



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Instituto de Biociências de Botucatu
Curso de Ciências Biológicas – Bacharel

RESISTÊNCIA ANTIRRETROVIRAL DO HIV

RAQUEL ROMANO

Botucatu

2015

RAQUEL ROMANO

RESISTÊNCIA ANTIRRETROVIRAL DO HIV

Monografia apresentada ao Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas, orientada pela Profa. Dra. Lenice do Rosário de Souza.

Botucatu

2015

RESUMO

O vírus da imunodeficiência humana é o agente responsável pela aids, que ainda hoje é uma das prioridades de saúde no mundo. O HIV apresenta uma habilidade excepcional de mutação e adaptação a novas condições dentro do hospedeiro, o que pode resultar em dificuldades terapêuticas quando na presença de resistência aos ARV. O objetivo da TARV é a inibição da replicação viral no indivíduo infectado com supressão quase total da viremia. A TARV combinada revolucionou o tratamento dos portadores do vírus por promover maior eficácia no combate à doença. Por seleção natural, cepas virais mais adaptadas podem ser selecionadas na presença dos ARV a partir da pressão seletiva do meio ambiente em que vivem. São os vírus mutantes que aparecem em função da emergência de mutações genéticas e se tornam resistentes aos ARV. Testes de resistência devem ser realizados o mais rápido possível, assim que falha ao esquema terapêutico em uso for detectada, o que facilita a escolha de terapias de resgate. Para tanto, o teste de genotipagem é o mais utilizado. O manejo de pacientes com ampla exposição aos ARV, portanto, é complexo e exige a interação de profissionais experientes.

SUMÁRIO

I. INTRODUCAO	5
II. VIRUS DA IMUNODEFICIENCIA HUMANA	5
1. Origem	5
2. Estrutura e Genoma	7
3. Ciclo Replicativo Viral	8
4. Variabilidade genética	10
III. EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL	15
IV. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	19
1. Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	21
2. Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	21
3. Inibidores de Protease	21
4. Inibidores de Fusão	22
5. Inibidores da Integrase	22
6. Antagonista de receptor CCR5	22
V. RESISTENCIA DO HIV	23
1. Mutações de Resistência aos ITRN	25
2. Mutações de Resistência aos IP	25
3. Mutações de Resistência aos ITRNN	26
4. Mecanismos de resistência aos inibidores de fusão	26
5. Mecanismos de resistência aos inibidores de entrada do HIV-1	27
6. Resistência Primária ou Transmitida	27
7. Resistência Secundária	29
VI. TESTES DE RESISTENCIA	30
1. Técnicas	30
2. Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO)	32
3. Interpretação Brasileira de Genotipagem - Algoritmo Brasileiro	33
VII. IMPORTÂNCIA CLÍNICA DO TESTE DE GENOTIPAGEM E DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE RESGATE	33
VIII. CONSIDERACOES FINAIS	35
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), disseminado em todo o mundo, é o agente responsável pela aids. O HIV é um membro do gênero *Lentivirus* da família *Retroviridae* e compreende os tipos HIV-1 e HIV-2.¹

A aids ainda é uma das prioridades de saúde no mundo. Apesar dos avanços significativos no tratamento, na prevenção de novas infecções e na redução anual de mortes relacionadas à doença, a quantidade de pessoas vivendo com o vírus permanece crescente. Recentemente, o Brasil reportou o maior número de casos de aids e a maior diversidade genética do HIV-1 da América Latina por ser um país com um vasto território e elevada diversidade, a epidemia reflete diferentes importâncias regionais.²

Esse vírus possui uma excepcional capacidade de mutação e de adaptação a novas condições do ambiente humano. Uma grande incidência de erros em nível transcricional do genoma viral resulta em alterações nas bases genéticas durante seu ciclo reprodutivo, o que poderia induzir resistência aos medicamentos antirretrovirais (ARV) disponíveis. A elevada variabilidade do HIV apresenta importantes implicações para o diagnóstico, tratamento e prevenção, bem como nas investigações epidemiológicas.¹

I. VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

1. Origem

Até o momento, a origem das infecções por HIV-1 e HIV-2 permanecem desconhecidas, embora inúmeras investigações indiquem que ambos os vírus surgiram a partir de transmissão zoonótica entre primatas e humanos.³

O lentívirus humano, HIV, e o retrovírus de primatas *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV) são membros geneticamente relacionados do gênero *Lentivirus*, da família *Retroviridae*.² Supostamente, duas estirpes diferentes de SIV infectadas e replicadas em um chimpanzé resultaram no vírus recombinante agora nomeado HIV.

A região Oeste da África Equatorial ou África Central é considerada o local de origem da epidemia da aids, de acordo com duas evidências. A primeira remete à maior diversidade de variantes do vírus encontrada nesta região, enquanto a segunda é baseada no fato de que a amostra soropositiva para HIV-1 mais antiga, que data de 1959, foi colhida no antigo Zaire, hoje República Democrática do Congo.⁴

Com a evolução da doença e aumento do número de casos, diversos Lentívirus foram isolados a partir de várias espécies de primatas, como macaco verde africano (SIVagm), Mangabeia (SIVsmm), Mandril (SIVmnd), Sykes (SIVsyk) e dos Chimpanzés (SIVcpz). Nestes primatas, os SIVs promovem uma doença semelhante à aids endêmica.⁴ A origem zoonótica do HIV-2 foi a primeira a ser elucidada, com o isolamento do lentívirus do Mangabeia (SIVsmm) e seu elevado grau de homologia com o HIV. Em relação ao HIV-1, por algum tempo, o SIVagm isolado de macacos verdes da África foi considerado o seu provável ancestral direto.⁵ No entanto, na década de 1990, com a identificação de retrovírus de chimpanzés, cinco linhas de evidências têm sido utilizadas para corroborar com a origem zoonótica do HIV-1: (1) o compartilhamento da mesma estrutura genômica; (2) agrupamento próximo nas árvores filogenéticas; (3) evidências indiretas de frequente infecção de chimpanzés pelo SIV; (4) chimpanzés e representantes de todos os grupos de HIV-1 compartilham a mesma região geográfica, Oeste da África Equatorial; e (5) a carne de chimpanzés é utilizada como alimento na região, o que revela a oportunidade do SIV ter infectado a espécie humana.⁶

2. Estrutura e Genoma

O HIV-1 é um retrovírus que consiste em duas fitas simples de RNA dentro de um núcleo de proteínas virais com enzimas associadas: a transcriptase reversa, a integrase e a protease. Estas são acondicionadas em uma estrutura em forma de cone composto pela proteína do capsídeo, p24, envolvida por uma proteína da matriz, p17, circundada por um envelope composto por uma bicamada fosfolipídica derivada da membrana da célula hospedeira, mas com inclusões de proteínas de membrana codificadas pelo vírus. As proteínas de membrana codificadas pelo HIV-1 (gp41 e gp120) estão ligadas ao envelope, portanto, os receptores de CD4 e de quimiocinas na superfície da célula do hospedeiro agem como receptores do próprio vírus.⁷ (Figura 1)

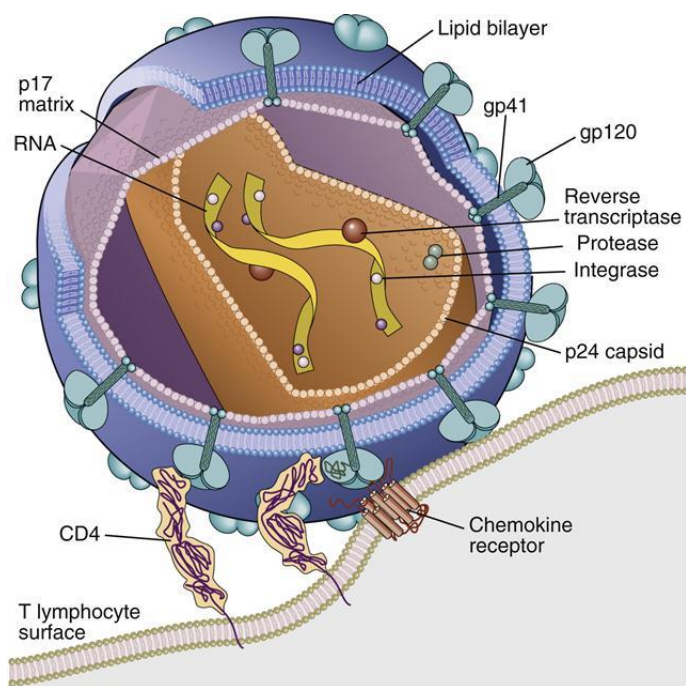


Figura 1. Estrutura do vírus da imunodeficiência humana

Fonte: Abbas & Litchman, 2011

O genoma de RNA é composto de um arranjo básico de sequências de ácidos nucleicos característica de retrovírus. Repetições terminais longas (LTR) estão presentes em cada extremidade do genoma e podem regular genes virais, a integração viral no hospedeiro e a replicação viral. A sequência *gag* (*group-specific antigen*) codifica proteínas estruturais do núcleo, a sequência *env*

(*envelope*) codifica glicoproteínas gp120 (externa) e gp41 (transmembranar) do envelope. A sequência *pol* (*polymerase*) codifica as enzimas virais transcriptase reversa (TR), integrase (IN) e protease (PR), utilizadas na replicação viral. Além destes, a RNA-viral apresenta outros seis genes regulatórios, os genes *tat* (*transcriptional transactivator*), *rev* (*regulator of virion gene expression*), *vif* (*viral infectivity factor*), *nef* (*negative effector*), *vpr* (*viral proteins r*) e *vpu* (*viral proteins u*), nos quais seus produtos podem regular a replicação viral e a evasão imune ao hospedeiro. ⁷ (Figura 2)

