ÉRICKA CONSTANTINOV OLIVEIRA

**Prevalência das mutações de resistência a drogas
(DRM) antirretrovirais em pacientes soropositivos para
o HIV do ambulatório de Imunodeficiências
Secundárias do HCFMUSP na cidade de São Paulo,
Brasil**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Simão do Rosário
Casseb

São Paulo

2019

ÉRICKA CONSTANTINOV OLIVEIRA

**Prevalência das mutações de resistência a drogas
(DRM) antirretrovirais em pacientes soropositivos para
o HIV do ambulatório de Imunodeficiências
Secundárias do HCFMUSP na cidade de São Paulo,
Brasil**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Simão do Rosário
Casseb

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Éricka Constantinov

Prevalência das mutações de resistência a drogas (DRM) antirretrovirais em pacientes soropositivos para o HIV do ambulatório de Imunodeficiências Secundárias do HCFMUSP na cidade de São Paulo, Brasil / Éricka Constantinov Oliveira. -- São Paulo, 2019.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Dermatologia.

Orientador: Jorge Simão do Rosário Casseb.

Descritores: 1.HIV-1 2.Resistência a medicamentos 3.Mutação 4.Terapia antirretroviral de alta atividade 5.Brasil 6.Teste de resistência

USP/FM/DBD-159/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos portadores do HIV, com a esperança de que este trabalho ajude de alguma forma e, mesmo que singela, na qualidade de vida destas pessoas.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer, principalmente, a Deus pela graça da vida e oportunidades;

Aos meus pais, em especial à minha mãe, pelo apoio, incentivo e pelo sacrifício de me dar possibilidades de estudo.

Ao meu marido, pelo amor demonstrado pelas noites em claro, possibilitando que esse trabalho se concretizasse;

Às minhas irmãs e cunhado pelo carinho, preocupação, e ajuda sempre no que necessitei;

Ao meu orientador Dr. Jorge Casseb pela confiança e apoio em todos momentos dessa trajetória;

Ao Dr. Luis Brigido que foi de extrema importância para a finalização destes resultados;

À Tatiane Assone e ao Dr. Luiz Augusto que sempre estiveram dispostos a esclarecer dúvidas e a ajudar no que necessitei;

À banca examinadora da qualificação pelas contribuições;

À CAPES que me proporcionou bolsa durante o desenvolvimento desta pesquisa;

Enfim, os meus sinceros e profundos agradecimentos a todos que contribuíram de alguma forma nesta jornada.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	V
LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE GRÁFICOS	IX
RESUMO.....	I
ABSTRACT	II
1 INTRODUÇÃO	1
2 JUSTIFICATIVA	11
3 OBJETIVOS.....	12
3.1 OBJETIVO GERAL.....	12
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
4 METODOLOGIA.....	13
4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	13
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	13
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	14
4.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO	14
4.5 GENOTIPAGEM DO HIV-1	15
4.5.1 <i>Análise das Mutações de Resistência a Drogas</i>	16
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	17
5 RESULTADOS	18
6 DISCUSSÃO	39
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
ANEXO A	49
ANEXO B	50
ANEXO C	52
ANEXO D	54

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

HIV-1	Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1
TARV	Terapia Antirretroviral
ARV	Antirretroviral
DRM	Mutações de Resistência a drogas
PrEP	Profilaxia Pré-exposição
PEP	Profilaxia Pós-exposição
CV	Carga Viral do HIV
HAART	Altamente Ativa Terapia Antirretroviral
OMS	Organização Mundial de Saúde
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
IP	Inibidores da Protease
NRTI	Inibidores Nucleosídios da Transcriptase Reversa
NNRTI	Inibidores Não Nucleosídios da Transcriptase Reversa
HC	Hospital das Clínicas de São Paulo
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
FMUSP	Faculdade de Medicina da USP
USP	Universidade de São Paulo
ADEE 3002	Ambulatório de Imunodeficiências Secundárias do HCFMUSP
IAL	Instituto Adolfo Lutz
LIM	Laboratório de Investigação Médica da USP
MS	Ministério da Saúde
CNPq	Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EFV	Efavirenz
NVP	Nevirapina

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CPR	Calibração de Resistência Populacional
HIVDB	Banco de dados de Resistência a Medicamentos do HIV da Universidade de Stanford
DST	Doença Sexualmente Transmissível
TR	Transcriptase Reversa
URFs	Formas recombinantes únicas
CRFs	Formas recombinantes circulantes
N	Número de casos
p	Significância estatística
fig.	figura
et al.	e outros
Dr.	Doutor
±DP	Mais ou menos 1 desvio padrão
mL	Mililitros
>	Maior que
<	Menor que
%	Porcentagem

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência de DRMs transmitidas no ADEE 3002 em 2006, SÃO PAULO, BRASIL.....	8
Tabela 2 - Características dos pacientes com genotipagens entre 2002-2017.....	19
Tabela 3 - Distribuição dos subtipos do HIV-1 nas genotipagens analisadas.....	20
Tabela 4 - Prevalência das mutações de resistência para os pacientes virgens de tratamento entre 2002-2015.....	20
Tabela 5 - Prevalência das mutações de resistência para os pacientes expostos aos ARVs entre 2002-2017.....	21
Tabela 6 - Prevalência das mutações de resistência a cada ano para os pacientes virgens de tratamento entre 2002-2015.....	22
Tabela 7 - Prevalência das mutações de resistência a cada ano para os pacientes expostos aos ARVs entre 2002-2017.....	23
Tabela 8 - Frequência de Qualquer Mutação transmitida entre décadas.....	27
Tabela 9 - Frequência das mutações transmitidas entre décadas - classe de ARV IP.....	27
Tabela 10 - Frequência das mutações transmitidas entre décadas - classe de ARV NRTI.....	28
Tabela 11 - Frequência das mutações transmitidas entre décadas - classe de ARV NNRTI.....	28
Tabela 12 - Frequência das mutações transmitidas entre décadas – Multidrogas.....	29
Tabela 13 - Frequência de Qualquer Mutação em pacientes em uso de ARV entre décadas.....	30
Tabela 14 - Frequência entre décadas de mutação na classe de ARV IP em pacientes em uso de ARV.....	31
Tabela 15 - Frequência entre décadas de mutação na classe de ARV NRTI em pacientes em uso de ARV.....	31
Tabela 16 - Frequência entre décadas de mutação na classe de ARV NNRTI em pacientes em uso de ARV.....	31
Tabela 17 - Frequência entre décadas de mutação para Multidrogas em pacientes em uso de ARV.....	32
Tabela 18 - Mutações transmitidas na classe IP.....	33
Tabela 19 - Mutações transmitidas na classe NRTI.....	34
Tabela 20 - Mutações transmitidas na classe NNRTI.....	35
Tabela 21 - Mutacões dos pacientes em uso das medicações ARV na classe IP.....	35
Tabela 22 - Mutacões dos pacientes em uso das medicações ARV na classe NRTI...	36
Tabela 23 - Mutacões dos pacientes em uso das medicações ARV na classe NNRTI...	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Descrição esquemática do mecanismo de resistência aos ARVS.....	5
Figura 2. Testes de genotipagem dos genes TR e Protease do HIV entre 2002-2017.....	19

