Figura 5).

Figura 5 - Diagrama de elegibilidade dos indivíduos incluídos no estudo. Brasil, 2017-2019.



Legenda:

* Linkage: ligação de dois ou mais bancos de dados independentes, mas com variáveis em comum: ID siclom, ID silcel, ID sisgeno.

Entre os 430 indivíduos incluídos no estudo, em torno da metade era do sexo masculino (50,9%) com média de idade igual a 33,80 anos $\pm$ DP = 10,62 anos, residente da região sudeste do Brasil (34,0%), com 8 a 11 anos de estudo (26,0%), da cor de pele parda (38,8%) e solteiro (37,9%). Dentre as mulheres, 17,9% eram gestantes (dados não mostrados na tabela). Na data da primeira dispensação da TARV, 15,8% apresentaram uma contagem de CV-HIV >100.000 cópias/mL e 22,1% uma contagem $\leq$ 200 LT-CD4+/ μ L. As características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos elegíveis para o estudo estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Características sociodemográficas e clínicas em relação ao surgimento de mutação de resistência ao dolutegravir (DTG) em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) iniciando esquema com dolutegravir (n = 430).

Variável	Total (n=430)	Sem resistência ao DTG (n=400)	Com resistência ao DTG (n=30)	
	n (%)	n (%)	n (%)	valor-p
Características Sociodemográficas				
Sexo				
Masculino	219 (50,9)	196 (49,0)	23 (76,7)	0,003
Feminino	211(49,1)	204 (51,0)	7 (23,3)	
Faixa etária (anos)				
Até 19	28 (6,5)	27 (6,8)	1 (3,3)	0,271
20 a 24	69 (16,0)	67 (16,8)	2 (6,7)	
25 a 29	71 (16,5)	64 (16,0)	7 (23,3)	
30 a 39	134 (31,2)	121 (30,3)	13 (43,3)	
40+	128 (29,8)	121 (30,3)	7 (23,3)	
Região de residência				
Sudeste	146 (34,0)	134 (33,5)	12 (40,0)	0,92
Sul	110 (25,6)	102 (25,5)	8 (26,7)	
Nordeste	89 (20,7)	84 (21,0)	5 (16,7)	
Centro-Oeste	43 (10,0)	40 (10,0)	3 (10,0)	
Norte	42 (9,8)	40 (10,0)	2 (6,7)	
Escolaridade (anos de estudo)				
Analfabeto/nenhuma	10 (2,3)	10 (2,5)	0	0,096
1 a 7	105 (24,4)	99 (24,8)	6 (20,0)	
8 a 11	112 (26,0)	109 (27,3)	3 (10,0)	
12+	34 (7,9)	31 (7,8)	3 (10,0)	
IGN	169 (39,3)	151 (37,8)	18 (60,0)	
Cor da pele				
Branca	137 (31,9)	123 (30,8)	17 (46,7)	< 0,001
Parda	167 (38,8)	157 (39,3)	10 (33,3)	
Preta	51 (11,9)	51 (12,8)	0	
Amarela	3 (0,7)	3 (0,8)	0	
Indígena	2 (0,5)	0	2 (6,7)	
IGN	70 (16,3)	67 (16,5)	4 (13,3)	
Estado civil				
Solteiro	163(37,9)	152 (38,0)	11 (36,7)	0,974
Casado	35 (8,1)	33 (8,3)	2 (6,7)	
Separado	14 (3,3)	14 (3,5)	0	
União Estável	21(4,9)	20 (5,0)	1 (3,3)	
IGN	197 (45,8)	181 (45,3)	16 (53,3)	
Carga viral RNA-HIV-1 na data da primeira dispensação da TARV (cópias/mL)				
>100.000	68 (15,8)	62 (15,5)	6 (20,0)	0,039
≤ 100.000	149 (34,7)	145 (36,3)	4 (13,3)	
IGN	213 (49,5)	193 (48,3)	20 (66,7)	
Linfócitos CD4+ na data da primeira dispensação da TARV (células/μL)				
> 200	137 (31,9)	132 (33,0)	5 (16,7)	0,18
≤ 200	95 (22,1)	87 (21,8)	8 (26,7)	
IGN	198 (46,0)	181 (45,3)	17 (56,7)	

Legenda: **Negrito**, significância $p < 0,05$; IGN: ignorado, TARV: terapia antirretroviral.

A incidência de pelo menos uma reação adversa relacionada à TARV foi registrada no Siclom em 7,7% dos indivíduos que realizaram genotipagem. A adesão abaixo do ideal ao tratamento foi de 43,3% ($p < 0,09$). Considerando, três meses anterior a data da genotipagem 364 (87,7%) dos indivíduos apresentaram adesão abaixo do ideal. Houve necessidade de troca de esquema de TARV, para 305 indivíduos (70,9%); com uma média $1,71 \pm DP = 0,881$ de esquemas adicionais utilizados (Apêndice A) e o registro de troca no Siclom por TB para 12,1% da população do estudo. Dos indivíduos com necessidade de troca do esquema de TARV, 130 (30,2%) utilizaram RAL em esquema subsequente ao esquema de primeira linha. No momento do registro do exame genotipagem 40,2% apresentavam uma contagem de CV-HIV > 500 cópias/mL e 17,7% contagem ≤ 200 LT-CD4 $^{+}$ / μ L (Tabela 4).

No gene da IN, os 30 indivíduos com resistência detectada ao DTG (7,0%) tinham o registro do subtipo do vírus do HIV-1, com pelo menos uma mutação de resistência viral maior ou acessória. A maior proporção foi do subtipo B ($n=24$), seguido pelo subtipo F1 ($n=3$) e subtipo C ($n=3$).

A mutação maior associada à resistência a IN mais frequente foi a N155H, encontrada em nove indivíduos, seguida pela E138KAE ($n=7$), G140SDGAE e Q148HR ($n=6$), R263K ($n=5$), e E92QVG ($n=4$), S147G e T66K ($n=1$). A mutação G118R que tem forte impacto na susceptibilidade ao DTG foi observada apenas em um indivíduo. A mutação Q148R foi identificada em associação com a mutação maior G140SDGAE e/ou E138KAE em um indivíduo. Esse padrão de mutação reduz a susceptibilidade do DTG levando a resistência de alto nível. A combinação Q148HR + G140SDGAE, que foi observada em quatro indivíduos, com a presença adicional de A124T e/ou L101I em todos eles.

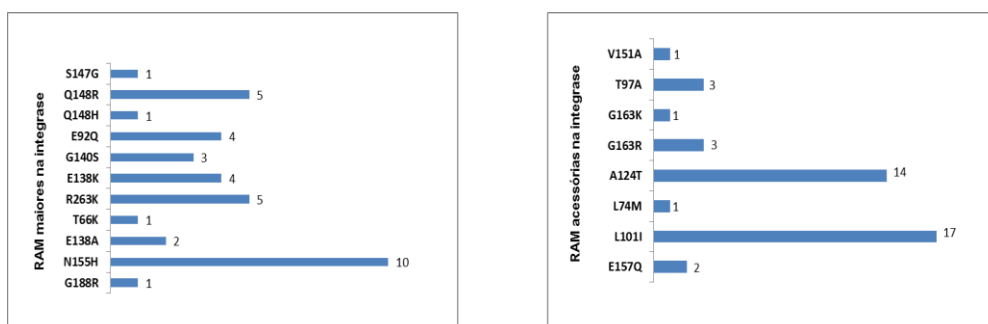
Tabela 4 – Características clínicas das pessoas vivendo com HIV/aids iniciando esquema com DTG de acordo com a presença ou não de resistência a este fármaco (n = 430).