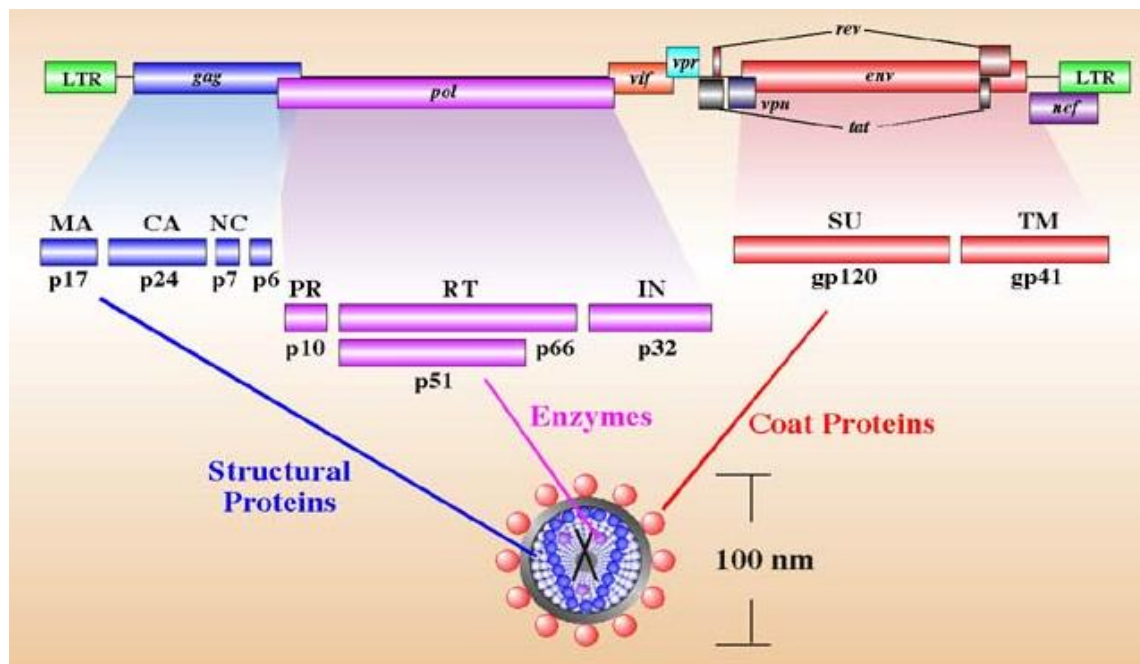


Figura 2. Organização genômica do HIV-1. (MA = matrix, CA = capsídeo, NC = núcleo capsídeo, PR = protease, RT = transcriptase reversa, IN = integrase, SU = superfície, TM = região transmembranar).
 Fonte: UNAIDS, 2004

3. Ciclo Replicativo Viral

A característica mais marcante da infecção por HIV é a depleção seletiva de linfócitos CD4+, entretanto, este vírus também infecta monócitos, macrófagos, células de Langerhans, entre outras. ⁸

A infecção pelo HIV começa com a etapa de adsorção, que compreende a ligação do *vírião* à superfície da célula alvo. Esta é mediada por uma

interação de alta afinidade entre o domínio extracelular da glicoproteína viral gp120 e receptores celulares específicos, sendo o CD4 o principal receptor para HIV-1 e HIV-2. Entretanto, apenas a interação gp120-CD4 não é suficiente para a entrada do HIV na célula. Um grupo de receptores de quimiocinas (pertencentes à família de receptores acoplados à proteína G), CCR5 e CXCR4, têm sido identificados como os principais correceptores *in vivo* para o HIV-1.⁹ Assim, após a ligação da gp120 ao receptor celular CD4, ocorrem alterações conformacionais que facilitam a ligação ao correceptor e subsequente entrada viral. Este evento é decorrente da fusão do envelope viral com a membrana celular, um processo facilitado pela glicoproteína gp41.¹⁰

A fusão das membranas viral e celular resulta na criação de um poro que conecta o interior do vírion com o citoplasma da célula alvo, facilitando a entrada do capsídeo viral no citoplasma da célula do hospedeiro. Segue-se então a etapa de desnudamento, que envolve fatores celulares e as proteínas virais MA, Nef e Vif⁹ e consiste na liberação do conteúdo do capsídeo (RNA genômico e as proteínas MA, TR, IN e Vpr) para o citoplasma.¹¹

Uma vez no citoplasma, o genoma viral RNA é retrotranscrito para uma fita dupla de DNA pró-viral, pela TR viral.⁹ Após a transcrição reversa, o DNA pró-viral é associado com proteínas virais e celulares em um grande complexo nucleoprotéico de pré-integração (PIC) que é transportado para o núcleo celular através do poro nuclear. Além de importantes fatores celulares, três proteínas do HIV associadas ao PIC (MA, Vpr e IN) desenvolvem papel crucial neste transporte.¹²

A dupla fita de DNA linear do PIC é inserida no cromossomo do hospedeiro pela IN viral.^{9,13} Depois da integração, ocorrem as primeiras transcrições do DNA pró-viral pela RNA polimerase II celular, produzindo RNAs virais (genômico e mensageiro)¹³ que são transportados através da membrana do núcleo. No citoplasma, as fitas de RNAm viral são traduzidas produzindo as poliproteínas que darão origem às proteínas virais.⁹

As proteínas Env migram e se inserem na membrana plasmática. As poliproteínas Gag e Gag-Pol também se movem para a membrana celular e

começam a montagem do vírion direcionada pela poliproteína Gag. Além disso, enzimas virais, RNA genômico e compostos celulares se associam no nucleocapsídio imaturo. Mais tarde, este complexo brota através da membrana plasmática produzindo um *vírion* imaturo.⁹

O brotamento dispara a ativação da PR que autocataliticamente cliva as poliproteínas Gag e Gag-Pol, liberando as proteínas estruturais e as enzimas. As proteínas individuais sofrerão futuras interações, de maneira que as proteínas CA e NC formem o nucleocapsídeo cônico e a MA fique associada ao envelope viral.¹³ O processamento das proteínas virais pela protease leva à formação das partículas virais maduras e infecciosas.⁹

4. Variabilidade Genética

Uma consequência da complexidade de populações virais como as encontradas nos hospedeiros do HIV-1 é que elas são capazes de responder rápida e eficientemente às perturbações do ambiente onde se replicam, porque oferecem um grande espectro de mutantes sobre os quais a seleção natural pode atuar. Quando existem alterações no ambiente, por exemplo, pela administração de drogas antivirais, a presença de um ou mais mutantes mais aptos a replicar neste novo meio faz com que a população derivada desses mutantes ganhe aptidão (*fitness*) e aumente suas chances de sobreviver. No caso do HIV-1, a pressão seletiva exercida constantemente pelo sistema imune resulta na adaptação do vírus a novas células-alvo e na manutenção de uma infecção persistente.¹⁴

Durante a transmissão do HIV-1 a um novo hospedeiro susceptível, entretanto, observa-se significativo estreitamento da diversidade da população de vírus (*bottleneck*), de modo que a progênie viral produzida no início da infecção resulta da expansão de uma ou poucas partículas virais. Diversos fatores impõem esse estreitamento, tais como, a resposta imune inata, a densidade de células-alvo no local da infecção, o número de partículas virais transmitidas e a estrutura da população viral do hospedeiro transmissor.¹⁵

Além do estreitamento da diversidade durante a transmissão do HIV-1, também, ocorre um processo de seleção natural, de modo que os vírus encontrados nos estágios iniciais da infecção possuem características distintas daqueles observados nos estágios mais tardios da imunodeficiência. De um modo geral, os isolados virais de indivíduos nos estágios iniciais apresentam baixas taxas de replicação, replicam com maior eficiência em macrófagos e utilizam preferencialmente o correceptor CCR5 para infectar a célula. Por outro lado, em estágios avançados, uma grande parte das cepas virais apresenta altas taxas de replicação, replica-se com maior eficiência em células T e utiliza a molécula CXCR4 como correceptor. Além disso, em aproximadamente 50% dos indivíduos, os vírus adquirem a capacidade de induzir sincícios em culturas de células. Entretanto, apesar das variantes que utilizam o correceptor CXCR4 dominarem as populações virais nas fases mais avançadas da imunodeficiência, as variantes CCR5 são tipicamente transmitidas para os hospedeiros durante o processo de infecção.^{15,16}

O HIV apresenta uma habilidade excepcional de mutação e adaptação a novas condições dentro do hospedeiro. Tal característica deve-se ao fato de sua enzima transcriptase reversa (TR) não possuir a propriedade de correção durante o processo de replicação viral, propriedade comum à DNA-polimerase de outros organismos. A ausência resulta em uma taxa elevada de erro na incorporação dos nucleotídeos. Além destes erros, como substituições, deleções, recombinações, repetições e inserções, a recombinação homóloga também contribui para a variabilidade genética do HIV-1. Durante a transcrição reversa, a enzima TR pode mudar de uma fita de RNA para outra, produzindo uma fita de DNA viral que contém segmentos dos dois RNA iniciais.²

A partir dessa elevada taxa de variação, é natural que o vírus apresente características biológicas distintas. Por outro lado, tal diversidade dificulta uma classificação coerente das diversas cepas.²

Na tentativa de organizar a diversidade observada entre as cepas de HIV-1 que circulam na epidemia, até 1992 as variantes do vírus eram

identificadas como “americanas” ou “africanas”, de acordo com seu local de origem.¹⁷ Após descoberta de novos espécimes, esta separação tornou-se inadequada e foi a princípio proposta uma classificação em subtipos com base na análise dos genes *em env*¹⁸ ou *gag*¹⁹. Atualmente, a classificação adotada baseia-se na análise do genoma completo de amostras de HIV-1 colhidas em diferentes regiões geográficas.