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Frequência das mutações de resistência transmitida a cada ano- pacientes virgens de tratamento.....	25
Gráfico 2. Frequência das mutações de resistência adquirida a cada ano- pacientes em uso de ARVs.....	26
Gráfico 3. Frequência das mutações de resistência transmitidas entre décadas- pacientes virgens de tratamento.....	29
Gráfico 4. Frequência das mutações de resistência adquiridas entre décadas- pacientes expostos aos ARVs.....	33

RESUMO

Oliveira EC. *Prevalência das mutações de resistência a drogas (DRM) antirretrovirais em pacientes soropositivos para o HIV do ambulatório de Imunodeficiências Secundárias do HCFMUSP na cidade de São Paulo, Brasil* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Apesar dos avanços nas últimas décadas no tratamento do paciente soropositivo para o HIV e da recomendação de 2015 da Organização Mundial de Saúde (OMS), ainda permanece o obstáculo das Mutações de Resistência a Drogas (DRMs) do vírus, induzida por suas altas taxas de mutação, que pode prejudicar o sucesso da terapia e comprometer a prevenção da doença, limitando as opções de tratamento disponíveis. Vários estudos em diferentes partes do mundo têm demonstrado aumento ou taxas estáveis de resistência aos antirretrovirais (ARVs), por isso, é necessário o monitoramento dessas DRMs, que terão suas particularidades de acordo com o perfil de cada região. Com esse propósito, este estudo avaliou as DRMs e sua suscetibilidade às principais classes de ARVs nos pacientes soropositivos para o HIV do Hospital das Clínicas da cidade de São Paulo. Para os pacientes nunca expostos ao tratamento ARV, a prevalência de DRMs transmitidas das 249 genotipagens analisadas foi de 21 (8,4%) e a prevalência de DRMs adquiridas foi de 75 (68,8%) dos 109 casos expostos ao ARV. Além disso, na comparação dessa prevalência entre as duas décadas de abrangência deste estudo (2002-2017), houve aumento de qualquer mutação CPR (Calibração de Resistência Populacional), transmitida, da primeira para a segunda década, principalmente da classe NNRTI (Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa). Também é importante destacar que as mutações transmitidas responsáveis por esse aumento foram a K103N (3,5%), a P225H (0,6%) e K103S e Y181C, ambos com 0,3%. Já para o grupo dos pacientes em uso das medicações ARVs, houve uma pequena diminuição, não significativa, de qualquer mutação da primeira para a segunda década, porém, somente da classe IP (Inibidores da Protease), isoladamente, que foi significativo essa diminuição.

Descritores: HIV-1; Resistência a medicamentos; Mutação; Terapia antirretroviral de alta atividade; Brasil; Teste de resistência.

ABSTRACT

Oliveira EC. *Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations (DRM) in HIV seropositive patients from the outpatient clinic of a large university from São Paulo, Brazil* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Despite the progress in recent decades of HIV patient treatment and the 2015 Recommendation of the World Health Organization (WHO), it still remains an obstacle, the virus Drug Resistance Mutations (DRMs) induced by their high mutation rates, which may affect the success of the therapy and compromise the prevention of the disease, limiting treatment options available. Many studies in different parts of the world demonstrate an increase or even steady rates of resistance to antiretroviral (arv) drugs, therefore, it's necessary to monitor these DRMs, which will have their own peculiarities according to each region. For this purpose, this study evaluated the DRMs and their susceptibility to the main classes of antiretrovirus present in the HIV patients at the Hospital das Clínicas in São Paulo. To patients never exposed to antiretrovirus treatment, the prevalence of transmitted DRMs was 21 (8.4%) of 249 genotypes analysed and the prevalence of acquired DRMs was 75 (68.8%) of 109 cases exposed to arv. In addition to it, the comparison of this prevalence in almost two decades of study (2002-2017), shows an increase of any mutation CPR (Calibrated Population Resistance) transmitted from the first to the second decade mainly of NNRTI (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors) class. Alongside this, it's important to note that the transmitted mutations responsible to this increase were K103N (3.5%), P225H (0.6%) and K103S and Y181C, both with 0.3%. Considering the group of patients in use of arv drugs, there were found a non-significant small decrease of any mutation from the first decade to the second, although only IP (Protease Inhibitors) class showed a significant decrease.

Descriptors: HIV-1; Drug resistance; Mutation; Antiretroviral therapy, highly active; Brazil; Resistance test.

1 INTRODUÇÃO

Desde 1990, um crescente número de drogas antirretrovirais tornou-se disponível para o tratamento do paciente com o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (1). Após o advento da altamente ativa terapia antirretroviral (HAART), a infecção pelo HIV é tratável e encarada como uma doença crônica em pacientes que têm acesso à medicação e que mantêm uma supressão virológica (2). Em meados de 2015, o guia de tratamento para pacientes soropositivos para o HIV foi mudado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e passou a recomendar o uso de Terapia Antirretroviral (TARV) para todos os indivíduos infectados, independentemente da contagem de células T CD4+ (3). O início da HAART o mais precoce possível, resulta em benefícios na saúde do paciente HIV como aumento da sobrevivência, melhora da qualidade de vida, redução na taxa de doenças graves e, inclusive, diminui significativamente a sua transmissão (4, 5).