Variável	Total (n=430)	Sem resistência ao DTG (n=400)	Com resistência ao DTG (n=30)	
	n (%)	n (%)	n (%)	valor-p
Características relacionadas ao tratamento				
Reação adversa a medicamentos de acordo com o registro no Siclom				
Sim	33 (7,7)	30 (7,5)	3 (10,0)	0,62
Não	397 (92,3)	370 (92,5)	27 (90,0)	
Adesão à terapia antirretroviral				
Ideal ≥ 80%	235 (54,7)	212 (47,0)	23 (76,7)	< 0,001
Não ideal < 80%	195 (45,3)	188 (53,0)	7 (23,3)	
Adesão à terapia antirretroviral 3 meses anterior a data da genotipagem				
Ideal ≥ 80%	66 (15,3)	59 (14,7)	7 (23,3)	0,208
Não ideal < 80%	364 (84,7)	341 (85,3)	23 (76,7)	
Usou raltegravir depois da necessidade de troca				
Sim	130 (30,2)	112 (28,0)	18 (60,0)	< 0,001
Não	300 (69,8)	288 (72,0)	12 (40,0)	
Necessidade de troca de esquema de TARV pós esquema inicial				
Sim	305 (70,9)	277 (69,3)	28 (93,3)	0,005
Não	125 (29,1)	123 (30,8)	2 (6,7)	
Resistência a classe ITRN				
Sim	71 (16,5)	58 (14,5)	13 (43,3)	< 0,001
Não	359 (83,5)	342 (85,5)	17 (56,7)	
Resistência a classe ITRNN				
Sim	81 (18,8)	73 (18,3)	8 (26,7)	0,027
Não	349 (81,2)	327 (81,8)	22 (73,3)	
Características imunoviológicas				
Carga viral RNA-HIV-1 no momento da genotipagem (cópias/mL)				
>500	173 (40,2)	163 (40,8)	10 (33,3)	0,716
≤ 500	15 (5,3)	14 (3,5)	1 (3,3)	
IGN	242 (56,3)	223 (58,8)	19 (63,3)	
Linfócitos TCD4+ no momento da genotipagem (células/μL)				
> 200	156 (36,3)	149 (37,3)	7 (23,3)	0,304
≤ 200	76 (17,7)	70 (17,5)	6 (20,0)	
IGN	198 (46,0)	181 (45,3)	17 (56,7)	

Legenda: **Negrito**, significância $p < 0,05$; IIN: Inibidor da Integrase; DTG: dolutegravir; ITRN: Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos Nucleosídeos; ITRNN: Inibidores de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos; IGN: Ignorado.

Dentre as mutações acessórias a D10E foi a mais observada (n=26), seguida das mutações L101I (n=19), A124T (n=12), E157Q (n=4), T97A (n=3), G163R (n=3), e V151A, G163k e L74M (n=1) (Figura 6). As mutações acessórias da IN L101I e T124A, foram encontradas em conjunto em oito indivíduos, dois com a mutação maior R263K. A E157Q mutação selecionada em pessoas que receberam RAL foi encontrada em associação com a mutação R263K em um indivíduo. A mutação acessória T97AT foi encontrada em associação com a mutação maior N155H em dois indivíduos e um indivíduo apresentava associação com as mutações maiores E138EA, G140GS e Q148QH.

Figura 6 - Descrição das mutações maiores e acessórias associadas à mutação de resistência a integrase (n=30).



Ao avaliar os níveis de resistência viral ao DTG, conforme a interpretação do Algoritmo de Interpretação de Resistência Genotípica de Stanford, cinco indivíduos apresentou nível de resistência de alto nível, 11 apresentaram nível de resistência intermediária, 10 com potencial baixo nível de resistência e quatro foram considerados suscetíveis. Os indivíduos com adesão ideal apresentaram maiores proporções de resistência intermediária (n=11) e de alto nível (n=4) ao DTG (dados não mostrados). A OMS classifica potencial baixo nível e baixo nível de resistência como casos suscetível. Nesse sentido, a Tabela 5 apresenta uma análise descritiva dos indivíduos com nível de resistência viral intermediário e alto de acordo com o registro de genotipagem (n=16).

Tabela 5 - Análise descritiva dos indivíduos com nível de resistência viral intermediário e alto de acordo com o registro de genotipagem (n=16).

Indivíduo	Subtipo	RAM Integrase maiores	RAM Integrase Acessórias	GSS STANDFORD	Tempo médio até a falha (dias)	Carga viral (RNA- HIV-1)	Linfócitos TCD4+	Esquema utilizado após o DTG inicial até data da genotipagem
1	B	G140S Q148R	A124BD, D10E	IR	210	6.954	182	RAL /TDF+3TC
2	B	E138K S147G Q148R	D10E, T66K/T	ANR	188	1.159.914	107	RAL /TDF+3TC
3	B	E92Q N155H	A124T, L101I	IR	342	1.085.035	310	RAL /TDF+3TC
4	B	G140S Q148H	A124T, L101I, D10E	ANR	516	81.315	310	RAL /TDF+3TC
5	C	G140A Q148R	E157EQA12 4N, L101I D10E	IR	242	173	457	RAL /3TC/ABC
6	B	R263K	A49AC, E157Q, A124T, L101I D10E	IR	546	403.296	58	TDF+3TC/DRV/ Rtv/ETV
7	B	T66K	D10E	ANR	117	791.570	285	RAL /TDF+3TC
8	C	E92Q N155H	L101I, A124Q, D10E	IR	162	491.838	37	1ºTDF+3TC+EFZ 2º RAL /TDF+3TC
9	B	E138EA G140GS Q148QH	L74LM, T97TA, A128AT, D10E	ANR	884	18.834	262	1º RAL /TDF+3TC 2º3TC+TDF/DTG
10	F1	E92EQ N155NH	L101I, D10E	IR	284	5.060	967	DRV/Rtv/ RAL
11	B	R263K	A124T, L101I, D10E	IR	109	2.179.283	88	3TC/ABC/DTG
12	C	G118R E138A	A124T, L101I, D10E	ANR	567	134.214	223	DTG/3TC+ZDV
13	B	R263K	A49G, D10E	IR	408	113.349	15	RAL /TDF+3TC
14	B	R263K	A124T, D10E	IR	231	150.770	15	-
15	B	E138K Q148R	A124T, L101I	IR	99	1.093	365	-
16	F1	R263K	L101I, D10E	IR	366	248.861	34	TDF+3TC+EFZ

Legenda: Alto nível de resistência (ANR), Resistência intermediária (IR), Baixo nível de resistência (BNR), Potencial baixo nível de resistência (PBNR), Susceptível (S), raltegravir (RAL), darunavir

(DRV), DTG (Dolutegravir), 3TC (Lamivudina), tenofovir (TDF), abacavir (ABC), Ritonavir (Rtv), Zidovudina (ZDV), Etravirina (ETV).

Os resultados das análises de resistência viral por classe de ARV apontaram que 1,9% dos indivíduos tinham resistência nas classes IIN+ITRN, 0,7% nas classes IIN+ITRNN, 6,5% na classe ITRN+ITRNN e 1,2% em ambas as classes IIN+ITRN+ITRNN (dados não mostrados na tabela). Desses 30 indivíduos com resistência ao DTG, 13 (43,3%) apresentaram resistência a classe de ITRN e oito (26,7%) na classe de ITRNN. Considerado o nível de resistência (baixo, intermediário ou alta), aqueles indivíduos sem resistência viral prévia ao DTG (maior ou acessória) demonstraram maior susceptibilidade à resistência viral em ambas as classes (Tabela 6).

Tabela 6 - Níveis de resistência aos ITRN e aos ITRNN de acordo com a suscetibilidade ao dolutegravir (n = 430).

	Indivíduos sem resistência ao DTG n = 400 (%)	Indivíduos com resistência ao DTG n = 30 (%)
Nível de resistência ITRN		
Resistência intermediária	8 (0,9)	2 (1,4)
Baixo nível de resistência	40 (7,3)	9 (16,0)
Potencial baixo nível de resistência	1 (0)	1 (0,4)
Susceptível	351 (84,3)	18 (42,2)
Nível de resistência ITRNN		
Alto nível de resistência	15 (2,2)	3 (2,9)
Resistência intermediária	14 (2,0)	3 (2,9)
Baixo nível de resistência	11 (1,5)	1 (0,4)
Potencial baixo nível de resistência	5 (0,5)	0
Susceptível	355 (85,4)	23 (59,6)

Legenda: ITRN: Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos Nucleosídeos; ITRNN: Inibidores de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos.

A média da adesão mensurada por meio do PDC (CMA-5) foi igual a $0,55 \pm DP=0,498$, com variação entre 0 e 1. A maioria 54,7% dos indivíduos apresentou adesão ideal a TARV (235 de 430). Os indivíduos com adesão ideal apresentaram maiores proporções de resistência intermediária (n=11) e de alto nível (n=4) ao DTG (dados não mostrados).

Para a modelagem da regressão de cox, as variáveis carga viral RNA-HIV-1 na data da primeira dispensação da TARV (cópias/mL), linfócitos CD4+ na data da primeira dispensação da TARV (células/ μ L), carga viral RNA-HIV-1 no momento da genotipagem (cópias/mL) e contagem de linfócitos CD4+ no momento da genotipagem (cópias/mL) foram retiradas da análise devido a quantidade de dados faltantes. Houve colinearidade entre as variáveis uso de uso de raltegravir depois da necessidade de troca e necessidade de troca de esquema de TARV pós esquema inicial que também foi retirada da análise.

Na análise univariada diferentes fatores apresentaram associação com a presença de mutação de resistência ao DTG (valor $p < 0,05$) (Tabela 7). A característica sociodemográfica sexo masculino e cor da pele autodeclarada, as características relacionadas ao tratamento, uso de raltegravir depois da necessidade de troca, adesão não ideal $< 80\%$ e apresentar resistência à classe de ITRN, estiveram associados ao surgimento da mutação de resistência ao DTG.