As seguintes condições foram propostas para o estabelecimento do subtipo de um vírus isolado: (1) pelo menos dois devem ser sequenciados na sua totalidade, (2) devem ser semelhantes entre si e distintos de qualquer outro subtipo já existente, e (3) devem ser encontrados em pelo menos três indivíduos epidemiologicamente não relacionados.²⁰

Com base na análise completa do genoma, as variantes de HIV-1 são divididas em três grupos distintos: Grupo M (*Major*), composto por 11 subtipos nomeados de A a K, Grupo O (*outlier*) e Grupo N (*New*). Além de mais de 40 *Circulating Recombinant Forms* (CRF), que são vírus que se expandiram e se fixaram encontrados em pessoas não relacionadas e *Unique Recombinant Forms* (URFs), que são híbridos formados de vírus de subtipos diferentes. Os vírus recombinantes são frutos de infecção dupla pelo HIV.^{21,22} O HIV-2 também apresenta variantes classificadas em cinco subtipos distintos nomeados de A à E.

O grupo M espalhou-se pelo mundo, resultando na pandemia global da aids. Os grupos O e N representam infecções menos comuns, endêmicas na África Central. O grupo O é responsável por menos de 10% das infecções de HIV-1 pelo mundo.²³

A análise filogenética feita com cepas representativas de oito subtipos do grupo M sugere que todos tiveram um único ancestral em comum, enquanto o grupo O parece ter evoluído a partir de um ancestral diferente daquele que deu origem aos demais subtipos de HIV.^{24,25} (Figura 3)

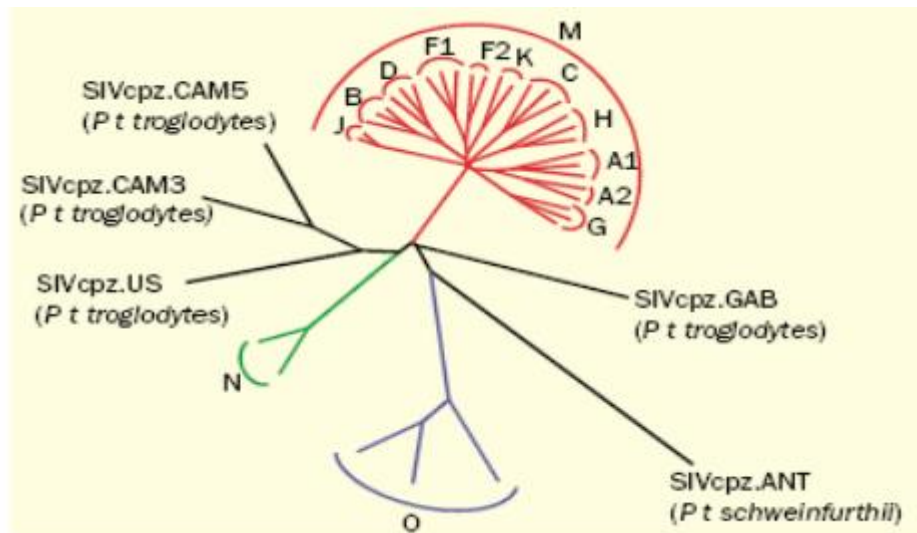


Figura 3: Árvore filogenética do HIV-1: grupo M e seus respectivos subtipos, grupo O e grupo N.

Fonte: SILVEIRA, 2007

Os subtipos variantes do grupo M são geneticamente definidos pela sequência no gene *env*, que codifica a glicoproteína gp120 na membrana do *virion*. Além disso, regiões de *pol*, *gag* e os genes *vif* também são sequenciados para a caracterização dos demais subtipos.²⁶

As características das cepas prevalentes em países afetados pela pandemia têm sido consideradas um forte marcador molecular epidemiológico para controlar o curso da epidemia pelo HIV-1. Este procedimento permite o acompanhamento em toda trajetória mundial do vírus, tanto de forma retrospectiva, reconstruindo a introdução de variantes nas diferentes populações, como monitorando as possíveis reintroduções do HIV-1 em grupos de alto risco para a infecção.²⁷

A abundância das populações favorece o surgimento de variantes devido à circulação intensa de indivíduos infectados, apesar de existirem indícios de que haja favorecimento de alguns subtipos em relação aos demais, como é o caso do subtipo C. Apesar do subtipo B ser o mais estudado, o C é o que predomina globalmente e é responsável por mais de 50% das infecções. Dominante na Índia, Sul da África e aumentando cada vez mais na China e na

África Oriental, o subtipo C e suas formas recombinantes parecem se espalhar mais rapidamente do que outros subtipos do grupo M.²⁸ (Figura 4)

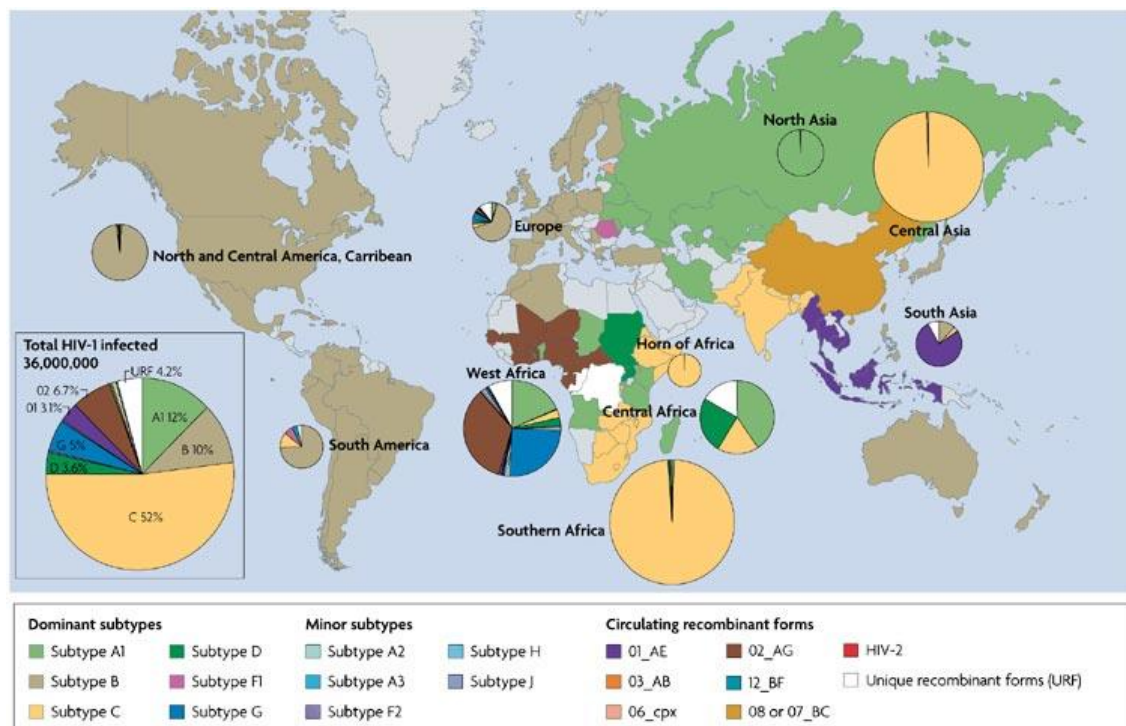


Figura 4: HIV-1 diversidade na epidemia mundial.

Fonte: ARIËN, Kevin K. 2007

Quando duas linhagens distintas de HIV-1 estão circulando, e estas duas estirpes de vírus tornam-se altamente misturadas em um indivíduo, há o estabelecendo de condições para combinações de subtipos. Se um indivíduo está infectado por dois diferentes subtipos de HIV-1 e a combinação genética resultante é estabelecida de modo satisfatório no ambiente, esta é designada como forma circulante recombinante (CRF). Atualmente, mais de 40 CRF foram descritas e numeradas de acordo com a ordem na qual elas foram descritas. Como exemplo, a designação CRF01_AB indica a primeira ocorrência de CRF de uma pessoa, de uma estirpe recombinante composta de dois subtipos, A e B, que foram geneticamente recombinados.²⁹

Os requisitos para a atribuição de uma nova CRF são: a existência de, pelo menos, três sequências genômicas completas epidemiologicamente independentes que partilham a mesma estrutura recombinante, e formam um

aglomerado monofilético em todas as regiões do genoma. Ou deve produzir duas sequências de comprimento total do genoma mais sequências parciais de uma terceira cepa agrupada com sequências de comprimento total do genoma, e partilhar pontos de interrupção idênticos. Grupos monofiléticos são definidos como aqueles que contêm espécies que são mais estreitamente relacionadas entre si do que com qualquer outra fora do grupo.²⁹

A ocorrência de CRFs varia em todo o mundo e, por vezes, difere de acordo com os subtipos predominantes em determinado local ou região. Em uma região geográfica, a porcentagem de aparecimento de vírus recombinante depende de uma série de fatores, incluindo (1) o índice de prevalência dos diferentes subtipos de vírus, (2) a probabilidade de certos grupos da população adquirir infecções múltiplas, e a possibilidade destes vírus serem transmitidos posteriormente, e (3) a ocorrência de geração de recombinações genômicas. Mesmo que ocorram esses fatores, a recombinação ainda pode ser quebrada e, com isso, aumentar a frequência do subtipo puro.²⁹

Na América do Sul, o CRF12_BF tornou-se prevalente na população heterossexual e em crianças verticalmente infectadas. No Brasil, a distribuição dos subtipos de HIV-1 assume padrões diversificados de acordo com as regiões geográficas.³⁰

Recombinações em que os vírus são discordantes em regiões do gene, mas eles não se assemelham a qualquer CRF, anteriormente conhecidas, são definidas como formas recombinantes únicas (URF). A maioria das URF é detectada em regiões caracterizadas pela presença de múltiplos subtipos e CRF.³⁰

III. EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL

Na tentativa de descrever as principais características da dinâmica epidemiológica, a tipologia que melhor traduz o atual momento da epidemia, define três tipos: (1) epidemia nascente ou baixo nível que corresponde a países onde a prevalência da infecção pelo HIV mostra-se menor do que 5%

em todas as subpopulações com comportamento de alto risco à exposição ao vírus; (2) epidemia concentrada, referente a países onde a prevalência da infecção pelo HIV é superior a 5% em uma ou mais subpopulações com comportamento de alto risco, mas a prevalência entre gestantes atendidas em clínicas de pré-natal revela-se menor do que 5%, e (3) epidemia generalizada, ocorrendo nos países onde a infecção pelo HIV deixou de ser restrita às subpopulações de comportamento de risco, que apresentam elevadas taxas de prevalência da infecção e a prevalência entre gestantes, atendidas em clínicas de pré-natal, mostrou-se igual ou superior a 5%. A epidemia no Brasil é do tipo *concentrada*.³¹

Como resultado das profundas desigualdades da sociedade brasileira, a propagação da infecção pelo HIV no país revela epidemia de múltiplas dimensões que vem, ao longo do tempo, sofrendo transformações significativas em seu perfil. De epidemia inicialmente restrita a alguns círculos cosmopolitas das denominadas metrópoles nacionais, tais como, São Paulo e Rio de Janeiro, e predominantemente masculina, que atingia homens com prática sexual homossexual e indivíduos hemofílicos, depara-se, hoje, com quadro marcado pelos processos da heterossexualização, da feminização, da interiorização e da pauperização. O aumento da transmissão por contato heterossexual resulta em crescimento substancial de casos em mulheres, o que vem sendo apontado como o mais importante fenômeno para o atual momento da epidemia. Quanto à interiorização, a partir do eixo Rio-São Paulo, os casos de aids disseminaram-se para as demais regiões, inicialmente às metrópoles regionais.³¹

As transformações no perfil da doença no Brasil devem-se, principalmente, à difusão geográfica da doença a partir dos grandes centros urbanos em direção aos municípios, de médio e pequeno, portes do interior do país, ao aumento da transmissão heterossexual. O perfil sócio econômico dos casos é representado pelo fenômeno de pauperização que, atualmente, é caracterizado pelo aumento da proporção de casos de aids em indivíduos com baixa escolaridade.³¹

No período de 1995 a 2004, verificou-se a expansão da concentração dos casos, principalmente, nas capitais da região Nordeste e Centro Oeste e duas capitais do Norte. Já no período de 2005 a junho de 2015, observou-se que a distribuição dos casos se expandiu para todo território nacional. ³² (Figura 5).

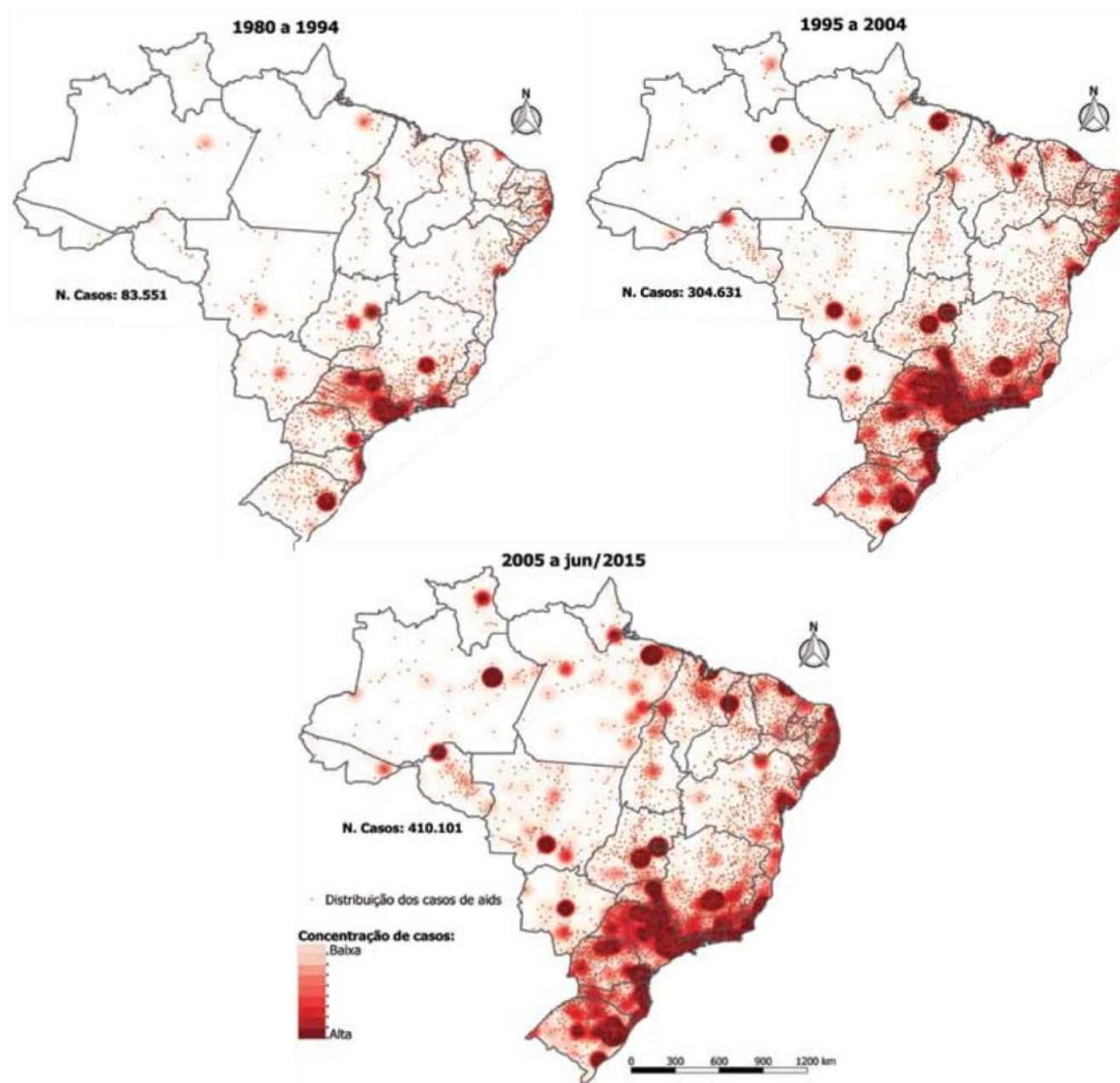


Figura 5: Distribuição e concentração dos casos de aids, segundo município de residência. Brasil, 1980 a junho de 2015.

Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

O Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais estimou aproximadamente 798.366 casos de pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) no Brasil, a partir de 1980 até meados de 2015. A taxa de detecção de aids no Brasil tem apresentado estabilização nos últimos dez anos, isso também se observa na região Sul. As regiões Norte, Nordeste e Centro Oeste apresentam uma tendência linear de crescimento significativo. A região Sudeste é a única que apresenta tendência de queda nos últimos dez anos.³² (Figura 6)

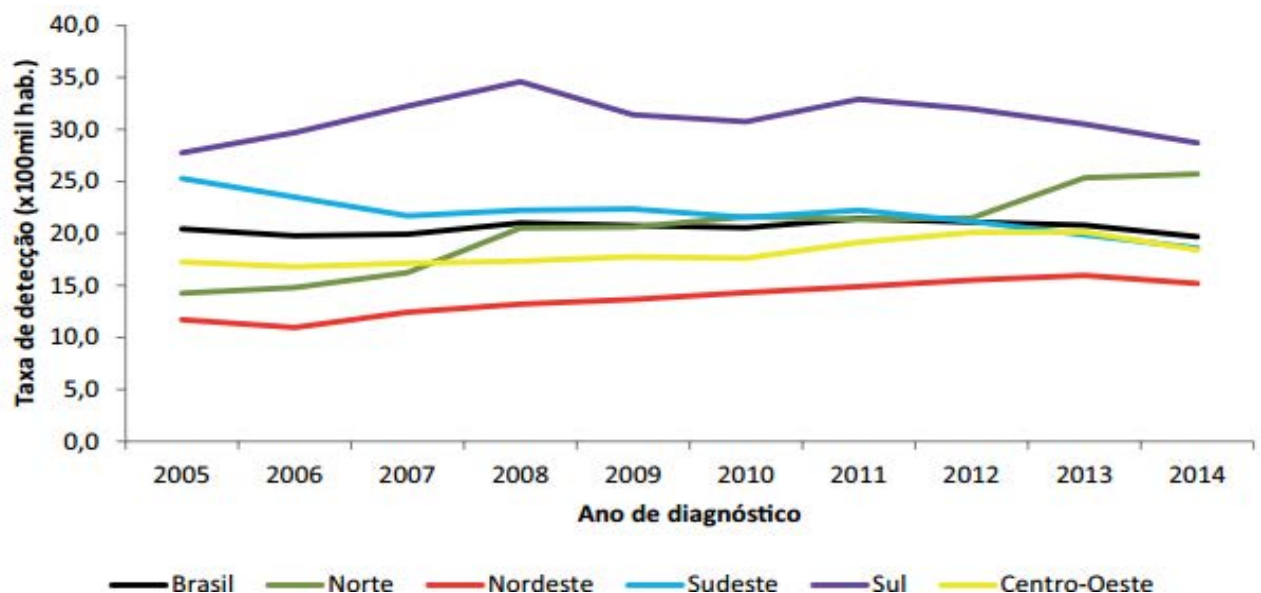


Figura 6: Taxa de detecção de HIV em gestantes (por mil nascidos vivos) segundo região de residência e ano do parto. Brasil, 2005 a 2014

Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

A epidemia de HIV no Brasil apresenta prevalência do subtipo B, enquanto os subtipos C, F1 e BF1 são observados em menor frequência, com exceção da região Sul, onde o subtipo C é altamente prevalente. Em países como o Brasil, onde mais de um subtipo é prevalente, os estudos para avaliar as diferenças clínicas e imunológicas destes vírus são de fundamental importância.³³ (Figura 7)

da replicação do vírus, sendo o tratamento necessário para toda a vida. O objetivo da TARV, então, é a inibição da replicação viral no indivíduo infectado

O Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a distribuir gratuitamente os antirretrovirais para os portadores de HIV/aids. Desde 1988, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem distribuído medicamentos para o tratamento de infecções oportunistas. Em 1991, iniciou-se a distribuição da zidovudina e de outros ARV que foram desenvolvidos. Em 1996, após o surgimento dos inibidores de protease, que deram origem aos esquemas combinados, a Lei nº 9.3135 estabeleceu a oferta universal e gratuita de ARV aos portadores do HIV.