Com base nesse contexto mundial, a UNAIDS, em 2016, reconheceu três metas fundamentais para eliminar a aids, conhecidas como metas 90-90-90, e estipulou o que os países deveriam atingir até 2020. São elas: o diagnóstico de 90% das Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), 90% das PVHA diagnosticadas em uso de TARV e 90% das PVHA em uso de TARV com supressão de carga viral (6). O mesmo relatório da UNAIDS/ 2016 destacou também os avanços do Brasil e seus desafios frente à meta 90-90-90. Ele citou os avançados estudos e iniciativas de uso da Profilaxia Pré- Exposição (PrEP), o autoteste de HIV, o investimento brasileiro em prevenção entre populações-chave, a distribuição gratuita de preservativos, o ótimo acesso à terapia, entre outros (6).

Conforme estatísticas globais do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS) de 2017, existem 36,9 milhões (31,1 milhões – 43,9

milhões) de pessoas no mundo vivendo com HIV. O relatório estimou que o número anual de novas infecções por HIV passou a ser de 1,8 milhão (1,4 milhão-2,4 milhão). Além disso, 59% (44-73%), ou seja, mais da metade de todas pessoas que vivem com HIV no mundo, já tem acesso ao tratamento e o número de mortes relacionadas com a aids caiu mais da metade desde 2005, constando 940 000 (670,000-1,3 milhão) em 2017 (7).

Segundo dados do Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2018, no Brasil, no ano de 2017, foram diagnosticados 42.420 novos casos de HIV, 37.791 casos de Aids e 11.463 óbitos com taxa de mortalidade padronizada de 4,8/100.000 habitantes. (8). Também foram notificados em 2017, em São Paulo, 1039 casos de HIV, 593 óbitos por aids e a taxa bruta de mortalidade foi de 4,9 (8, 9).

Apesar dessa melhora nas últimas décadas com o tratamento anti-HIV, ainda permanece um obstáculo que pode prejudicar o sucesso da terapia: a resistência do vírus às drogas induzida por suas altas taxas de mutação, que pode comprometer a prevenção da doença e limitar as opções de tratamento disponíveis, especialmente em serviços de saúde em que não existe teste de genotipagem empregado na rotina (10-12).

Em 20 de julho de 2017, A OMS disponibilizou um relatório alertando o mundo sobre essa crescente tendência de aumento de resistência do vírus HIV às drogas ARVs disponíveis. Segundo a OMS, o crescimento dessas taxas, mesmo que ainda lento, poderia minar o progresso internacional no tratamento e prevenção da doença. O relatório destaca que em seis dos 11 países pesquisados na África, Ásia e América Latina mais de 10% das pessoas tinham registro de resistência do vírus a medicamentos do mercado. O Brasil também está nesta lista, porém com índice menor que 10% (13).

Atualmente, a OMS está desenvolvendo um novo plano de ação global com duração de cinco anos para apoiar o esforço internacional de prevenir, monitorar e responder ao surgimento das mutações de resistência aos medicamentos contra o HIV, com o intuito de garantir a durabilidade em longo prazo e eficácia

dos antirretrovirais disponíveis e futuros. Para isso instruiu os países a combater as mutações de resistência com o monitoramento da qualidade de seus serviços de saúde e frisando que medidas adequadas sejam adotadas assim que falhas no tratamento fossem detectadas. Segundo a OMS, modelos matemáticos mostraram que 135 mil mortes e 105 mil novas infecções poderão ocorrer nos próximos 5 anos se nenhum esforço no combate ao vírus for realizado (14).

Com relação a essa resistência, Xiaoxu Han et al. (2007) demonstrou que aproximadamente 21-40% de novas infecções, carregam cepas de HIV resistentes a pelo menos uma das classes de drogas ARVs utilizadas nas TARVs e que mais de 70% de falha na terapia antirretroviral está relacionada com o surgimento de mutações de resistência (3). A resistência aos medicamentos contra o HIV também pode comprometer os objetivos de prevenção, uma vez que os indivíduos com Carga Viral (CV) maiores são mais propensos a transmitir o HIV para seus parceiros (15).

As elevadas taxas de mutação do HIV (16, 17) podem causar modificações estruturais nas proteínas que são alvo dos antirretrovirais, podendo afetar na interação de ligação ou atividade das drogas antirretrovirais (18, 19). Isto torna o vírus altamente sensível à pressão de seleção de drogas que não suprimem totalmente sua replicação viral. Por exemplo, em um regime antirretroviral que não controla totalmente a replicação do HIV, pode ocorrer uma seleção e preservação dessas variantes virais mais resistentes (20). Essa contínua replicação viral na presença de pressão do fármaco permite a progressiva acumulação de mutações, que podem levar a um aumento da resistência aos ARVs. Alguns antirretrovirais requerem apenas uma única mutação para que já se tenha um alto nível de resistência à droga, enquanto outros requerem múltiplas mutações pontuais (16, 21).

Diariamente, cada indivíduo infectado, não tratado, pode conter uma mistura complexa de cepas virais com uma população total estimada de cerca de dez bilhões de vírus e 100 milhões de novas células são infectadas (22, 23).

Além do mais comum, HIV tipo 1, e do tipo 2, que é raro, existem quatro grupos dentro do HIV-1 (M, O, N e P) (24, 25). Dentre os quatro grupos, o M é o de maior prevalência no mundo e caracteriza-se por apresentar-se com nove subtipos virais: A, B, C, D, F, G, H, J e K (26). Recombinantes entre subtipos foram designados como formas recombinantes circulantes (CRFs) se completamente sequenciados e encontrados em três ou mais indivíduos epidemiologicamente desvinculados, e formas recombinantes únicas (URFs) se não atenderem a esses critérios. Um total de 96 CRFs foram identificados até o momento (27). No Brasil, o subtipo predominante é B, seguido por recombinante BF, e subtipos F e C. No entanto, devido suas dimensões continentais, o modelo de distribuição de subtipos virais é distinto para cada região brasileira. A distribuição global dos genótipos do HIV-1 é altamente heterogênea e varia geograficamente (28, 29).

Essa elevada diversidade genética e a rápida seleção de cepas variantes mutadas do HIV permitem que os vírus escapem do sistema imunológico, levando ao surgindo de mutações de resistência a drogas (DRM) e isso tem sido um grande impedimento também no desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a doença (24).