Todas as variáveis com valor p menor ou igual a 0,20 na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado e retiradas uma a uma até obtenção do modelo final, mantidas as variáveis com valor p menor ou igual a 0,05. Na regressão de Cox multivariada o sexo masculino (HR: 4,7; IC95% 1,89 – 11,7), uso de raltegravir depois da necessidade de troca (HR: 3,26; 1,54 – 6,94), adesão não ideal $< 80\%$ (HR: 3,3; 1,31 – 8,35) e apresentar resistência à classe ITRN (HR: 3,17; IC95% 1,44 – 6,9) estiveram associados ao maior risco de presença de resistência ao DTG (Tabela 6).

O modelo da análise multivariada apresentou bom ajuste, e a análise de resíduos indicou que os pressupostos são válidos dentro dos limites proporcionais da análise global.

Tabela 7 - Análise univariada e multivariada, com risco relativo e intervalo de confiança de 95%, dos fatores associados ao surgimento de mutação de resistência ao dolutegravir (DTG) em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) iniciando esquema como dolutegravir no Brasil, 2017-2019 (n = 430).

Variáveis	Resistência ao DTG (n)	Regressão de Cox Univariada			Regressão de Cox Multivariada		
		HR	IC 95%	valor-p	HR	IC 95%	valor-p
Sexo							
Feminino (ref.)	7	—	—		—	—	
Masculino	23	4,59	1,95 - 10,8	<0,001	4,7	1,89 - 11,7	<0,001
Idade (anos)							
> 34 anos (ref.)	16	—	—				
≤ 34 anos	14	1,18	0,57 - 2,44	0,6			
Região de residência							
Outras (ref.)	18	—	—		—	—	
Sudeste	12	1,46	0,70 - 3,03	0,3	2,05	0,93 - 4,52	0,074
Escolaridade							
≥ 12 anos (ref.)	3	—	—				
0 – 12 anos	9	0,36	0,10 - 1,34	0,13			
IGN	18	0,94	0,28 - 3,22	>0,9			
Cor da Pele							
Branca (ref.)	12	—	—				
IGN	4	1,19	0,38 - 3,71	0,8			
Outras	14	2,27	1,04 - 4,93	0,039			
Estado Civil							
Com cônjuge (ref.)	3	—	—				
IGN	16	1,16	0,33 - 3,99	0,8			
Sem cônjuge	11	0,88	0,24 - 3,18	0,8			
Reação adversa a medicamentos de acordo com o registro no Siclom							
Não (ref.)	27	—	—				
Sim	3	1,3	0,39 - 4,34	0,7			
Adesão à terapia antirretroviral							
Ideal ≥ 80%	7	—	—		—	—	
Não ideal < 80%	23	5,17	2,14 - 12,5	<0,001	3,3	1,31 - 8,35	0,012
Usou raltegravir depois da necessidade de troca							
Não (ref.)	12	—	—		—	—	
Sim	18	4	1,92 - 8,32	<0,001	3,26	1,54 - 6,94	0,002
Resistência a classe ITRNN							
Não (ref.)	22	—	—				
Sim	8	1,49	0,66 - 3,35	0,3			
Resistência a classe ITRN							
Não (ref.)	17	—	—		—	—	
Sim	13	3,46	1,67 - 7,16	<0,001	3,17	1,44 - 6,97	0,004

Legenda: **Negrito**, significância $p < 0,05$ ITRN: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos; ITRNN: inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo; IGN: Ignorado.

DISCUSSÃO

Neste estudo de vida real em PVHA iniciando a terapia antirretroviral no Brasil que realizaram genotipagem pós início do tratamento observou-se a proporção de 7,0% de mutação de resistência viral ao DTG, com pelo menos uma mutação de resistência maior ou acessória. As mutações maiores mais comuns foram a N155H, seguida pela R263K, Q148R, E138K, E92Q, E138A, G140S, Q148H e S147G. A metade dos indivíduos apresentou a classificação dos níveis de resistência ao DTG como alta/intermediária. Houve maior risco de apresentar a mutação de resistência viral ao DTG em homens, com adesão não ideal < 80%, naqueles que usaram raltegravir depois da necessidade de troca e que apresentaram resistência à classe de ITRN.

Registraram-se variações nas proporções de resistência viral ao DTG quanto aos resultados encontrados em nosso estudo quando comparados com outros (LOOSLI *et. al.*, 2023; GIL, H. *et al.* 2022, UNDERWOOD *et.al.*, 2022; PATON *et. al.*, 2022). No estudo DTG RESIST, identificaram-se mutações de resistência viral em 86 (14,0%) dos 599 PVHA com teste de resistência genotípica e a resistência viral ao DTG segundo algoritmo de Stanford, foi detectada em 36 (6,0%) desses indivíduos (LOOSLI *et. al.*, 2023). O estudo DTG RESIST um estudo multicoorte que avaliou a resistência ao DTG 2 semanas após o início e até 2 meses após a interrupção de qualquer regime baseado em dolutegravir. No entanto, a amostra inclui indivíduos previamente expostos a outros inibidores da integrase (IIN). A heterogeneidade da amostra, composta por indivíduos de diferentes partes geográficas e a exposição à outros IIN, pode explicar a diferença na proporção de resistência ao DTG.

Entre os 30 indivíduos com resistência viral ao DTG, a maioria estava infectada com o vírus HIV-1 do subtipo B que possui a capacidade de recombinar com outros subtipos. O subtipo B têm alta prevalência no Brasil, superando os 70,0% (DIAZ, *et. al.*, 2023). A mutação R263K selecionada pelo subtipo B e a mutação G188R selecionada pelo subtipo C foram identificadas como duas vias mutacionais que resultam em níveis elevados de resistência ao DTG (QUASHIE *et al.*, 2015). Essas mutações, em níveis mais elevados, podem reduzir a atividade dos ARV quando

utilizados em combinação com o DTG (LOOSLI et. al., 2023; GIL, H, et. al., 2022; PATON et. al., 2022).

Encontramos um maior número das mutações maiores N155H e R263K nos indivíduos que iniciaram a TARV, apontando para uma via de resistência significativa. Em indivíduos virgens de tratamento, a resistência a R263K apresenta como a principal mutação associada à resistência ao DTG (LOOSLI et. al., 2023). A mutação N155H quando combinada com a mutação R263K aumenta o nível de resistência e na capacidade de replicação do vírus (MALET et al., 2018; ANSTETT et al., 2015), assim como a mutação R263K combinada com a G118R (XIAO, 2023). O acúmulo *in vivo* de mutações E138K, G140S, S147G, Q148R diminuem a susceptibilidade ao DTG e pode conferir resistência viral de alto nível ao medicamento (NDASHIMYE et al., 2020; ZHANG et al., 2018). A combinação R263K e E157Q foi encontrada em um indivíduo com alta viremia e baixa contagem de LT-CD4+, produzindo alto nível de resistência ao DTG. A mutação acessória E157Q na presença da R263K aumenta a atividade enzimática, a capacidade de replicação viral e resistência ao DTG em casos de baixa adesão à TARV (BUZON-MARTIN, et al., 2024).

Dada a presença das mutações maiores encontradas e a diversidade genética do vírus do HIV-1 é essencial compreender o impacto dessas resistências no tratamento inicial. Tal compreensão pode auxiliar nas informações na gestão da resistência ao tratamento antirretroviral que são interpretadas no Sistema Laudo e auxiliam os profissionais da saúde na tomada de decisões clínicas no Brasil.

Todos os indivíduos apresentaram mutações acessórias e maiores em associação. Há significativa contribuição das mutações acessórias, um exemplo é o observado nas mutações principais Q148H e G140S, que quando associada à mutação acessória T97A reduz sinergicamente a susceptibilidade ao DTG (HUIK et al., 2022). Essa combinação de mutações foi encontrada em um indivíduo. De acordo com o algoritmo de Stanford, há evidências de resistências virais de alto nível ao DTG, se usado o DTG deve ser administrado duas vezes ao dia (Liu TF, Shafer RW 2006). As principais mutações acessórias identificadas, L101I e A124T, indicam uma

possível via *in vitro* de resistência ao DTG em indivíduos virgens dos IIN no Brasil (DIAZ, *et al.* 2023).