34

Os medicamentos antirretrovirais começaram a ser utilizados no final da década de 1980, após aprovação, para uso clínico, da zidovudina (AZT) pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), em março de 1987, para impedir ou diminuir a multiplicação do HIV no organismo, na tentativa de evitar o enfraquecimento do sistema imunológico e, com isso, diminuir a progressão da doença. Após o surgimento do AZT, várias outras drogas da mesma ou de classes diferentes foram desenvolvidas para o tratamento da infecção. Porém, em 1995 foi iniciado o uso de esquemas contendo três drogas de duas classes, quando foram descobertos os inibidores de protease. A partir de 1996, o Brasil passou a distribuir gratuitamente o que, naquela época, foi conhecido como "coquetel" para todos os indivíduos que tinham indicação do tratamento.³⁴

Atualmente inúmeros medicamentos são distribuídos, divididos em seis classes: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores de fusão (IF), Inibidores da integrase (IIN) e antagonistas de CCR5. O uso dos medicamentos ARV tem como consequência a diminuição da chance de progressão da imunossupressão, pela inibição da replicação do HIV.

35

1) Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

Os ITRN atuam na enzima transcriptase reversa que converte o RNA viral em DNA pró-viral antes da sua incorporação ao cromossomo da célula hospedeira. Como atuam na etapa inicial da replicação do HIV os agentes dessa classe impedem a infecção aguda das células susceptíveis, mas exercem pouco efeito sobre células já infectadas. Todos os fármacos pertencentes a essa classe são substrato da transcriptase reversa e para serem ativados necessitam ser fosforilados por enzimas presentes no citoplasma do hospedeiro. São disponíveis atualmente: abacavir, didanosina, lamivudina, tenofovir, zidovudina e as combinações delamivudina/ zidovudina e lamivudina/tenofovir.³⁶

2) Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

Os ITRNN constituem uma classe de compostos sintéticos que bloqueiam diretamente a ação da enzima transcriptase reversa, por meio de sua ligação adjacente ao local ativo da enzima, induzindo alterações na configuração do mesmo. Esses agentes compartilham não apenas o mecanismo de ação, como também a toxicidade e o perfil de resistência. Efavirenz, nevirapina e etravirina estão disponíveis para uso atualmente.³⁷

3) Inibidores de Protease

Os IP atuam na enzima protease do HIV que é essencial para a o vírus se disseminar, pois esta cliva a proteína viral em enzimas ativas e proteínas estruturais. Todos os IPs atuam ligando-se reversivelmente com o local ativo da protease do HIV, impedindo a clivagem do polipeptídio precursor viral e que bloqueiam a maturação subsequente. Tal como ocorre com todos os outros agentes ARV, a replicação do vírus na presença de IP leva à seleção dos mais resistentes e embora cada fármaco determine a seleção de diferentes

mutações do gene da protease, a resistência a um inibidor dessa classe prenuncia uma resposta menos favorável dos demais. Estão em uso atualmente, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir e saquinavir.³⁸

4) Inibidores de Fusão

Os IF são uma reprodução sintética, exata, da cadeia de 36 aminoácidos da hélice próxima ao terminal carboxílico da região transmembrana da glicoproteína gp41. A utilização de peptídeos sintéticos correspondentes às regiões da hélice da gp41 pode inibir o mecanismo de entrada do HIV na célula alvo, pois ao introduzir uma cópia dessa região, essa se liga competitivamente, impedindo a dobra da gp41, que aproxima as superfícies do vírus e do linfócito, e a consequente fusão entre eles. O representante é a enfuvirtida (T-20)³⁹

5) Inibidores da Integrase

Os IIN bloqueiam a atividade da enzima integrase, que pode ser dividida em duas fases, a primeira durante a catálise, ocorre remoção dos dois nucleotídeos terminais do DNA viral para que este possa se ligar ao DNA humano e, na segunda etapa, conhecida com transferência de cadeia, a integrase cria um corte em oposição no DNA hospedeiro para que estas possam, então, se ligar. Os medicamentos dessa classe atuam bloqueando a segunda fase, sendo o raltegravir e o dolutegravir liberados para uso clínico.⁴⁰

6) Antagonista de receptor CCR5

Têm como alvo os receptores de quimiocina CCR5, presentes nos linfócitos T, impedindo a ligação da glicoproteína, gp120, a este receptor do hospedeiro. Isto evita a formação do complexo gp160-CCR5 responsável pela

fusão célula-célula que leva à internalização do vírus no linfócito T CD4+. Até o momento, o Maraviroque é a única droga disponível desta classe.⁴¹

O desenvolvimento da TARV não somente tem aumentado a sobrevida das PVHA, mas também melhorado sua qualidade de vida, reduzindo assim a morbidade e mortalidade. Entretanto, a TARV pode se associar a diversas complicações ou eventos adversos tardios, cujos mecanismos não são, ainda, completamente compreendidos. Anormalidades metabólicas, tais como, dislipidemia, resistência à insulina e doença cardiovascular estão no topo da lista, mas existe crescente interesse pelos possíveis efeitos do próprio HIV sobre a composição corporal, metabolismo ósseo, sistema nervoso autônomo (neuropatias) e dos metabolismos de glicose e lipídios.⁴¹

A escolha da terapia inicial tem papel essencial, pois em decorrência dela ocorrem implicações potenciais, não somente em curto, mas também em longo prazo, como variação da durabilidade da atividade antirretroviral, alterações na restauração do sistema imune, dificuldades de adesão ao regime terapêutico, bem como as possibilidades de aparecimento de resistência às drogas.⁴¹

Nos dias atuais, a terapia inicial deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais, sendo dois ITRN associados a um ITRNN, esquema preferencial, ou inibidor de protease associado ao ritonavir (IP/r), alternativo. Se houver falha virológica confirmada, realização de exame de genotipagem do HIV deve ser realizada antes da escolha de novos esquemas, que, em geral, incluem novos ARV de antigas classes ou novas classes.⁴¹

V. RESISTÊNCIA DO HIV

A resistência aos ARV é um mecanismo de seleção natural, o que significa que, com a pressão seletiva do meio ambiente em que o vírus vive, cepas virais mais adaptadas a esse meio serão selecionadas e prevalecerão

na presença dos ARV. As mudanças nos vírus acontecem em função da emergência de mutações genéticas.⁴²

Quando se levam em consideração três fatores importantes, percebe-se que todas as mutações possíveis são geradas diariamente ao longo do genoma do HIV-1. São eles (1) o índice de erros naturais (4×10^4) da enzima que polimeriza o vírus, que é a transcriptase reversa (TR), (2) o elevado índice de replicação do vírus e (3) o tamanho do genoma do vírus (10kb ou 10 mil pares de bases). Essa diversidade genética é o que garante o sucesso do vírus, que por mudar tanto, torna-se capaz de evadir da vigilância do sistema imune ou da atividade dos ARV e, neste caso, por meio de resistência. ⁴²

Entretanto, mutações que têm relações com resistências aos ARV e emergem diariamente de forma espontânea não possuem capacidade de se fixar. Fixar-se significa que a cepa viral com a mutação de resistência deveria infectar um linfócito TCD4+ e produzir progenes. Isso provavelmente não ocorrerá, pois, essas cepas estarão concorrendo com aproximadamente 10 milhões de vírus selvagens que serão liberados na corrente sanguínea do hospedeiro. Portanto, quando se utiliza qualquer ARV em monoterapia, há a eliminação de todos os vírus sensíveis e a consequente seleção dos vírus com mutações de resistência. ⁴²

Isso é o que fundamenta a TARV combinada, na qual, havendo a seleção de um vírus com mutação de resistência, a cepa ainda continua susceptível a outros ARV presentes no esquema de tratamento. ⁴³

As mutações de resistência são descritas utilizando um número para indicar o códon mutante com letras antes e depois que indicam os aminoácidos associados respectivamente ao vírus selvagem e mutante. Por exemplo, a mutação M184V da TR, a letra inicial representa o aminoácido da proteína do

vírus selvagem (metionina), o número representa o códon, e a letra final representa o aminoácido mutante (valina).⁴³

1. Mutações de Resistência aos ITRN

Os ITRN são medicamentos estruturalmente semelhantes ao nucleosídeos verdadeiros: adenosina, guanosina, citosina e timidina. Durante o processo de transcrição reversa, os ITRNs irão substituir os nucleosídeos verdadeiros. Desse modo, é capaz de interromper essa etapa do ciclo reprodutivo do HIV.

Adidanosina e o tenofovir são análogos à adenosina, o abacavir é análogo à guanosina, a lamivudina e aemtricitabina são análogos à citosina e a zidovudina e a estavudina são análogos à timidina.

Os ITRNs necessitam ser trifosforilados, ou seja, necessitam incorporar três moléculas de fósforo para estarem ativos. A resistência aos ITRNs é mediada por dois mecanismos bioquímicos: (1) mutações propiciam aumento na habilidade da TR em discriminar entre ITRN e substrato natural, levando a uma predileção do segundo e (2) mutações que aumentam a habilidade da enzima em eliminar o ITRN que se encontra ligado ao final da cadeia com a função de impedir seu alongamento. ⁴⁴⁻⁴⁶

2. Mutações de Resistência aos IP

Com o desvendamento completo do ciclo replicativo do HIV-1, uma conformação gráfica tridimensional da protease (PR) pôde ser obtida. Projetou-se, então, uma molécula capaz de interagir com o sítio ativo da PR e de ocupá-lo, impedindo, assim, sua ação fundamental. Isto significa que o sítio ativo da PR pode ser ocupado, tanto pelo seu substrato natural, as poliproteínas virais a serem clivadas, quanto pelas moléculas produzidas artificialmente, os IP.