Como se vê na Figura 1, variantes virais resistentes podem ser substituídas por populações do tipo selvagem quando a pressão do fármaco não está mais presente ou insuficiente. No entanto, essas variantes resistentes podem gerar reservatórios de células T infectadas latentes e reemergirem se a droga for utilizada novamente. Este é um dos mecanismos responsáveis pela chamada falha terapêutica que permite a seleção de cepas majoritárias devido maior capacidade replicativa (fitness viral) (16).

LEGENDA: Em um indivíduo infectado sem tratamento, a cepa selvagem do HIV induz a formação de inúmeros variantes mutantes, pois possui sua elevada taxa de mutação e de erros de transcrição, porém, o fitness (capacidade adaptativa) da cepa selvagem é muito mais alto que do mutante, selecionando, dessa forma, a cepa selvagem como predominante. Isso ocorre pois os variantes mutantes são mais defectivos. Em um indivíduo infectado em tratamento eficaz, a replicação está inibida pela ação das drogas arvs, então não há seleção de mutantes ou cepa selvagem. Porém, em um indivíduo infectado em tratamento irregular, as variantes mutantes resistentes estão sob uma pressão seletiva de um remédio que não inibe totalmente a replicação, mas é suficiente para selecionar só os variantes resistentes e esses persistem sobre o tipo selvagem.

FONTE: Adaptado de M. J. Kozal, 2009

Figura 1. Descrição esquemática do mecanismo de resistência aos ARVS

A presença de DRM é uma importante preocupação, principalmente ao iniciar a Terapia Antirretroviral (TARV) e também na falha virológica observada durante o uso do regime Antirretroviral (ARV) (30). No ambulatório de imunodeficiências secundárias (ADEE 3002), de atendimento a pacientes soropositivos para o HIV do Hospital das Clínicas da cidade de São Paulo, a adesão à medicação ARV é cerca de 80% das tomadas (31), representando um grupo de pacientes em que a viremia está presente e que é fonte de mutações de resistência. A adesão aos ARVs pode ser avaliada através do questionário CEATH (32, 33), realizado no ADEE 3002, durante as consultas regulares de

acompanhamento ambulatorial dos pacientes no hospital. A baixa aderência aos ARVs está frequentemente associada ao surgimento dessas mutações e é a principal determinante da falha virológica e terapêutica (3, 34, 35). Tais mutações que surgem sob pressão de seleção permitem que os vírus continuem replicando, aumentando a probabilidade da falha no tratamento (1). Assim, uma população de pacientes em que a replicação do HIV-1 é inibida e a viremia plasmática é suprimida, é menos propensa ao surgimento de resistência em contraste com uma população de pacientes com níveis elevados de viremia, que possuem maior propensão a erros de replicação viral e que, portanto, é foco das mutações de resistência (3, 35).

As mutações de resistência, uma vez presente no vírus, podem ser transmitidas para um novo indivíduo (1, 3), podendo tornar o paciente não responsivo à primeira terapia ARV, estas são as chamadas mutações de Resistência Transmitida a Drogas (1). Tem sido demonstrado que a ocorrência dessas DRMs transmitidas é proporcional à quantidade de pessoas em uso ao ARV que uma população fora submetida e que muda rapidamente ao longo do tempo (4). No mundo, estima-se que ela ocorra entre 4% e 13% dos indivíduos virgens de tratamento (35).

A prescrição de ARVs adequados em uma infecção pelo HIV aguda e recente tem o benefício de limitar a formação dos reservatórios do HIV e melhorar a resposta imune à infecção. DRMs transmitidas podem afetar o tempo de resposta ao antirretroviral e comprometer a eficiência do tratamento (36).

O teste de genotipagem é recomendado para pacientes recém-infectados e naqueles que apresentam falha terapêutica aos antirretrovirais em uso (37). O teste de genotipagem para identificação das DRMs transmitidas ainda não faz parte da rotina padronizada do sistema de saúde do Brasil, apesar de ter o potencial de melhorar a eficácia dos ARVs (12, 36). A baixa aderência aos ARVs está frequentemente associada ao surgimento dessas mutações de resistência e é o principal determinante da falha terapêutica (3, 34, 35), definida quando a

carga viral não se encontra mais suprimida, mas está acima do limite inferior de detecção do teste (34).

É importante também considerar as resistências preexistentes aos ARVs ao trocar a medicação em pacientes com carga viral indetectável, mas que buscam a mudança com a finalidade de encontrar um regime mais tolerável ao paciente ou mais simplificado. Nessas situações, quando a carga viral já está suprimida é incomum a realização de genotipagem. O risco de surgimento de resistência após a mudança de um regime requer um estudo mais aprofundado (35).

A descontinuação do uso do ARV, graças a seus efeitos colaterais, também poderia afetar o sucesso da TARV, levando a falha no tratamento por mutações de resistência e é um fator que varia geograficamente (4). A lista de mutações associadas com resistência aos medicamentos antiretrovirais é regularmente atualizada (24).

A expansão dos programas de tratamento do HIV tem sido associada a uma maior prevalência de resistência transmitida, e taxas altas foram documentadas em vários países e em populações específicas. Em um estudo de fase três, randomizado, realizado entre 2007 e 2011, na África, Ásia e Américas; 8,2% dos participantes demonstraram cepas com resistência transmitida a drogas pré-tratamento e 35,3% tinham resistência adquirida devido à falha do ARV (5).

Segundo um outro estudo (Tabela 1), porém de São Paulo, realizado por Gonzalez et al. (2007), 6,5% dos pacientes tinham produzido resistência transmitida às drogas antirretrovirais usadas na prática clínica (38). A prevalência foi semelhante a mesma observada por outro estudo feito em São Paulo por Barreto et al. (2006), que mostrou uma taxa de 6.3% (17, 39).

Tabela 1 - Prevalência de DRMs transmitidas no ADEE 3002 em 2006, SÃO PAULO, BRASIL

Distribuição de mutações de resistência transmitidas às drogas ARVs	
Prevalência de mutações de resistência por classe de droga, n ¹ (%)	
Qualquer Mutação ²	8 (6,5)
NRTI ³	2 (1,6)
NNRTI ⁴	2 (1,6)
IP ⁵	1 (0,8)
Multidrogas ⁶	3 (2,4)

FONTE: Adapato de Gonzalez, C.R. et al. (2007) (38)

NOTA: Três pacientes com mais de uma mutação para cada classe de ARV.