No presente estudo, uso de raltegravir depois da necessidade de troca esteve associado ao surgimento de resistência viral ao DTG. Dos 16 indivíduos com mutações intermediárias e alto nível de resistência, nove utilizaram RAL no regime pós-troca em combinação com TDF+3TC (n=7), ABC (n=1) e DRV/Rtv (n=1). Mutações maiores não polimórficas de resistência intermediária e alto nível comumente selecionadas em pessoas que recebem RAL (E157R, T66K, E92Q, N155H, G140A/S, Q148R), foram encontradas nos indivíduos com mutações resistência ao DTG. As mutações N155H e Q148H/R representam como as principais vias de resistência ao RAL (GIL, H. *et al.* 2022). A mutação Q148R está associada a resistência de alto nível a RAL *in vivo* e *in vitro* (ANSTETT *et al.*, 2015) e a N155H reduz a susceptibilidade do RAL em cerca de 10 e 30 vezes (Liu TF, Shafer RW 2006). E apesar da genotipagem pré-tratamento não estar disponível no Brasil não se pode descartar a possibilidade de que as mutações transmitidas associadas ao RAL, embora em baixo risco (WHO, 2024), possam ter contribuído para o surgimento de falha virológica e desenvolvimento de resistência viral ao DTG. Um estudo com 2.696 PVHA, 174 (6,5%) apresentavam resistência à todos IIN de primeira geração, e 71 (2,6%) também apresentaram resistência aos IIN de segunda geração, com baixo nível de resistência viral transmitida ao DTG (GIL,H., *et al.*, 2022). Na vigência da coleta de dados, as diretrizes brasileiras preconizavam o RAL 400mg como opção terapêutica para coinfeção HIV/TB e em gestantes. Uma eventual troca pós falha no tratamento quando não acompanhada pela correta interpretação dos testes de resistência genotípica pode levar a sérias consequências a longo prazo.

Outro fator associado à mutação de resistência viral na IN foi a resistência concomitante à classe dos ITRN. Os achados deste estudo estão em concordância com outros estudos (LOOSLI *et. al.*, 2023; PATON *et. al.*, 2021). PVHA em uso de esquemas contendo DTG que não alcançaram a CV-HIV suprimida adquirem resistência aos ITRN e ITRNN. Mutações na classe ITRN deixam o DTG desguarnecido e o uso funcional em monoterapia acaba levando o desenvolvimento

de mutações a esse ARV. Embora, nosso estudo não tenha avaliado o surgimento de resistência viral pré-tratamento, o acúmulo de resistência aos análogos, principalmente ITRN estão associados à falha ao tratamento e o desenvolvimento de resistência ao DTG (HAUSER, et.al., 2022).

No cenário da epidemia do HIV-1 no Brasil, a razão de infecções por HIV/aids entre homens e mulheres é 3:1 (BRASIL, 2020). No entanto, na amostra do presente estudo, houve uma distribuição equitativa entre homens (50,9%) e mulheres (49,1%). Essa proporção pode indicar um aumento nos exames de genotipagem, recomendado pelas diretrizes brasileiras para gestantes. Os nossos resultados indicaram que o sexo masculino como fator de risco de surgimento de mutação de resistência viral ao DTG. E analisando o cenário de múltiplas resistências ao HIV-1, o sexo masculino aponta como um fator de risco aumentado em 1,28 vezes quando comparado com o sexo feminino (LOMBARDI *et.al.*, 2021). Da mesma forma, outro estudo observou que, em relação a outras classes de ARV, o sexo feminino apresentou um menor risco de mutações (DE E, Y. U. *et al.*, 2023). Por outro lado, o sexo feminino foi considerado um fator de risco para o desenvolvimento de resistência viral em regimes contendo inibidores da integrase em modelos univariáveis de riscos proporcionais de COX (LEPIK *et al.*, 2017). Apesar de o estudo não fornecer informações adicionais e mais detalhadas sobre o sexo feminino como um fator de risco, outros estudos sugerem que as mulheres enfrentam diferentes barreiras em relação à adesão ao tratamento (PUSKAS, *et. al*, 2017; TAPP, *et. al*, 2011). A maioria das mulheres 117 (55,5%) apresentou adesão abaixo do ideal. Além disso, a condição gestacional também pode desempenhar um papel importante na adesão (ADENIYI, *et. al.*, 2018), já que 17,9% das mulheres desta coorte eram gestantes.

Em torno da metade dos indivíduos em início da TARV teve adesão ideal (> 80%). Os resultados apontam maior proporção de mutação de resistência viral entre os indivíduos com ideal. Estes indivíduos apresentaram níveis mais elevados de resistência viral ao DTG, sendo essa de nível intermediário (n=10) e alto (n=4). A adesão não ideal < 80% (HR: 3,3; 1,31 – 8,35) esteve associado ao maior risco de presença de resistência ao DTG. O tempo médio de uso do DTG, entre a data

primeira dispensação da TARV e o registro do exame de genotipagem foi superior a um ano (399 dias), ou seja, os indivíduos haviam utilizado TARV por mais de um ano. A adesão foi mensurada com base na proporção de dispensação de medicação nos meses anteriores à genotipagem. Uma possível explicação para a menor proporção de mutações em indivíduos com uma adesão não ideal decorre do fato de que se o indivíduo interrompe o uso da medicação, não existe pressão seletiva para aparecimento de resistência (DIAZ, *et. al.*, 2023; GIL, H., *et al.* 2022, LEPIK, *et. al.*, 2017). Outra provável explicação seria decorrente do fato de que a interrupção da TARV, após meses de uso irregular, poder levar a um resultado de genotipagem falso-negativo. Nessa situação, a interrupção do tratamento resulta na suplantação da população viral com mutações, pela população de vírus selvagem, que possui um fitness replicativo maior (ACOSTA, *et. al.* 2022, NACHEGA, *et. al.*, 2011). Por outro lado, a adesão ideal ($\geq 80\%$) não significa necessariamente que este valor é constante ao longo do tempo. A PDC ou medidas similares reduzem um padrão complexo de observações de adesão longitudinais a um único número. Como resultado dessa redução, são limitados para distinguir entre padrões diferentes na adesão. Por exemplo, um indivíduo pode ter uma adesão de 100% nos meses iniciais da TARV seguida de uma adesão de 50% nos meses anteriores à genotipagem. Este tipo de padrão de uso dos ARV é justamente aquele que resulta em maior ocorrência de mutações aos ARV (VON WYL, *et. al.*, 2013). Esse resultado pode demonstrar que a exposição parcial ou incompleta a TARV, isto é, aquela que o indivíduo recebe o tratamento, mas não o ingere adequadamente e perde múltiplas doses, não necessariamente irá reduzir a probabilidade de resistência viral intermediária ou de alto nível ao DTG. Considerando a provável perda de múltiplas doses e a CV-HIV, nos indivíduos com dados de CV-HIV na data mais próxima à genotipagem, 173 (40,2%) dos indivíduos apresentavam viremia 500 cópias/mL. Estes dados sugerem que a não supressão da CV-HIV, especialmente em casos de adesão abaixo do ideal à TARV, pode resultar em mutações de resistência acessórias, aumentando o risco de falha terapêutica e desenvolvimento de resistência.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo, obtidos a partir de bases de dados do MS, fornecem informações importantes em relação aos fatores associados à presença de mutações de resistência viral a IN em indivíduos iniciando a terapia antirretroviral contendo DTG, no Brasil, pós genotipagem. Conforme nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de vida real em PVHA no Brasil, que explorou os fatores de risco para a ocorrência de mutação de resistência viral ao DTG no esquema de primeira linha de tratamento, 3TC/TDF+DTG. Esses resultados podem contribuir para o desenvolvimento e planejamento de políticas de saúde efetivas no SUS, alinhadas com as recomendações do OMS.

Além disso, esses achados aprimoram o conhecimento acerca da presença de resistência viral no tratamento inicial no sentido de contribuir para evitar a perda de possíveis futuras opções terapêuticas. E ainda, fornecendo dados para monitorização contínua da resistência aos ARV, e auxiliando na atualização das informações do PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos.

Em um recente relatório da ONU relatou-se o aumento na resistência aos ARV para o HIV/aids, especialmente ao DTG demonstrando a necessidade de vigilância e otimização da qualidade da prestação do cuidado. Nesse relatório é destacado que todos os antirretrovirais correm risco de se tornarem parcialmente ou totalmente inativos, devido ao desenvolvimento de resistência viral. Dessa forma, sem a devida prevenção e monitoramento dessas resistências virais, a efetividade dos ARV pode ser comprometida, o que pode resultar em um aumento de transmissão de cepas resistentes e impactar na morbidade e mortalidade associadas ao HIV (WHO, 2024). Alinhando-se à essas recomendações para o monitoramento e resposta à resistência aos medicamentos para HIV/aids, os resultados dessa pesquisa contribuem com dados de qualidade sobre a resistência viral a esse medicamento.