Sob a ação dos IP, o vírus continua sendo encapsulado e liberado da célula por mais um ciclo replicativo. Entretanto, por possuir poliproteínas não clivadas em seu interior, essas partículas virais que sofreram ação dos IP, não serão infectantes.

As mutações de resistência selecionadas pelos IP levam a uma alteração na conformação tridimensional da PR.

A resistência aos IP decorre das mutações no gene que codifica a PR, leva a uma alteração na estrutura proteica da enzima que, como consequência, leva à diminuição no tempo de ligação dos IP à PR.^{47,48}

3. Mecanismos de resistência aos ITRNN

Os ITRNN se ligam a sítios específicos da TR localizados próximo ao sítio ativo da mesma. Essa ligação impede a ação da enzima e as mutações de resistência promovem uma alteração na conformação estrutural da mesma, impedindo a ligação dos ITRNN. Especula-se que as conformações estruturais da TR de outros subtipos do vírus poderiam propiciar uma perda natural da susceptibilidade desses vírus aos ITRNN.⁴⁹

4. Mecanismos de resistência aos inibidores de fusão

Os inibidores de fusão são moléculas que se ligam à região transmembrana da *gp160* do HIV-1, que é a *gp41*, exercendo sua atividade antirretroviral pelo bloqueio da fusão entre vírus e célula.

O mecanismo mais comum de resistência é considerado direto, em que as mutações de resistência impedem a ligação do medicamento com a *gp41*. Existe um mecanismo conhecido como indireto, cuja resistência não está atribuída às alterações do sítio de ligação, mas a outras alterações estruturais na *gp120*, levando à diminuição da suscetibilidade ao medicamento através de mecanismos mais complexos.⁵⁰

5. Mecanismos de resistência aos inibidores de entrada do HIV-1

Inibidores de entrada do HIV-1 são moléculas que se ligam na superfície celular ou na superfície viral impedindo a ligação entre o vírus e os receptores celulares. Com isso, o ciclo replicativo do HIV-1 é inibido desde o princípio. Como se tratam de medicamentos de classes diferentes daqueles mais utilizados, não ocorrerá resistência cruzada entre esses e os ITRN ou IP.

Moléculas CCR5 são capazes de interagir com receptores de quimiocinase são fundamentais para a entrada dos vírus nas células.⁵¹

Sabe-se que existem dois tipos de cepas virais de HIV-1: as cepas conhecidas como R5, que utilizam o CCR5 como receptor, e as cepas conhecidas como X4, que utilizam um receptor equivalente, o CXCR4. Algumas variantes do HIV têm o chamado tropismo duplo, significando que podem utilizar ambos os receptores. Os inibidores de CCR5 teriam ação somente contra os vírus R5, que são a maioria nos períodos iniciais da infecção.⁵¹

O único antagonista de CCR5 liberado atualmente é o maraviroque. Os antagonistas de CCR5 são moléculas excepcionais por combaterem a infecção pela interação com o hospedeiro e não com o patógeno.

Sabe-se que o HIV pode passar a utilizar o receptor CXCR4 pela sua capacidade de mudança de tropismo. Com isso, um teste de tropismo deve ser realizado no momento da falha virológica para possível uso de esquemas contendo maraviroque.⁵¹

6. Resistência Primária ou Transmitida

Uma consequência indesejada da TARV tem sido a seleção de vírus variantes com mutações que levam à diminuição da susceptibilidade às drogas.⁵² Relatos sobre a transmissão de vírus resistentes têm sido constatados desde o início da década de 1990, associados à utilização do primeiro ARV.

Com a disponibilidade de novos fármacos, iniciaram os casos de transmissão de vírus com mutações relacionadas aos outros ARV.⁵²

A resistência primária é aquela que já está presente mesmo antes do uso dos medicamentos pelo indivíduo infectado e foi definida como a presença de pelo menos uma mutação de resistência em um paciente anteriormente livre de TARV. A taxa de resistência transmitida é influenciada por uma interação complexa de múltiplas variáveis, incluindo mudança nas taxas de comportamento de alto risco, mudanças no uso e eficácia de TARV e transmissão relativa de diferentes variantes virais.⁵³

A presença do HIV com mutações de resistência em pessoas que nunca receberam TARV está relacionada à transmissão de cepas resistentes.⁴² Uma vez transmitido, o vírus resistente aos medicamentos pode persistir por meses ou anos sem reversão ao tipo selvagem o que limita as opções de tratamento e respostas virológicas do indivíduo recentemente infectado. Devido a este risco, é aconselhado que testes de resistência sejam efetuados antes de se iniciar a TARV.⁵⁴

Vários estudos foram realizados em diversos países para avaliar a resistência aos ARV, tanto primária como secundária, e os percentuais de resistência oscilam muito em diferentes localidades e para as diferentes classes de drogas, sendo que em alguns lugares houve aumento da resistência, enquanto outros apresentaram sua diminuição, concluindo que a resistência é significativa nos países onde a TARV está bem estabelecida.⁵⁴ (Figura 7)



Figura 7: Prevalência de resistência primária no mundo

Fonte: Geretti, A.M, 2007

No Brasil, estudos realizados para verificar a resistência primária revelam diferenças entre as classes de ARV. Os autores relataram prevalência de 1,3% de mutações associadas aos ITRN, de 4,4% associadas aos ITRNN e de 1,0% para os IP. De acordo com a pesquisa realizada com 400 pacientes, de oito estados brasileiros, recém-diagnosticados com o HIV e que ainda não haviam iniciado a TARV, a taxa de resistência primária foi de 7,0%.⁵⁵

7. Resistência Secundária

Em países desenvolvidos, a prevalência de resistência entre pacientes em falha terapêutica à TARV é alta. Uma estimativa revela que aproximadamente 76% dos pacientes que recebem ARV nos Estados Unidos possuem vírus com mutações de resistência para uma ou mais drogas ARV. Deste modo, as mutações que são selecionadas durante o tratamento e a resistência conferida por ela nessa situação denominam-se resistência secundária às drogas.⁵⁶

No Brasil, estudos de prevalência de falha terapêutica em consequência de resistência secundária ao uso de TARV mostram altas taxas de mutações. Aproximadamente 97,0% dos isolados de HIV-1 apresentavam mutações de resistência secundária no gene da TR, 90,0% no gene da PR e 99,0% em ambas as regiões gênicas analisadas.⁵⁶

VI. TESTES DE RESISTÊNCIA

1. Técnicas

Entre os testes de resistência, o de genotipagem é o mais simples, barato e rápido. É também o mais sensível para detecção de mistura de vírus de tipo selvagem com vírus resistente e é capaz de detectar mutações de resistência desde que esteja presente em mais de 10,0% a 20,0% da população viral circulante.⁵⁷

Este exame determina as mutações que geram resistência aos ARV que, de acordo com a literatura, são as seguintes: associadas aos ITRNN - A98G, L100I, K101E/P, K103N, K103S, V106A/M/I, V108I, V179D/E/F/T, Y181C/I/V, Y188C/H/L, G190A/S, P225H, F227L/C, M230L e K238T; associadas aos ITRN encontram-se nos seguintes códons - 41, 43, 44, 62, 65, 67, 69, 70, 74, 75, 77, 115, 116, 118, 151, 184, 208, 210, 215, 218, 219, 221 e 228; associadas aos IP que se subdividem em – maiores, D30N, M46I/L, I50L/V, V82A/F/S/T, I84V, L90M e menores, L10F/I R/V; K20M/R; L24I/V; L33F; M36I; I47V; G48V; F53L; I54L/M/V; L63P; A71T/V; G73S; N88D/S.^{58,59} Além disso, o teste pode proporcionar o uso de medicamentos ativos por períodos mais prolongados, evitar trocas desnecessárias de ARV, evitar toxicidade de medicamentos inativos e melhorar a relação custo-efetividade.

Nos casos de suspeita de falha virológica, a genotipagem deve ser realizada com o paciente em uso de TARV a fim de se evitar a reversão da população viral predominante para o vírus selvagem. A genotipagem é

amplamente disponível e está recomendada como principal teste de resistência, sobretudo para falhas a esquemas ARV.⁶⁰

A organização das variantes do HIV-1 em subtipos é amplamente utilizada nos estudos de epidemiologia molecular. Para evitar erros relativos a genomas recombinantes, o método de escolha para a classificação do HIV-1 em subtipos é a análise filogenética do genoma completo do vírus. Esta abordagem, contudo, por ser demorada e ter um alto custo, não pode ser aplicada em larga escala e deve ser integrada a inquéritos de epidemiologia molecular que incluam técnicas mais acessíveis.⁶⁰

Uma alternativa utilizada com frequência é o sequenciamento e a análise filogenética de pequenos fragmentos do genoma do vírus. Entretanto, esta abordagem pode ser inacessível para pesquisas em países em desenvolvimento ou inaplicáveis a estudos envolvendo grande número de amostras. Com isto, técnicas alternativas foram desenvolvidas para a caracterização da diversidade genética das variantes do HIV-1 como o ensaio de mobilidade de heteroduplexes (*HeteroduplexMobilityAssay* -HMA). Outra possibilidade é a análise do polimorfismo de restrição dos genes da protease e do envelope.⁶⁰

O HMA para a subtipagem de variantes do HIV-1 baseia-se na observação de que fragmentos de DNA amplificados por reação em cadeia de polimerase (PCR), quando anelados aleatoriamente, formam híbridos (heteroduplexes) que migram com menor velocidade à eletroforese. Na execução da técnica, produtos de amplificação por PCR de amostras desconhecidas e de cepas-referência são misturadas e aneladas, quanto maior a similaridade entre o fragmento da cepa desconhecida e a cepa-referência, maior é a velocidade de migração à eletroforese em gel. Esta técnica é empregada para caracterização molecular do gene *env*, apesar de também poder ser utilizada para a subtipagem do gene *gag*.⁶¹⁻⁶³

A técnica de HMA pode ser usada para a análise dos vírus presentes em: (1) sangue total adsorvido em papel, (2) lisado de células mononucleares do sangue periférico, (3) plasma, (4) soro e (5) fluidos genitais. Uma vantagem é que a classificação de amostras em subtipos por HMA possui quase 100% de correspondência com o sequenciamento e a análise filogenética, além de apresentar menor custo e rapidez de execução, quando comparado ao sequenciamento.⁶⁴

Por outro lado, uma importante limitação da técnica é que, uma vez que depende da amplificação de uma região genômica por PCR, os *primers* utilizados para a amplificação podem não ser capazes de reconhecer as sequências complementares no caso de vírus especialmente divergentes.