¹ n =123

² Qualquer Mutação: Pelo menos uma classe de ARV com mutação

³ IP: Inibidores da Protease Maior

⁴ NRTI: Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos

⁵ NNRTI: Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos

⁶ Multidrogas: mais de uma classe de ARV com mutação

O acesso universal aos ARVs, bem como o monitoramento do tratamento estão disponíveis no Brasil desde 1997. As diretrizes de tratamento brasileiro recomendam os regimes baseados em NNRTI como ARV de primeira linha desde 2000, mais cedo que em outros países de baixa e média renda. A maioria dos tratamentos disponíveis atualmente é baseada em inibidores da enzima da transcriptase reversa, protease e integrase. Apesar da existência de variantes resistentes, os Inibidores da Transcriptase Reversa análogo de Nucleosídeos (NRTIs) continuam a ser os pilares da terapia antirretroviral e prevenção através de PrEP (profilaxia pré-exposição ao HIV) (24, 36).

Como a era da terapia eficaz contra o HIV continua, vários estudos em diferentes partes do mundo têm sido realizados, embora ainda existam poucos dados sobre a frequência e os fatores de risco às DRMs nas regiões mais atingidas pela pandemia do HIV (4). No geral, esses estudos têm demonstrado

aumento ou taxas estáveis de resistência aos ARVs (40-43), por isso, programas de vigilância eficazes devem ser adotados e personalizados no acompanhamento dessas DRMs (11).

A resistência adquirida e transmitida aos medicamentos ARVs pode comprometer o controle efetivo do HIV (36, 44). As altas taxas de resistência em crianças e em comunidades com programas de tratamento maduros, taxas mal documentadas em populações mais ameaçadas tanto para infecção pelo HIV quanto para falha no tratamento, e os atrasos nos regimes de troca após falha virológica documentada sugerem que as estratégias atuais para minimizar a resistência aos medicamentos contra o HIV são subótimas (15). Os programas de tratamento atuais são muitas vezes inadequados para estimar o uso de ARV levando à previsão incorreta da disponibilização dos medicamentos e interrupções em seu fornecimento (17) .

Fatores que podem atenuar essas tendências incluem a adoção de tratamentos com maiores barreiras à resistência e tecnologias que poderiam ser implantadas para identificar as falhas de tratamento mais precocemente. Novos agentes antirretrovirais com maior barreira à resistência, provavelmente, estarão disponíveis no futuro próximo, mas deve-se ter cuidado ao assumir que esses agentes solucionarão o problema da resistência aos medicamentos contra o HIV. (17, 28).

A melhor estratégia que hoje existe e que é algo acessível seria o controle da CV, porém esta ainda precisa ser usada adequadamente para garantir sua eficácia, uma vez que o acesso ao teste permanece limitado em muitos países e seus resultados são demorados e prejudicam o tratamento. (45). Abordagens inovadoras que simplifiquem a coleta comunitária de dados sobre a Carga Viral e resistência a drogas irão melhorar os esforços nacionais e internacionais de vigilância (17, 46).

Finalmente, a contribuição da profilaxia pré-exposição (PREP) e profilaxia pós-exposição (PEP) com relação à carga de mutações de resistência geral ao

HIV é desconhecida, porém preocupante, dado que a falha na profilaxia já foi descrita entre populações de alto risco, podendo comprometer os esforços de prevenção do HIV (36, 47). Estudo realizado no Rio de Janeiro, por Ferreira et al. (2017), mostrou que pacientes que usaram PrEP e PEP não apresentaram mutação de resistência, porém a amostra foi pequena, e esse dado deve ser observado com cautela, necessitando de uma contínua vigilância para monitorar esse possível risco (48).

2 JUSTIFICATIVA

O monitoramento das Mutações de Resistência a Drogas fornece importante conhecimento de suas tendências, que seguramente tem suas particularidades de acordo com o perfil de cada região. Esse conhecimento é essencial para prever a eficácia dos atuais regimes ARVs disponíveis para tratamento, apontando limitações nos programas de combinações de ARVs fixos adotados pelo governo, como também pode impactar a prática clínica, no sucesso da prescrição de um primeiro e efetivo tratamento ARV; no seu acompanhamento diante de falha virológica e ao enfatizar se o teste de resistência deve ou não ser adotado na rotina do pré-tratamento ou diante de situações específicas, com o intuito de minimizar a resistência aos medicamentos contra o HIV .

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a prevalência das mutações e a suscetibilidade às principais classes de ARVs das Mutações de Resistência a Drogas (DRM), através do teste de genotipagem do HIV-1 em um período compreendido entre 2002 e 2015 para os pacientes Naive, e meados de 2017 para os pacientes em uso de ARV, no serviço de referência ambulatorial, ADEE 3002, da cidade de São Paulo.

3.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar a prevalência das mutações e a suscetibilidade às principais classes de ARVs das DRMs transmitidas dos pacientes em pré-tratamento antirretroviral;
2. Avaliar a prevalência das mutações e a suscetibilidade às principais classes de ARVs das DRMs adquiridas dos pacientes em tratamento antirretroviral;
3. Comparação dessas mutações entre as décadas vigentes deste estudo para avaliar se houve aumento ou diminuição das mesmas.

4 METODOLOGIA

A análise das Mutações de Resistência a Drogas (DRM) transmitidas e adquiridas deste estudo foi feita a partir do estudo das genotipagens do HIV-1. Foi realizada uma análise comparativa, retrospectiva, do banco de dados referente às genotipagens do HIV-1 da coorte do ambulatório ADEE 3002, realizadas entre 2002 e 2015 para os pacientes Naive e meados de 2017 para os pacientes em uso de ARV.

4.1 Considerações Éticas

Este trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da FMUSP em 05 de setembro de 2016, sob o parecer número 1.713.012.

4.2 Critérios de inclusão

Foram incluídas na análise todas as genotipagens disponibilizadas e com resultado, provenientes do banco de dados, referentes a indivíduos adultos com idade maior ou igual a 18 anos, positivos para HIV- 1 e em acompanhamento regular no ambulatório.