No Brasil, a ampliação do uso do DTG como esquema de primeira linha e sua expansão para diferentes grupos populacionais reforçam a importância de identificar e investigar a ocorrência e a relevância dessas mutações no contexto de saúde

pública. A tendência de crescimento no número de primeiras dispensações desse ARV, sugere uma maior probabilidade de mutações virais, especialmente diante a falta de conhecimento prévio dos fatores que estão associados ao surgimento dessas mutações, ressaltando assim a relevância científica dos nossos achados.

Este estudo em particular apontou uma importante proporção de mutações virais ao DTG. Diversos fatores podem levar ao surgimento dessas mutações, sendo observados fatores sociodemográficas, como sexo masculino, uso de raltegravir pós necessidade de troca de esquema de TARV, apresentar resistência à classe ITRN e adesão < 80%. Esses achados fornecem uma visão sobre o perfil farmacoepidemiológico e imunoviológico das PVHA e possibilita compreender e identificar as barreiras e as desigualdades de acesso à TARV que podem resultar em cepas virais resistentes, mutações acessórias e na adesão à TARV abaixo do ideal.

Este estudo apresenta limitações, no que diz respeito ao (1) uso de dados administrativos com a presença de valores ausentes principalmente nas variáveis clínicas; (2) o método indireto de análise da adesão por meio do registro de dispensação da farmácia apresenta incerteza quanto ao uso real do medicamento pelo indivíduo. Apesar dessas limitações, a elevada percentagem de dados ignorados foi minimizada com uma análise criteriosa de uma a uma das variáveis a fim de compreender o impacto desses dados faltantes em cada análise para que não alterasse os resultados finais.

Um dos pontos fortes do nosso estudo é a contribuição com o conhecimento científico utilizando grandes bancos de dados com representatividade brasileira sobre a resistência viral ao DTG. Além disso, estes resultados podem corroborar com um impacto significativo nas políticas de saúde pública em escala global para a manutenção e expansão dos regimes contendo DTG.

Com isso, faz-se necessário elaborar estratégias que favoreçam a adesão a TARV e incentivar a vigilância farmacoepidemiológica do DTG. Este estudo tem o potencial de reduzir as lacunas de informação sobre o perfil de resistência viral ao DTG, a fim

de evitar a transmissão de cepas virais resistentes e auxiliar na qualidade do cuidado realizado pelos profissionais de saúde às PVHA.

Portanto, apesar do surgimento de resistência viral ter sido encontrado, é fundamental monitorar continuamente a resistência viral na rotina dos indicadores de qualidade dos cuidados, ampliar o acesso aos testes de CV-HIV e genotipagem, e, em casos de falha no tratamento inicial incorporar rapidamente os ARV de resgate. Essas ações devem ser coordenadas em todos os setores governamentais e níveis da sociedade.

6. REFERÊNCIAS

ABOUD, MICHAEL, et al. "Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial." **The Lancet infectious diseases**. v.19, n.3, p.253-264, 2021.

ACOSTA, RIMA K., et al. "Forgiveness of INSTI-containing regimens at drug concentrations simulating variable adherence in vitro." **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v.66, n.5, 2022.

AIT-KHALED, M., et al. Impact of treatment adherence on efficacy of dolutegravir plus lamivudine and dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: pooled analysis of the GEMINI-1 and GEMINI-2 clinical studies. **HIV Research & Clinical Practice**. v.23 n.1p.9-14, 2021.

ALEXIEV, I, et al. "Transmitted Hiv Drug Resistance in Bulgaria Occurs in Clusters of Individuals from Different Transmission Groups and Various Subtypes (2012–2020)." **Viruses** 15.4 (2023): 941. doi: 10.3390/v15040941

ANSTETT, K.; BRENNER, B.; MESPLEDE, T.; WAINBERG, M. A. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. **Retrovirology**, vol. 14, no. 1, p. 1–16, 2017. <https://doi.org/10.1186/s12977-017-0360-7>.

ARMENIA, D.; BOUBA, Y.; GAGLIARDINI, R.; GORI, C.; BERTOLI, A.; BORGHI, V.; GENNARI, et. al. Evaluation of virological response and resistance profile in HIV infected patients starting a first-line integrase inhibitor-based regimen in clinical settings. **Journal of Clinical Virology**, vol. 130, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104534>.

ARRUDA, M. B.; BOULLOSA, L. T.; CARDOSO, C. C.; DA COSTA, C. M.; BRITES, C.; DE LIMA, et. al. Brazilian network for HIV drug resistance surveillance (HIVBresNet): A survey of treatment-naïve individuals. **Journal of the International**

AIDS Society, vol. 21, no. 3, p. 1–8, 2018. <https://doi.org/10.1002/jia2.25032>.

AYELE, G.; TESSEMA, B.; AMSALU, A.; FERED, G.; YISMAW, G.. Prevalence and associated factors of treatment failure among HIV/AIDS patients on HAART attending University of Gondar Referral Hospital Northwest Ethiopia. **BMC Immunology**, vol. 19, no. 1, p. 1–13, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12865-018-0278-4>.

BECERRA, J. C.; BILDSTEIN, L. S.; GACH, J. S. Recent insights into the HIV/AIDS pandemic. **Microbial Cell**, vol. 3, no. 9, p. 451–475, 2016. <https://doi.org/10.15698/mic2016.09.529>.

BENSON, C.; WANG, X.; DUNN, K. J.; LI, N.; MESANA, L.; LAI, J.; WONG, E. Y.; CHOW, W.; HARDY, H.; *et al.* Antiretroviral Adherence, Drug Resistance, and the Impact of Social Determinants of Health in HIV Patients in the US. **AIDS and Behavior**, vol. 24, no. 12, p. 3562–3573, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02937-8>.

BERTAGNOLIO S, *et al.* Clinical Impact of Pretreatment Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance in People Initiating Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. **The Journal of Infectious Diseases**.vol. 2; n°224, p.377-388, 2021. doi: 10.1093/infdis/jiaa683.

BLASSEL, L.; ZHUKOVA, A.; VILLABONA-ARENAS, C. J.; ATKINS, K. E.; HUÉ, S.; *et al.* Drug resistance mutations in HIV: new bioinformatics approaches and challenges. **Current Opinion in Virology**, vol. 51, p. 56–64, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.09.009>.

BORGHETTI, A., *et al.* Virological outcomes with dolutegravir plus either lamivudine or two NRTIs as switch strategies: a multi-cohort study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 77, n. 3, p. 740-746, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab429>.

BRASIL. Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. **Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de aids.** Diário Oficial da União - Seção 1 - 14/11/1996, Página 23725. Disponível em: < https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9313.htm> Acesso em: 08. Jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV / Aids e das Hepatites Virais. **Relatório de Monitoramento Clínico do HIV.** Brasília: Ministério da Saúde, 2023a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos.** Brasília, 2023b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV / Aids e das Hepatites Virais. **Nota Informativa N° 01.** Brasília, 2022c.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV / Aids e das Hepatites Virais. **Nota Informativa N° 02.** Brasília, 2022d.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV / Aids e das Hepatites Virais. **Nota Informativa N° 09.** Brasília, 2022e.

_____. Ministério da Saúde . Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI). **Manual técnico para avaliação de exames de genotipagem do HIV.** Brasília, 2019f.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV / Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV-1 em adultos**. Brasília, 2018g.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília, 2017h.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV / Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV-1 em adultos**. Brasília, 2013i.

_____. Ministério da Saúde. Composição: Câmara de Economia da Saúde e Assistência Farmacêutica (CESAF). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/cesaf>. Acesso em: 15 out. 2024, às 11:20. Brasília, 2024j.

BRITES, C. Estratégias de troca (switch) na terapia antirretroviral atual. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases** - Educação Médica Continuada, vol. 2, no. 1, p. 24–32, 2017.

CAMBOU, M. C.; LANDOVITZ, Raphael J. Novel Antiretroviral Agents. **Current HIV/AIDS Reports**, vol. 17, no. 2, p. 118–124, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11904-020-00486-2>.

CARDOSO, T. S., et al. Which antiretroviral regimen is associated with higher adherence in Brazil? A comparison of single, multi, and dolutegravir-based regimens. **Cadernos de saúde pública**, 2019, 35: e00115518. Doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00115518>

CECCHINI, D. M. et al.; Resistance to HIV integrase strand transfer inhibitors in

Argentina: first interim survey. **Revista espanola de quimioterapia** : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia, v. 32, n. 3, p. 263–267, jun. 2019.]

CENTERS FOR DISEASE CONTROL et al. Pneumocystis pneumonia Los Angeles. **Mmwr**, v. 30, p. 250-252, 1981.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL et al. Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men-New York City and California. **Morb Mortal Wkly Rep**, v. 305, 1981.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC et al. Epidemiology of HIV/AIDS--united states, 1981-2005. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 55, n. 21, p. 589-592, 2006.