Outra abordagem utilizada para a caracterização de subtipos é a análise do polimorfismo de restrição de determinadas regiões do genoma do HIV-1. De uma maneira geral, a técnica é direcionada ao polimorfismo do gene da protease, mas também pode ser aplicada à região do envelope para a caracterização da variante BBr, que apresenta na alça V3 do envelope a sequência de aminoácidos GWGR.⁶⁵

A identificação de vírus BBr pelo polimorfismo de restrição é particularmente útil no Brasil, onde grande número de casos de infecção é atribuído a esta variante do subtipo B.⁶⁶

2. Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO)

A Rede Nacional de Genotipagem foi estabelecida como política nacional em 1999 e seu funcionamento operacional foi iniciado em 2001. Atualmente, é composta de 22 laboratórios executores e um de resgate. No entanto, a partir de 2016 o exame será realizado por laboratório terceirizado com o intuito de diminuir o tempo de execução e liberação dos resultados.

A RENAGENO conta com médicos de referência em genotipagem (MRG), que foram treinados para interpretar os resultados e sugerir novos esquemas terapêuticos. Eles estão distribuídos nas diferentes regiões do país. Para tanto, atualmente, há um sistema próprio para recebimento dos resultados

pelos MRG, SISGENO, que após o preenchimento *online* do parecer, este é enviado ao médico solicitante para mudança do esquema.⁶⁷

3. Interpretação Brasileira de Genotipagem - Algoritmo Brasileiro

A nova versão do Programa de Interpretação Brasileira de Genotipagem permite liberar os laudos de resistência com subtipagem. O teste de genotipagem deve ser interpretado em conjunto com os dados clínicos e história prévia do uso de antirretrovirais.⁶⁷

VII. IMPORTÂNCIA CLÍNICA DO TESTE DE GENOTIPAGEM E DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE RESGATE

Na ausência de resposta inicial aos medicamentos ou na presença de rebote viral, a avaliação de resistência do esquema, e, se necessário, sua alteração, deve ser realizada o mais rápido possível. Para isso, testes de genotipagem são indicados para a escolha da terapia de resgate de pacientes com falha virológicas, já que com sua realização há melhores respostas terapêuticas com a mudança da TARV quando comparadas àquelas realizadas apenas com avaliação clínica, ou seja, a troca empírica do esquema. O teste de genotipagem permite selecionar com maior segurança medicamentos ativos para o novo esquema.⁶⁸

O desenvolvimento de novas classes de ARV e novos medicamentos de classes já existentes tem permitido um significativo progresso no manejo de indivíduos com cepas resistentes. Evidências produzidas por ensaios clínicos nos últimos anos contribuíram para a ampliação do conhecimento sobre terapias de resgate. Com o arsenal terapêutico hoje disponível, é possível atingir carga viral indetectável mesmo em pacientes com ampla experiência prévia a antirretrovirais.⁶⁹

Deve-se realizar o teste de genotipagem assim que for confirmada a falha virológica, uma vez que a viremia persistente leva ao acúmulo progressivo de mutações e perda de futuras opções de tratamento.

Para melhor avaliação da resistência aos ARV, é necessário considerar todos os exames de genotipagem já realizados pelo paciente. Além disso, a escolha de medicamentos para o esquema de resgate deve levar em conta limitações ou inconveniências clínicas quanto a eventos adversos relacionados a determinados ARV.⁶⁹

Há evidências de que a eficácia da terapia de resgate é inversamente proporcional à carga viral no momento da troca de medicamentos. Em subanálises de estudos clínicos já mencionados, carga viral acima de 100.000 cópias/mL associa-se a maior chance de falha e necessidade de esquemas mais potentes. Assim, a presença de viremia elevada pode indicar a necessidade de maior número de medicamentos ativos e/ou de nova classe.

Vale ressaltar que carga viral muito elevada em paciente sob TARV, principalmente com baixo grau de resistência aos agentes em uso, pode ser um marcador de má adesão à terapêutica, que é importante causa de falha no Brasil.⁶⁹

O manejo de pacientes com ampla exposição à TARV é complexo e exige a interação de profissionais experientes no manejo da resistência viral. Nesses casos, reforça-se o papel da orientação dos MRG, Comitês Locais e Câmaras Técnicas Estaduais em Terapia Antirretroviral, ou ainda, o encaminhamento do paciente a Serviços de Ambulatórios Especializados com experiência em multirresistência.⁷⁰

VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os trabalhos de revisão de literatura permitem identificar o caminho percorrido até o desenvolvimento do conhecimento atual e também direcionar a construção de novos projetos de pesquisa.

A aids ainda é um grande problema de saúde pública no mundo, por sua gravidade, morbidade e mortalidade. O Brasil apresenta a maior diversidade genética do HIV da América Latina, tendo em vista seu vasto território, sua epidemia reflete importantes diferenças regionais.

O HIV possui enorme capacidade de mutação e de adaptação a novas condições do ambiente humano, o que leva a dificuldades terapêuticas, quando ocorre indução de resistência aos ARV. Apesar disso, a TARV combinada revolucionou o tratamento dos portadores do vírus, por promover maior eficácia, com evidente diminuição dos riscos de progressão para doença avançada e de resistência medicamentosa. O objetivo da TARV, então, é a inibição da replicação viral no indivíduo infectado, com supressão quase total da viremia, embora o tratamento seja necessário para toda a vida.

Por mecanismo de seleção natural, por pressão seletiva do meio ambiente em que vivem, cepas virais mais adaptadas podem ser selecionadas na presença dos ARV. São os vírus mutantes que aparecem em função da emergência de mutações genéticas e se tornam resistentes aos ARV.

Testes de resistência devem ser realizados o mais precocemente possível, assim que se detecte falha ao esquema terapêutico em uso, o que facilita a escolha de esquemas de resgate. Para tanto, o teste de genotipagem é o mais utilizado para detectar mutações de resistência. É de difícil interpretação, para a qual existem diferentes algoritmos, inclusive um brasileiro, do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde.

O manejo de pacientes com ampla exposição aos ARV, portanto, é complexo e exige a interação de profissionais experientes nessa prática clínica.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REQUEJO, Henry I Z. Worldwide molecular epidemiology of HIV. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 2, p.331-345, abr. 2006. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0034-89102006000200023.
2. PINTO, Mônica Edelenyi; STRUCHINER, Claudio José. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 3, p.473-484, mar. 2006. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0102-311x2006000300002.
3. LIMA, Ana Lucia Munhoz; KIFFER, Carlos Roberto; UIP, David. **Perguntas e respostas HIV/AIDS**. São Paulo: Atheneu, 1996.
4. ZHU T, Korber B, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. **Nature** 1998; 391:594-7.
5. HIRSCH, V.M. Olmsted RA, Murphey-Corb M, Purcell RH, Johnson PR. An African primate lentivirus (SIV_{sm}) closely related to HIV-2. **Nature** 1989; 339: 389-92.
6. HAHN BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. **Science** 2000; 287:607-14.
7. ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Elsevierl, 2011
8. PECANHA, E. P.; Antunes, O. A. C.; Tanuri, A.; *Quim. Nova* 2002, 25, 1108.
9. SIERRA, S.; Kupfer, B.; Kaiser, R.; *J. Clin. Virol.* 2005, 34, 233.
10. YANG, S. S.; Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Bader, J. P.; *J. Nat. Prod.* 2001, 64, 265.
11. FRANKEL, A. D.; Young, J. A. T.; *Annu. Rev. Biochem.* 1998, 67, 1.
12. SUZUKI, Y.; Craigie, R.; *Nat. Rev. Microbiol.* 2007, 5, 187; Christ, F.; Thys, W.; De Rijck, J.; Gijssbers, R.; Albanese, A.; Arosio, D.; Emiliani, S.; Rain, J.; Benarous, R.; Cereseto, A.; Debyser, Z.; *Curr. Biol.* 2008, 18, 1192.
13. Ciuffi, A.; Bushman, F. D.; *Trends Genet.* 2006, 22, 388.
14. Overbaugh J, Bangham CRM. Selection forces and constraints on retroviral sequence variation. *Science* 2001; 292:1106-9.
15. Quiñones-Mateu ME, Arts EJ. Fitness: implications for drug resistance, disease progression, and global epidemic evolution. In: Kuiken CL, Foley B, Hahn B,