4.3 Critérios de exclusão

Para análise das DRMs, foram descartados registros incompletos no banco de dados de genotipagem de exames que não foram realizados por motivos adversos (material biológico insuficiente para análise/ DNA não amplificado/dados digitados incompletos). Também, dos 473 testes com resultado, 358 (75,7%) referem-se à primeira genotipagem do paciente no serviço e 115 (24,3%) a testes posteriores, ou seja, que possuem mais de um exame de um mesmo paciente. Esses exames posteriores e extras foram desconsiderados de nossa análise.

4.4 População de Estudo

Os voluntários dos dados analisados são oriundos do ambulatório de imunodeficiências adquiridas - ADEE 3002 do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, dos quais foram analisados, retrospectivamente, dados de um total de 865 testes de genotipagens do HIV-1, coletados no período de março de 2002 a agosto de 2017.

Segundo estudo publicado em 2017, a coorte do ADEE 3002 do HC foi composta por pacientes recrutados desde junho de 1999, com aproximadamente 500 pacientes ativos atualmente. Ela consiste principalmente de pacientes assintomáticos, de nível educacional alto, e de entrada encaminhados pelo Banco de Sangue de São Paulo, localizado no mesmo hospital. Apesar da

dificuldade em acompanhar e reter alguns pacientes por um longo período de tempo, os pacientes da coorte possuem um alto grau de adesão ao tratamento e apenas 5,2% dos pacientes em uso de medicações antirretrovirais e em acompanhamento têm uma carga viral detectável (> 50 cópias / mL), em comparação com uma média de 20% para o Brasil como um todo (36, 49).

A coorte ADEE 3002 realiza teste de genotipagem de resistência antes do uso de antirretrovirais e para rebote de carga viral, com vigilância ativa de falha de drogas. Quanto ao uso dos ARVs, as recomendações terapêuticas sempre foram as vigentes no Brasil, revistas e atualizadas à medida que novos medicamentos foram sendo registrados no país ou que novas evidências demonstraram a necessidade de mudanças nas recomendações de uso dessas medicações (37). Em suma, a coorte é uma amostra específica e diferenciada, podendo não refletir a realidade encontrada em outros contextos, incluindo a cidade de São Paulo, segundo o estudo (49).

Como não houve recrutamento de pacientes, apenas análise dos dados disponíveis, não coube aplicação de TCLE.

4.5 Genotipagem do HIV-1

As genotipagens do HIV-1 para análise de resistência foram realizadas pelo protocolo da RENAGENO (50) no Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no Laboratório de Investigação Médica em Dermatologia e Imunodeficiências (LIM) -LIM56 até o final de dezembro de 2015. A partir de 2016, utilizando também o protocolo Renageno assim como metodologias próprias desenvolvidas no laboratório, mas validadas por controle de qualidade externos, as genotipagens passaram a ser realizadas no IAL- Instituto Adolfo Lutz e no LIM-3. Desde 2002, o LIM56 tem sido referência

para genotipagem pela RENAGENO (Rede Nacional de Genotipagem do HIV-1) organizada pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil para monitoramento de resistência primária ao HIV para realizar vigilância de casos com resistência transmitida, e secundária para avaliar resistência adquirida pelo critério de segunda falha ao TARV.

As genotipagens foram realizadas por um profissional técnico e, de modo geral, o DNA proviral das genotipagens analisadas foi amplificado e sequenciado para a região da protease e transcriptase reversa do vírus. Depois, as sequências foram analisadas por meio do algoritmo da Universidade de Stanford (<https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-sequences/>), para identificação das mutações de resistência às drogas ARVs e de seus subtipos (Anexo A e B).

As mutações associadas à resistência aos medicamentos e à determinação dos subtipos foram identificadas sempre usando a versão vigente e atual do banco de dados de Resistência a Medicamentos do HIV da Universidade de Stanford (HIVDB): Programa HIVdb (<http://hivdb.stanford.edu/>) de acordo com cada época de análise, de 2002 a 2017. O programa apresenta uma lista atualizada de mutações a cada ano (28, 51).

Esses resultados das genotipagens foram digitados para planilhas dos programas Microsoft Excel pelo técnico responsável que realizou a genotipagem.

4.5.1 Análise das Mutações de Resistência a Drogas

Foram consideradas DRMs transmitidas a drogas as resistências primárias identificadas nos testes de genotipagem dos pacientes pré-tratamento. Foram consideradas DRMs adquiridas, aquelas resultantes de falha do ARV,

identificadas nos testes de genotipagem dos pacientes em exposição ao tratamento antirretroviral.

Neste estudo, tanto para a análise das mutações transmitidas como das adquiridas, foram incluídas somente as mutações às principais classes de ARVs (IP, NRTI, NNRTI). Também, foi conceituado como Qualquer Mutação, pelo menos uma classe de ARV com mutação e como Multidrogas, quando mais de uma classe de ARV possuísse mutação.

Além disso, para o estudo da resistência transmitida, as sequências foram reanalisadas utilizando a lista de mutações de monitoramento da ferramenta CPR (Calibração de Resistência Populacional) da Universidade de Stanford (CPR Versão 6.0, Stanford Database, SDRM 2009) que é um programa adotado pela OMS para a análise de sequências do HIV-1, que fornece uma abordagem padrão, determinando sequências submetidas contendo uma mutação sugestiva de DRMs (12) (Anexo D). Já para resistência adquirida, foram consideradas todas mutações presentes.

4.6 Análise Estatística

Os resultados das genotipagens digitados nas planilhas dos programas Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Seattle, WA, USA) pelo técnico responsável que realizou a genotipagem foram passados para outras planilhas do Excel e tratados por meio de estatística descritiva, com cálculos de percentuais e frequências. Foram feitas tabelas de frequência e apresentação gráfica dos vários resultados. Para a análise das variáveis categóricas, foi usado teste chi-quadrado de Pearson através da análise dos dados no programa Stata versão 8. Significância estatística definida como $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

A Figura 2 descreve os testes de genotipagem dos genes TR (transcriptase reversa) e Protease do HIV entre 2002 e 2017, incluindo casos naive entre 2002 e 2015 e tratados de 2002 a 2017. Das 858 (100%) genotipagens listadas no banco de dados, 473 (55,1%) referem-se a genotipagens com resultados disponíveis para a análise e 348 (44,9%) são referentes a solicitações de genotipagens que não puderam ser concluídas por falta de amplificação do material genético, devido material insuficiente para a realização do exame ou por falta de dados completos digitados e, portanto, não possuem resultados para análise. Desses 473 resultados de genotipagem disponíveis, 358 (75,7%) referem-se à primeira genotipagem do paciente no serviço e 115 (24,3%) a testes posteriores, ou seja, que possuem mais de um exame de um mesmo paciente. Dos 358 pacientes com pelo menos uma genotipagem, 249 (69,5%) foram realizadas em pacientes virgens de tratamento antirretroviral (naive) e 109 (30,4%) são de genotipagens realizadas em pacientes que estavam em tratamento com algum esquema antirretroviral, para definição de troca da medicação em uso devido à possível resistência do vírus.