CEULEMANS, A.; BOUZAHAZAH, C.; PRAT, I.; URASSA, W.; KESTENS, L. CD4-T cell enumeration in human immunodeficiency virus (HIV-1)-infected patients: A laboratory performance evaluation of Muse Auto CD4/CD4% system by World Health Organization prequalification of in vitro diagnostics. **PLoS ONE**, vol. 14, no. 1, p. 1–12, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209677>.

CHEN, X.; CHEN, X.; L., Yu. Development and emerging trends of drug resistance mutations in HIV: a bibliometric analysis based on CiteSpace. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, p. 1374582, 2024. doi: 10.3389/fmicb.2024.1374582

CLUTTER, D. S.; JORDAN, M. R.; BERTAGNOLIO, S.; SHAFER, R. W. HIV drug resistance and resistance testing. **Infection, Genetics and Evolution**, vol. 46, p. 292–307, 2016. DOI 10.1016/j.meegid.2016.08.031. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2016.08.031>.

COSTA, J. O. et. al.. Efetividade da terapia antirretroviral na era de medicamentos em dose fixa combinada. **Revista de Saúde Pública**, vol. 52, no. 87, p. 13, 2018. doi: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052000399>.

COTTRELL; HADZIC; KASHUBA. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. **Clinical pharmacokinetics**. v.52, p.981-994, 2013. doi: 10.1007/s40262-013-0093-2.

DA COSTA, F. **Do exemplo ao retrocesso: país sofre desmonte da política para o HIV, 2020**. Disponível em: < <https://www.ufrgs.br/jornal/do-exemplo-ao-retrocesso-pais-sofre-desmonte-da-politica-para-o-hiv-1/>>. Acessado em: 08 de Jun. 2023.

DA SILVA, A. Y. B., et al. **Frequências das mutações de resistência e pressão seletiva nas sequências genômicas do HIV após a introdução dos inibidores de integrase no Brasil, Estados Unidos e União Europeia**. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco, p. 75, 2022.

DENG, M., et al. Reasons, Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir-Based Regimens Among Virologically Suppressed PLWH: A Retrospective Cohort Study of 96 Weeks. **Infection and Drug Resistance**. v.17, p.1571-1582, 2024.

DIAZ, R. S. *et al.* Dolutegravir-associated resistance mutations after first-line treatment failure in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, p. 347, 2023. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08288-8>.

DIAZ, R. S. Potência e barreira genética dos medicamentos e esquemas antirretrovirais. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases** - Educação Médica Continuada, v. 2, n. 3, p. 70–81, 2016.

DJOJOSUGITO, F. A. et al. Mutation patterns of integrase gene affect antiretroviral resistance in various non-B subtypes of human immunodeficiency virus Type-1 and their implications for patients' therapy. **BioMedicine**, v. 13, n. 4, p. 1, 2023. doi: 10.37796/2211-8039.1422.

DOS SANTOS, S. F. et al. Does switching from multiple to single-tablet regimen containing the same antiretroviral drugs improve adherence? A group-based trajectory modeling analysis. **Aids Care**, v. 32, n. 10, p. 1268-1276, 2020.

DUFAIT, I.; LIECHTENSTEIN, T.; LANNA, A.; BRICOGNE, C.; LARANGA, R.; PADELLA, A.; et. al. Retroviral and Lentiviral Vectors for the Induction of Immunological Tolerance. **Scientifica**, vol. 2012, p. 1–14, 2012. <https://doi.org/10.6064/2012/694137>.

DWIVEDI, R. et al. HIV-1 capsid and viral DNA integration. **Mbio**, v. 15, n. 1, p. e00212-22, 2024. doi: 10.1128/mbio.00212-22

EKOLLO MBANGE, A.; MALICK DIOUARA, A. A.; DIOP-NDIAYE, H.; DIAW DIOUF, N. A.; et. al. High HIV Virological Failure and Drug Resistance among Adult Patients Receiving First-Line ART for At least 12 Months at a Decentralized Urban HIV Clinic Setting in Senegal before the Test-and-Treat. **Infectious Diseases: Research and Treatment**, vol. 14, p. 117863372110145, 2021. <https://doi.org/10.1177/11786337211014503>.

FOKAM, J. et al. HIV drug resistance to integrase inhibitors in low-and middle-income countries. **Nature Medicine**, p. 1-2, 2024.

GREGG, F.; EDER, D. Dedupe. 2015. Disponível em: https://docs.dedupe.io/_downloads/en/latest/pdf/. Acesso em: 19 de Julho de 2024.

FOURATI, S.; VISSEAU, B.; ARMENIA, D.; MORAND-JOUBERT, L.; ARTESE, A.; CHARPENTIER, C., et. al. Identification of a rare mutation at reverse transcriptase Lys65 (K65E) in HIV-1-infected patients failing on nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, vol. 68, no. 10, p. 2199–2204, 2013. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt200>.

GIL, H. *et al.* Factors associated with HIV resistance to integrase strand transfer inhibitors in Spain: Implications for dolutegravir-containing regimens. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 1051096, 2022. doi: 10.3389/fmicb.2022.1051096.

HARE, S. *et al.* Structural and functional analyses of the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir (S/GSK1349572). **Molecular pharmacology**, v. 80, n. 4, p. 565–572, 2011. doi: 10.1124/mol.111.073189.

HAUSER, A. *et al.* Acquired HIV drug resistance mutations on first-line antiretroviral therapy in Southern Africa: Systematic review and Bayesian evidence synthesis. **Journal of clinical epidemiology**, v. 148, p. 135-145, 2022. doi:10.1016/j.jclinepi.2022.02.005

VAN HEUVEL, Y. *et al.* Infectious RNA: human immunodeficiency virus (HIV) biology, therapeutic intervention, and the quest for a vaccine. **Toxins**, v. 14, n. 2, p. 138, 2022.

HULL, M. W.; MONTANER, J. S.G. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. **Annals of Medicine**, vol. 43, no. 5, p. 375–388, 2011. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.572905>.

INZAULE, S. C. *et al.* Curbing the rise of HIV drug resistance in low-income and middle-income countries: the role of dolutegravir-containing regimens. **The Lancet Infectious diseases**, v. 19, n. 7, p. e246-e252, 2019. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30710-2.

JIMÉNEZ-GALÁN, R.; *et al.*; Persistence to single-tablet regimen versus less-drug regimen in treatment experienced HIV-infected patients on antiretroviral therapy. **Farmacia Hospitalaria**, vol. 40, no. 4, p. 272–278, 2016. <https://doi.org/10.7399/fh.2016.40.4.10453>.

JOHNSON, G. T. *et al.* 3D molecular models of whole HIV-1 virions generated with cellPACK. **Faraday discussions**, v. 169, p. 23-44, 2014.

JOHNSON, M. M.; JONES, Carson Everest; CLARK, Daniel N. The Effect of treatment-associated mutations on HIV replication and transmission cycles. **Viruses**, v. 15, n. 1, p. 107, 2022. doi: 10.3390/v15010107.

KANDEL, C. E.; WALMSLEY, S. L. Dolutegravir—a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. **Drug design, development and therapy**, p. 3547-3555, 2015. Doi: 10.2147/DDDT.S84850.

KEENE, C. M. *et al.* Virologic efficacy of tenofovir, lamivudine and dolutegravir as second-line antiretroviral therapy in adults failing a tenofovir-based first-line regimen: a prospective cohort study. **AIDS (London, England)**, v. 35, n. 9, p. 1423, 2021. doi: 10.1097/QAD.0000000000002936. doi: 10.1097/QAD.0000000000002936.

LAZZAROTTO, A. R.; DERESZ, L. F.; SPRINZ, E.. HIV / AIDS e Treinamento Concorrente: a Revisão Sistemática HIV / **Aids and Concurrent Training: Systematic Review**. vol. 2007, no. 7, p. 149–154, 2010.

LIMA, G. R. P. C.; *et. al.* Polimorfismos HIV-1 : impactos na TARV / HIV. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, vol. 31, p. 84–89, 2020.

LIMA-DELLAMORA, E. C; *et. al.,.* Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: Revisão crítica da literature. **Caderno de Saúde Publica**, vol. 33, no. 3, p. 1–16, 2017. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00136216>.

Liu TF, S. RW (2006). Recursos da Web para interpretação de testes de resistência genotípica do HIV tipo 1. **Clin Infect Dis** **42(11)**:1608-18. Epub 2006 28 de abril.

MBHELE, N.; CHIMUKANGARA, B.; GORDON, M.. HIV-1 integrase strand transfer inhibitors: a review of current drugs, recent advances and drug resistance. **International journal of antimicrobial agentes**. V.57, nº5, p. 423-448, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.058>.