- Korber B, Marx PA, McCutchan F, et al. editors. HIV sequence compendium. Los Alamos: Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory; 2001. p. 134-70.
16. Fouchier RAM, Groenink M, Kootstra NA, Tersmette M, Huisman HG, Miedema F, et al. Phenotype-associated sequence variation in the third variable domain of the human immunodeficiency virus type 1 gp120 molecule. *J Virol* 1992; 66: 3183-7.
 17. Osmanov S, Pattou C, Walter N, Schwartänder B, Esparza J; WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterization. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:184-90.
 18. MYERS, G. et al. *Human Retroviruses and Aids 1992: a compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences*. Los Alamos: NM, Los Alamos National Laboratory, 1992.
 19. LOUWAGIE, J. et al. Genetic analysis of HIV-1 isolates from Brazil reveals the presence of two distinct genotypes. *Aids Res Hum Retrovirus*, 10:564-568, 1994.
 20. JAWETZ, MELNICK & ADELBERG'S medicinal microbiology 24th Ed. McGraw-Hill Medical 2007
 21. Gürtler L, Hauser PH, Eberle J, von Brunn A, Knapp S, Zekeng L, et al. A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol* 1994; 68:1581-5.
 22. Simon F, Maucière P, Roques P, Loussert-Ajaka I, Müller-Trutwin MC, Saragosti S, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med* 1998; 4:1032
 23. Sabino E.C.. Subtipos de HIV-1 no Brasil. In: VERAS, RP., et al., eds. *Epidemiologia: contextos e pluralidade* [online]. Rio de Janeiro: Editora
 24. FIOCRUZ, 1998. P.29-34 KORBER & et al. Mutational trends in V3 loop protein sequences observed in different genetic lineages of human immunodeficiency virus type-1. *Journal Virology*, 68:6730-6744, 1994.
 25. MYERS, G. HIV: between past and future. *Aids Res HUM Retrovirus*, 10:1317-1324, 1994

26. WERSOM, Elaine SanaeSumikawa et al. **Manual técnico para diagnóstico da infecção pelo HIV**. Brasília: Departamento de Aids, Dst e Hepatites Virais, 2013
27. MANENTI, Andra Aparecida. EPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DO HIV-1 EM GESTANTES DO SUL DE SANTA CATARINA NO PERÍODO DE JANEIRO A DEZEMBRO DE 2007. 2008. 136 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma (sc), 2008.
28. ARIËN, Kevin K.; VANHAM, Guido; ARTS, Eric J..Is HIV-1 evolving to a less virulent form in humans? **Nature Reviews Microbiology**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.141-151, 4 jan. 2007. Nature Publishing Group. DOI: 10.1038/nrmicro1594.
29. Nájera R, Delgado E, Pérez-Álvarez L, Thomsom M M, 2002. Genetic recombination and its role in the development of the HIV-1 pandemic. *AIDS* 16: S3-S6.
30. SIMON, Daniel et al. Prevalência de subtipos do HIV-1 em amostra de pacientes de um centro urbano no sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 44, n. 6, p.1094-1101, dez. 2010. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0034-89102010005000039.
31. BRITO, Ana Maria de. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 2, n. 34, p.207-217, abr. 2000.
32. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico HIV/ AIDS**, Ano IV, n. 01, 1ª. a 26ª. semana epidemiológica, janeiro a junho de 2015.
33. BRINDEIR, Rodrigo M. et al. UMA PESQUISA EM INDIVÍDUOS CRONICAMENTE INFECTADOS. **Boletim Vacinas**. Rio de Janeiro, p. 1063-1067. jul. 2014.
34. WHO 2004, **TB/HIV: a clinical manual**. Geneva, 2004
35. Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC, Morgado MG, Pires IL, Brigido L, Dantas MC, Barreira D, Teixeira PR, Tanuri A, Brazilian Network for Drug Resistance Surveillance 2003. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS* 17: 1063-1069.
36. Robbins BL, et al, 1998. Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside

- phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl) adenine (PMPA) ,Bis (isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA. *Antimicrob Agents Chemother* 42:612-617.
37. ESNOUF RN, Stuart DI, 1997. Model which explain the inhibition of reverse transcriptase by HIV-1- specific (thio) carboxanilide derivatives. *BiochemBiophys Res Commun* 234:458-464.
 38. Clavel F, Hance AJ. 2004. HIV drug resistance. *N Engl J Med*. 350:1023-1035
 39. Kim AE, Dintaman JM, Waddell DS, Silverman JA. Saquinavir, an HIV protease inhibitor, is transported by P-glycoprotein. *J PharmacolExpTher*. 1998;286:1439-45.
 40. Nair V, Chi G. 2007. HIV integrase inhibitors as therapeutic agents in aids. *RevMedVirol*. 17:277-295
 41. BRIZ V, Poveda E, Soriano V, 2006. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. *JantimicrobChemother*. 57:619-627
 42. DIAZ, Ricardo Sobhie. **Guia para manuseio de resistência antirretroviral**. Sao Paulo: Permanyer Brasil Publicações, 2011.
 43. RIELLA, Juliano Bruno; JR.1, Nelson Eduardo Godoy. Perfil genotípico das mutações do HIV-1 relacionadas a terapia antirretroviral. **Revista da Amrigs**, Porto Alegre, v. 3, n. 55, p.269-273, set. 2011.
 44. Wang X, Baba M. The role of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in cellular resistance to HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AntivirChemChemother*. 2005;16:213-6.
 45. Conlon CP, Klenerman P, Edwards A, Larder BA, Phillips RE. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 variants associated with zidovudine resistance. *J Infect Dis*. 1994;169:411-5.
 46. Erice A, Mayers DL, Strike DG, et al. Brief report: primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1993;328:1163-5.
 47. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, et al. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorp - tion and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest*. 1998;101:289-94.
 48. Lee CG, Gottesman MM, Cardarelli CO, et al. HIV-1 protease inhibitors are substrates for the MDR1 multidrug transporter. *Biochemistry*. 1998;37:3594-601
 49. Kamkamidze G, Sullivan T, Charbonneau T. Occurrence of HIV-1 reverse transcriptase gene mutation at codon 215 in HIV-infected infants. *J Clin Virol*.

- 2001;22:143-8. 26. Hecht FM, Grant RM, Petropoulos CJ, et al. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N Engl J Med*. 1998;339:307-11.
50. Miller MD, Hazuda DJ. HIV resistance to the fusion inhibitor enfuvirtide: mechanisms and clinical implications. *Drug Resist Updat*. 2004;7:89-95.
51. Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol*. 2007;81:2359-71.
52. BODEN D., Hurley A. Zhang L, Cao Y, Guo Y. Jones E, Tsay J. Ip J, 1999, HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. *JAMA* 282: 1135-1141.
53. CAVALCANTI, Ana Maria Salustiano. **Resistencia primaria do hiv aos antirretrovirais e infecção recente em centros de testagem e aconselhamento na região metropolitana de recife-pernambuco**. 2011. 149 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2011.
54. GERETTI. A.M.. *Curr Opin Infect Dis*, 20:22-32, Londres, 2007
55. SPRINZ E, NETTO EM, LIMA MP, FURTADO JJ, EIRA M, ZAJDENVERG R, MADRUGA JV, LEWI DS, MACHADO AA, PEDRO RJ, SOARES AA, 2007. Primary antiretroviral drug resistance among HIV type 1 – infected individual in Brazil, **AIDS Res Human Retroviruses**. 25:861-867
56. CARDOSO, Ludimila Paula Vaz. **Genotipagem para resistência primaria e secundaria em pacientes infectados pelo hiv-1 do Estado de Goias**. 2009. 174 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal de Goais, Goiânia, 2009.
57. Miler V, Sabin C. Hertogs K et al. Virological and immunological effects os treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS*. 2000. 14(18): 2857-2867
58. Shafer RW, Schapiro JM. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev*. 2008;10:67-84.
59. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Günthard HF, Kuritzkes DR, Pillay et al. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV- 1: Spring 2008. *Top HIV Med*. 2008;16(1):62-8.

60. PINTO, Mônica Edelenyi; STRUCHINER, Claudio José. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 3, p.473-484, mar. 2006. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0102-311x2006000300002
61. Delwart EL, Shpaer EG, Louwagie J, McCutchan FE, Grez M, Rübsamen-Waigmann H, et al. Genetic relationships determined by a DNA heteroduplex mobility assay: analysis of HIV-1 env genes. *Science* 1993; 262:1257-61.
62. Bachmann MH, Delwart EL, Shpaer EG, Lingenfelter P, Singal R, Mullins JI, et al. Rapid genetic characterization of HIV type 1 strains from four World Health Organization-sponsored vaccine evaluation sites using a heteroduplex mobility assay. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10:1345-53.
63. Heyndrickx L, Janssens W, Zekeng L, Musonda R, Anagonou S, van der Avera G, et al. Simplified strategy for detection of recombinant human immunodeficiency virus type 1 group M isolates by *gag/env* heteroduplex mobility assay. *J Virol* 2000; 74:363-70.
64. HIV-1 subtypes: implications for epidemiology, pathogenicity, vaccines and diagnostics. Workshop Report from the European Commission (DG XII, INCO-DC) and the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *AIDS* 1997; 11:17-36.
65. Morgado MG, Guimarães ML, Neves JRI, Santos VGV, Carvalho MIL, Castello-Branco LR, et al. Molecular epidemiology of HIV in Brazil: polymorphism of the antigenically distinct HIV-1 B subtype strains. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93:383-6.
66. Covas DT, Bísaro TA, Kashima S, Duarte G, Machado AA. High frequency of the GWG (Pro Trp) envelope variant of HIV-1 in Southeast Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19:74-9.
67. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/2012/51642>> Acesso em: 04 de Janeiro de 2016
68. Tural C, Ruiz L, Holtzer C et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: The Havana trial. *AIDS* 2002. 16(2): 209-218.
69. DOURADO, I.; VERAS, M. A. S. M.; BARREIRA, D. et al. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral / AIDS epidemic

trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, [S.l.], v. 40, supl., p. 9-17, 2006.

70. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pcdt/8> Acesso em: 04 de Janeiro de 2016