Figura 2. Testes de genotipagem dos genes TR¹ e Protease do HIV entre 2002-2017

¹ TR: Transcriptase Reversa

A Tabela 2 descreve o gênero e idade dos pacientes dessa coorte estudada. De modo geral, a média da idade é de 37 anos e a predominância é de homens (74,3 %) sobre as mulheres (25,7%).

Tabela 2 - Características dos pacientes com genotipagens entre 2002-2017

Variáveis	Total N 358	Sem tratamento prévio N 249 (69,5%)	Expostos ao ARV ¹ N 109 (30,4%)
Gênero Masculino	266 (74,3%)	190 (76,3%)	76(69,7%)
Gênero Feminino	92(25,7%)	59(23,7%)	33(30,3%)
Idade Média (±DP)	37 (±10,9)	35 (±10,9)	41 (±9,8)

¹ ARV: antirretroviral

A Tabela 3 descreve a distribuição dos subtipos do HIV-1 nos pacientes da coorte ADEE 3002, de 2002 a 2017. Os subtipos prevalentes foram 78,2% de BB; 7,3% de FF e não recombinantes; 3,6% de CC e 3,6% não estava disponível, ou seja, não possuía resultado para análise.

Tabela 3 - Distribuição dos subtipos do HIV-1 nas genotipagens analisadas

TOTAL: 358		
Subtipos	Total	%
B/B	280	78,2
C/C	13	3,6
F/F	26	7,3
B/C	5	1,4
B/F	3	0,8
D/B	4	1,1
F/B	13	3,6
K/B	1	0,3
NÃO DISPONÍVEL	13	3,6

A Tabela 4 descreve a prevalência das Mutações de Resistência aos ARVs às principais classes de drogas usadas no tratamento do HIV-1 (Inibidor de Protease Maior, NRTI, NNRTI) e para Qualquer Mutação e Multidrogas, para os pacientes virgens de tratamento, entre 2002 e 2015. Destacamos que para os pacientes sem tratamento prévio, a prevalência de Qualquer Mutação foi de 21 (8,4%).

Tabela 4 - Prevalência das mutações de resistência para os pacientes virgens de tratamento entre 2002-2015 (continuação)

Principais classes de ARV	SEM TRATAMENTO PRÉVIO N= 249 (69,5%)
Qualquer Mutação ¹	21 (8,4%)
IP ²	4 (1,6%)

continua

Tabela 4 - Prevalência das mutações de resistência para os pacientes virgens de tratamento entre 2002-2015 (conclusão)

Principais classes de ARV	SEM TRATAMENTO PRÉVIO N= 249 (69,5%)
NRTI³	10 (4%)
NNRTI⁴	12 (4,8%)
Multidrogas⁵	4 (1,6%)

¹ Qualquer Mutação: Pelo menos uma classe de ARV com mutação

² IP: Inibidores da Protease Maior

³ NRTI: Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos

⁴ NNRTI: Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos

⁵ Multidrogas: mais de uma classe de ARV com mutação

A Tabela 5 descreve a prevalência de Mutações de Resistência aos ARVs às principais classes de drogas usadas no tratamento do HIV-1 (Inibidor de Protease Maior, NRTI, NNRTI) e para Qualquer Mutação e Multidrogas, analisando os resultados das genotipagens dos pacientes que já haviam sido expostos aos ARVs. Destacamos que para os pacientes expostos ao ARV, 75 (68,8%) possuíam Qualquer Mutação.

Tabela 5 - Prevalência das mutações de resistência para os pacientes expostos aos ARVs entre 2002-2017

Principais classes de ARV	EXPOSTOS AO ARV N=109 (30,4%)
Qualquer Mutação¹	75 (68,8%)
IP²	35 (32,1%)
NRTI³	63 (57,8%)
NNRTI⁴	54 (49,5%)
Multidrogas⁵	55 (50,5%)

¹ Qualquer Mutação: Pelo menos uma classe de ARV com mutação

² IP: Inibidores da Protease Maior

³ NRTI: Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos

⁴ NNRTI: Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos

⁵ Multidrogas: mais de uma classe de ARV com mutação

A Tabela 6 descreve a frequência de Mutações de Resistência aos ARVs, a cada ano, às principais classes de drogas usadas no tratamento do HIV-1 (Inibidor de Protease Maior, NRTI, e NNRTI) e para Qualquer Mutação e Multidrogas dos pacientes virgens de tratamento aos ARVs.

Tabela 6 - Frequência das mutações de resistência a cada ano para os pacientes virgens de tratamento entre 2002-2015 (continuação)

Sem tratamento N=249					
Principais classes de ARV	Qualquer Mutação ¹	IP ²	NRTI ³	NNRTI ⁴	Multidrogas ⁵
2002 N=1	0(0%)	0(0%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)
2003 N=26	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
2004 N=27	4(14,8%)	1(3,7%)	0 (0%)	3 (11,1%)	0 (0%)
2005 N=40	2 (5%)	1 (2,5%)	2 (5%)	0 (0%)	1(2,5%)
2006 N=35	2 (5,7%)	0 (0%)	1 (2,9%)	2 (5,7%)	1 (2,9%)
2007 N=34	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)
2008 N=15	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2009 N=18	4(22,2%)	1 (5,6%)	3 (16,7%)	2 (1,1%)	1 (5,6%)
2010 N=24	5 (20,8%)	0 (0%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)	0 (0%)
2011 N=7	1 (14,3%)	0(0%)	0 (0%)	1 (14,3%)	0 (0%)
2012 N=14	1(7,1%)	0 (0%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)
2013 N=1	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

continua

Tabela 6 - Frequência das mutações de resistência a cada ano para os pacientes virgens de tratamento entre 2002-2015 (conclusão)

Sem tratamento N=249					
Principais classes de ARV	Qualquer Mutação ¹	IP ²	NRTI ³	NNRTI ⁴	Multidrogas ⁵
2014 N=5	1(20%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
2015 N=2	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

¹ Qualquer Mutação: Pelo menos uma classe de ARV com mutação

² IP: Inibidores da Protease Maior

³ NRTI: Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos

⁴ NNRTI: Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos

⁵ Multidrogas: mais de uma classe de ARV com mutação

A Tabela 7 descreve frequência de Mutações de Resistência aos ARVs, a cada ano, às principais classes de drogas usadas no tratamento do HIV-1 (Inibidor de Protease Maior, NRTI, e NNRTI) e para Qualquer Mutação e Multidrogas dos pacientes que já haviam sido expostos aos ARVs.