MACÊDO, O. *et. al*;. Genotipagem da resistência genotípica secundária aos antirretrovirais em pacientes com aids nos Estados do Pará e Amazonas, Brasil: 2002 a 2006. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, vol. 2, no. 3, p. 27–34, 2011. <https://doi.org/10.5123/s2176-62232011000300004>.

MADRUGA, L. G. S. L.; *et. al*. Aspects related to the use of antiretrovirals in high complexity patients in the state of Rio de Janeiro. **Ciência e Saúde Coletiva**, vol. 23, no. 11, p. 3649–3662, 2018. <https://doi.org/10.1590/1413-812320182311.24742016>.

MBHELE, *et. al*. HIV integrase strand transfer inhibitors: a review of current drugs, recent advances and drug resistance. **International Journal of Antimicrobial Agents**, vol. 57, no. 5, p. 106343, 2021. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2021.106343.

MBOGGO, E. *et al*;. Determinants of viral load suppression failure among HIV adults on ARV attending health care facilities: a retrospective study in Tanga region, Tanzania. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, p. 312, 2024. doi: 10.1186/s12879-023-08604-2.

MCCLUSKEY, S. M., *et al*. Adherence, resistance, and viral suppression on dolutegravir in sub-Saharan Africa: implications for the TLD era. **AIDS**. V.35, nº2: p.127-135, 2021,. doi: 10.1097/QAD.0000000000003082

MOIR, S.; FAUCI, A. S. Mecanismos patogênicos da doença do HIV. **Revisão anual de patologia: mecanismos da doença** , v. 6, n. 1, p. 223-248, 2011.<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130254>.

MOLINA, J. *et al*. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. **The lancet HIV**, v. 2, n. 4, p. e127-e136, 2015. Doi: 10.1016/S2352-3018(15)00027-2.

NYAMWEYA, S. *et. al*;. Comparing HIV-1and HIV-2 infection: Lessons for viral

immunopathogenesis. **Reviews in Medical Virology**, vol. 23, no. 4, p. 221–240, 2013. <https://doi.org/10.1002/rmv.1739>.

PARIENTI, J. J. *et. al.*; Forgiveness of Dolutegravir-Based Triple Therapy Compared with Older Antiretroviral Regimens: A Prospective Multicenter Cohort of Adherence Patterns and HIV-RNA Replication. **Open Forum Infectious Diseases**, vol. 8, no. 7, 2021. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab316>.

PATEL, D. A. *et al.* 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naïve HIV-1–infected patients: a systematic review and network meta-analysis. **PloS one**, v. 9, n. 9, p. e105653, 2014. Doi: 10.1371/journal.pone.0105653.

PATON, N. I.; MUSAAZI, J.; KITYO, C.; *et. al.* Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non. **The Lancet HIV**, vol. 9, no. 6, p. e381–e393, 2022. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00092-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00092-3).

PERELSON, A. S.; RIBEIRO, R. M. Modeling the within-host dynamics of HIV infection. **BMC Biology**, vol. 11, no. 1, p. 1, 2013. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-11-96>.

PETERSON, A. M. *et al.* A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. **Value in Health**, v. 10, n. 1, p. 3-12, 2007 .

PODANY, A. T.; SCARSI, K. K.; FLETCHER, C. V. Comparative clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. **Clinical pharmacokinetics**. v.56, n.1, p.25-40, 2017

RACHID, M.; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/AIDS**. 10^a. Ed. Rio de Janeiro-RJ: Thieme Revinter Publicações Ltda., 2017, 276 p.

RAEBEL, M. A.; SCHMITTDIEL, J.; KARTER, A. J.; KONIECZNY, J. L.; STEINER, J. F. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. **Medical Care**, vol. 51, no. 8 SUPPL.3, p. 11–21, 2013. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a>.

RAESIMA, M. M.; *et. al.* Failure of Dolutegravir First-Line ART with Selection of Virus Carrying R263K and G118R. **New England Journal of Medicine**, vol. 381, no. 9, p. 885–887, 2019. <https://doi.org/10.1056/nejmc1908155>.

RAMOS, C. G. Mutações de Resistência Transmitida do Vírus da Imunodeficiência Humana aos Antirretrovirais : Prevalência e Impacto no Desfecho Viroológico. Tese (Doutorando em Epidemiologia). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. p.140. 2016.

RAUSCHNING, D. *et al.* Optimizing Antiretroviral Therapy in Heavily ART-Experienced Patients with Multi-Class Resistant HIV Using Proviral DNA Genotypic Resistance Testing. **Viruses**, 2023, 15.7: 1444. Doi: 10.3390/v15071444

RIBEIRO, K. C. *et al.* **Uso das profilaxias pós-exposição e pré-exposição no Brasil na prevenção combinada do HIV (2011-2019)**. Tese (Doutorado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, p. 175. 2022.

RIHN, S. J. *et al.* Uneven genetic robustness of HIV-1 integrase. **Journal of virology**, v. 89, n. 1, p. 552-567, 2015. doi: 10.1128/JVI.02451-14.

SANTOS-PEREIRA, A. *et al.* Nationwide Study of Drug Resistance Mutations in HIV-1 Infected Individuals under Antiretroviral Therapy in Brazil. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 10, p. 5304, 2021.

SANTOS, S. F.,. **Adesão a terapia com efavirenz, tenofovir e lamivudina antes e após a alteração pelo regime em dose fixa combinada**. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais, p. 104. 2022.

SCHRAMM, B., et al. Viral suppression and HIV-1 drug resistance 1 year after pragmatic transitioning to dolutegravir first-line therapy in Malawi: a prospective cohort study. **The Lancet HIV**, 2022. v.9, n.8, p. 544-553, 2022. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00136-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00136-9).

SCHUURMAN, R; et. al.. Worldwide evaluation of DNA sequencing approaches for identification of drug resistance mutations in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. **Journal of Clinical Microbiology**, vol. 37, no. 7, p. 2291–2296, 2008. <https://doi.org/10.1128/jcm.37.7.2291-2296.1999>.

SCOTT SUTTON, S.; MAGAGNOLI, Joseph; HARDIN, James W. Impact of pill burden on adherence, risk of hospitalization, and viral suppression in patients with HIV infection and AIDS receiving antiretroviral therapy. **Pharmacotherapy**, vol. 36, no. 4, p. 385–401, 2016. <https://doi.org/10.1002/phar.1728>.

Shafer RW(2006). Fundamentação e utilizações de uma base de dados pública sobre resistência aos medicamentos contra o VIH. **Journal of Infectious Diseases** 194 Supl 1:S51-8

SHRESTHA, S. T. U. Immune reconstitution inflammatory syndrome. **Respiratory Care**, vol. 59, no. 10, p. e160–e162, 2023. <https://doi.org/10.4187/respcare.03019>.

SIMON, D.; BÉRIA, J. U.; TIETZMANN, D. C.; DE CARLI, R.; STEIN, A.Tetelbom; LUNGE, V. R.. Prevalência de subtipos do HIV em amostra de pacientes de um centro urbano no sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, vol. 44, no. 6, p. 1094–1101, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010005000039>.

SMITH, S. J.; ZHAO, X. Z.; PASSOS, D. O.; LYUMKIS, D.; BURKE, T. R.; HUGHES, S. H. Integrase strand transfer inhibitors are effective anti-HIV drugs. **Viruses**, vol. 13, no. 2, p. 1–28, 2021. <https://doi.org/10.3390/v13020205>.

START, INSIGHT. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection The INSIGHT START. **The New England Journal of Medicine**, vol. 2, no. 9, p. 1–13, 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>.

SURYA RAO, P. K.. CCR5 inhibitors: Emerging promising HIV therapeutic strategy. **Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, vol. 30, no. 1, p. 1–9, 2009. <https://doi.org/10.4103/0253-7184.55471>.

Sutton SS, M. J, H. JW. Odds of viral suppression by single-tablet regimens, multiple-tablet regimens, and adherence level in HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy. **Pharmacotherapy** 2017; 37:204-13. doi: 10.1002/phar.1889. Epub 2017 Feb 3.

TANG, Mi. W.; SHAFER, R. W. HIV antiretroviral resistance: Scientific principles and clinical applications. **Drugs**, vol. 72, no. 9, p. 1–25, 2012. <https://doi.org/10.2165/11633630-000000000-00000>.

TEMPRANO. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. **New England Journal of Medicine**, vol. 373, no. 9, p. 808–822, 2015. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1507198>.

UNAIDS. **Estatísticas, 2022**. Disponível em: < <https://unaid.org.br/estatisticas/>>. Acessado em: 29. abril. 2024.

VAN HEUVEL, Y. et al. Infectious RNA: human immunodeficiency virus (HIV) biology, therapeutic intervention, and the quest for a vaccine. **Toxins**, v. 14, n. 2, p. 138, 2022. doi: 10.3390/toxins14020138.

VOLLMER, W. M. et al. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. **BMC health services research**, v. 12, p. 1-8, 2012.

VON WYL, V. et al. Adherence as a predictor of the development of class-specific resistance mutations: the Swiss HIV Cohort Study. **PloS one**, v. 8, n. 10, p. e77691, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0077691

WAINBERG, M. A.; HAN, Ying-Shan. HIV-1 resistance to dolutegravir: update and new insights. **Journal of Virus Eradication**, vol. 1, no. 1, p. 13–16, 2015. DOI 10.1016/s2055-6640(20)31150-x. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2055-6640\(20\)31150-X](https://doi.org/10.1016/S2055-6640(20)31150-X).

WENSING, A. M., et al. "2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1." **Topics in antiviral medicine** 30.4 (2022): 559.

WENSING, A.. M. et. al. 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. **Topics in antiviral medicine**, v. 27, p.11, 2019.

WENSING, A. M. et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. **Topics in antiviral medicine**, v. 30, n. 4, p. 559, 2022.

WHO, et al. **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach**. World Health Organization, 2016.

WHO. **Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach**, 2021. Disponível em: < <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593>>. Acesso em: 08. Jun. 2023.

WHO. **New report documents increase in HIV drug resistance to dolutegravir**. Disponível em: < <https://www.who.int/news/item/05-03-2024-new-report-documents-increase-in-HIV-drug-resistance-to-dolutegravir>>. Acesso em: 24 de Abril de 2024.

Zucoloto, G. F. *et, al.* Government spending on antiretrovirals in Brazil and its main determinants. In *SciELO Preprints*. v. 1, p. 29, 2023. doi: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.6303>

APÊNDICE A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em Belo Horizonte

Pesquisador: Maria das Graças Braga Ceccato

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 31192914.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.635.707

Apresentação do Projeto:

Mesma apresentação descrita no parecer 2.604.881 de 17/04/2018.

Objetivo da Pesquisa:

Mesmo objetivo descrito no parecer 2.604.881 de 17/04/2018.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mesma avaliação de riscos e benefícios descritos no parecer 2.604.881 de 17/04/2018.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora solicita emenda para substituir o CEP-FHEMIG pelo CEP-Hospital Eduardo de Menezes, após solicitar uma emenda 4.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram submetidos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SMJ, sou favorável à aprovação da emenda do projeto de pesquisa em tela.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Adm SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 2.635.707

desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1126504_E5.pdf	02/05/2018 20:46:16		Aceito
Outros	31192914parecer.pdf	17/04/2018 16:43:04	Vivian Resende	Aceito
Outros	31192914parecer.pdf	17/04/2018 16:43:04	Vivian Resende	Aceito
Outros	31192914aprovacao.pdf	17/04/2018 16:42:52	Vivian Resende	Aceito
Outros	31192914aprovacao.pdf	17/04/2018 16:42:52	Vivian Resende	Aceito
Outros	justificativa_da_emenda4.pdf	12/04/2018 00:39:49	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Efetividade_da_terapia_antirretroviral_a bril_2018.pdf	12/04/2018 00:23:35	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1174520_E1.pdf	22/02/2016 07:21:27	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE _ TERMO DE ASSENTIMENTO 06.08.15.pdf	06/08/2015 19:35:17		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE E TERMO DE ASSENTIMENTO 18082014.pdf	18/08/2014 10:25:54		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto de pesquisa.pdf	22/04/2014 12:56:47		Aceito
Outros	31192914pareceme.pdf	04/05/2018 11:42:04	Vivian Resende	Aceito
Outros	31192914aprovacaoemenda.pdf	04/05/2018 11:42:17	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.635.707

Não

BELO HORIZONTE, 04 de Maio de 2018

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 2º Ad SJ 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31) 3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICE A - Esquemas de antirretrovirais dispensados após a primeira troca da terapia antirretroviral no Brasil 2017 a 2019, até o momento do registro da genotipagem (n=305).

n=305		
1ª troca - Esquema dispensado	n	%
EFV/3TC/TDF	80	26,2
TDF+3TC/RAL	149	48,9
ABC/DTG/3TC	9	3
DRV/RTV/TDF+3TC	11	3,6
ATZ/RTV/ TDF+3TC	20	6,6
Outros esquemas (25 distintos)	36	11,8
n = 202		
2ª troca - Esquema dispensado	n	%
DTG/ TDF+3TC	77	38,1
ATZ/RTV/ TDF+3TC	29	14,4
DRV/RTV/TDF+3TC	23	11,4
EFV/3TC/TDF	19	9,4
TDF+3TC/RAL	17	8,4
Outros esquemas (24 distintos)	37	18,3
n = 80		
3ª troca - Esquema dispensado	n	%
DTG/ TDF+3TC	13	16,3
TDF+3TC/RAL	13	16,3
DRV/RTV/TDF+3TC	15	18,8
ATZ/RTV/ TDF+3TC	5	6,3
EFV/3TC/TDF	9	11,3
Outros esquemas (22 distintos)	25	31,3
n = 30		
4ª troca - Esquema dispensado	n	%
EFV/3TC/TDF	3	10
DTG/ TDF+3TC	10	33,3
ATZ/RTV/ TDF+3TC	2	6,7
TDF+3TC/RAL	4	13,3
DRV/RTV/TDF+3TC	3	10
Outros esquemas (7 distintos)	8	26,7
n = 11		
5ª troca - Esquema dispensado	n	%
DTG/ TDF+3TC	2	18,2
DRV/RTV/TDF+3TC	2	18,2
TDF+3TC/RAL	2	18,2
Outros esquemas (5 distintos)	5	45,5
n = 4		
6ª Esquema dispensado	n	%
DTG/ TDF+3TC	2	50

ATZ/RTV/TDF/ZDV+3TC	1	25
TDF+3TC/RAL	1	25
7ª Esquema dispensado	n = 1	
	n	%
DTG/ TDF+3TC	1	100

Legenda: Efavirez (EFZ); Tenofovir (TDF); Lamivudina (3TC); Abacavir (ABC); Zidovudina (ZDV); Dolutegravir (DTG); Raltegravir (RAL); Darunavir (DRV); Ritonavir (RTV); Atazanavir (ATZ).

APÊNDICE B - Análise descritiva do subtipo de HIV, mutações associadas à resistência (RAM), médias de carga viral e contagens de linfócitos TCD4+ para todos os casos de resistência ao DTG de acordo com o registro de genotipagem.

ID	Subtipo	RAM Integrase	GSS STANDFORD	Carga viral (RNA-HIV-1) Média	Linfócitos TCD4+ Média
1	F1	N155H, E92Q, L101I	IR	5.060	567
2	B	N155H	PBNR	8.106	599
3	C	N155H, E92Q, L101I	IR	491.848	37
4	C	E157Q, L101I, Q148R	BNR	173	457
5	B	R263K, A124T, L101I	IR	104.721	13
6	B	R263K, A124T, L101I	IR	IGN	IGN
7	B	A124T, L101I	S	3.736	432
8	B	R263K, E157Q, A124T, L101I	IR	352.416	60
9	B	E138K	PBNR	11.695	183
10	F1	R263K, L101I	IR	331.596	46
11	B	A124T	S	131.615	153
12	B	A124T	S	2.370	364
13	B	A124T, E138K, Q148R	IR	1.093	365
14	B	N155H, T97A, L101I	PBNR	221.981	429
15	B	E138A, V151A, A124T	PBNR	246.589	23
16	B	N155, A124T, T97A	PBNR	500.449	142
17	B	N155H, A124T, E92Q	IR	1.089.558	310
18	B	N155H, E138K, L101I	BNR	254.551	191
19	B	N155H, L101I	PBNR	43.965	60
20	B	T66K	IR	1.667.936	115
21	B	G140S, Q148R	IR	6.954	182
22	B	A124T, G140S, L101I, Q148R	ANR	81.315	310
23	B	N155H, A124T, G163R, L101I	PBNR	244.122	106
24	F1	E138K	PBNR	17.787	425
25	B	E138K, L101I	PBNR	961	189
26	B	E92Q, L101I	PBNR	85.508	202
27	B	E138K, S147G, Q148R	ANR	1.159.914	54
28	C	G118R, E138A, L101I,	ANR	134.214	223
29	B	R263K, L101I, A124T L74M, T97A, E138A,	IR	2.183.492	88
30	B	G140S, Q148H, G163K	ANR	182.362	262

Legenda: Alto nível de resistência (ANR); Resistência intermediária (IR); Baixo nível de resistência (BNR); Potencial baixo nível de resistência (PBNR); Susceptível (S).