Tabela 7 - Frequência das mutações de resistência a cada ano para os pacientes expostos aos ARVs entre 2002-2017 (continuação)

EM TRATAMENTO ARV N=109					
Principais classes de ARV	Qualquer Mutação ¹	IP ²	NRTI ³	NNRTI ⁴	Multidrogas ⁵
2002 N=8	8 (100%)	8(100%)	6(75%)	5 (62,5%)	6(75%)
2003 N=10	8(80%)	7(70%)	8(80%)	5(50%)	8(80%)
2004 N=9	4(44,4%)	3(33,3%)	3(33,3%)	2(22,2%)	3(33,3%)
2005 N=10	7(70%)	4(40%)	6(60%)	5(50%)	5(50%)

continua

Tabela 7 - Frequência das mutações de resistência a cada ano para os pacientes expostos aos ARVs entre 2002-2017 (conclusão)

EM TRATAMENTO ARV					
N=109					
Principais classes de ARV	Qualquer Mutação ¹	IP ²	NRTI ³	NNRTI ⁴	Multidrogas ⁵
2006 N=16	13(81,3%)	3(18,8%)	11(68,8%)	11(68,8%)	10(62,5%)
2007 N=7	7(100%)	2(28,6%)	5(71,4%)	7(100%)	5(71,4%)
2008 N=7	2(28,6%)	0(0%)	2(28,6%)	1(14,3%)	1(14,3%)
2009 N=5	3(60%)	2(40%)	3(60%)	2(40%)	2(40%)
2010 N=9	4(44,4%)	1(11,1%)	3(33,3%)	3(33,3%)	2(22,2%)
2011 N=2	1(50%)	0(0%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)
2012 N=4	3(75%)	1(25%)	3(75%)	3(75%)	3(75%)
2013 N=3	2(66,6%)	0(0%)	0(0%)	2(66,6%)	0(0%)
2014 N=2	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
2015 N=7	5(71,4%)	1(14,3%)	5(71,4%)	3(42,9%)	3(42,9%)
2016 N=6	5(83,3%)	0(0%)	4(66,6%)	5(83,3%)	4(66,6%)
2017 N=4	3(75%)	3(75%)	3(75%)	0(0%)	3(75%)

¹ Qualquer Mutação: Pelo menos uma classe de ARV com mutação

² IP: Inibidores da Protease Maior

³ NRTI: Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos

⁴ NNRTI: Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos

⁵ Multidrogas: mais de uma classe de ARV com mutação

Os gráficos 1 e 2 representam as tabelas 6 e 7.

O Gráfico 1 é da frequência de Mutações de Resistência transmitida, a cada ano, às principais classes de drogas usadas no tratamento do HIV-1 (Inibidor de Protease Maior, NRTI, e NNRTI) e para Qualquer Mutação e Multidrogas.

Gráfico 1. Frequência das mutações de resistência transmitida a cada ano- pacientes virgens de tratamento

O Gráfico 2 é da frequência de Mutações de Resistência para os pacientes expostos aos ARVs, a cada ano, às principais classes de drogas usadas no tratamento do HIV-1 (Inibidor de Protease Maior, NRTI, e NNRTI) e para Qualquer Mutação e Multidrogas.

Gráfico 2. Frequência das mutações de resistência adquirida a cada ano-pacientes em uso de ARVs

Considerando como década 1 as amostras de 2002 a 2009 e década 2 as amostras de 2010 a 2015 para pacientes naive e de 2010 a 2017 para pacientes em uso de ARV, foram comparados esses resultados nas tabelas 8, 9, 10, 11 e 12 para pacientes virgens de tratamento e nas tabelas 13, 14, 15, 16 e 17 para os pacientes expostos aos ARVs.

A Tabela 8 mostra essa comparação das frequências entre décadas de Qualquer Mutação transmitida. Houve aumento estatisticamente significativo dessas mutações de 6,63% para 15,09% ($p= 0,049$).

Tabela 8 - Frequência de Qualquer Mutação¹ transmitida entre décadas (continuação)

Qualquer Mutação ¹ CPR	Década		TOTAL
	2002-2009	2010-2015	
Sem Mutação	183	45	228
	93,37	84,91	91,57

continua

Tabela 8 - Frequência de Qualquer Mutação¹ transmitida entre décadas (conclusão)

Qualquer Mutação¹ CPR	Década		TOTAL
	2002-2009	2010-2015	
Com Mutação	13 6,63	8 15,09	21 8,43
TOTAL	196 100	53 100	249 100
p = 0.049			

¹ Qualquer Mutação: Pelo menos uma classe de ARV com mutação

A Tabela 9 mostra essa comparação das frequências entre décadas das mutações transmitidas na classe de ARV IP. Não houve aumento estatisticamente significativo dessas mutações de 1,53% para 1,89%, com p = 0.855.

Tabela 9 - Frequência das mutações transmitidas entre décadas - classe de ARV IP¹

Mutações CPR IP¹	Década		TOTAL
	2002-2009	2010-2015	
Sem Mutação	193 98,47	52 98,11	245 98,39
Com Mutação	3 1,53	1 1,89	4 1,61
TOTAL	196 100	53 100	249 100
p = 0.9			

¹ IP: Inibidores da Protease Maior

A Tabela 10 mostra essa comparação das frequências entre décadas das mutações transmitidas na classe de ARVs NRTI. Não houve aumento estatisticamente significativo dessas mutações de 3,57% para 5,66 %, com p = 0.492.

Tabela 10 - Frequência das mutações transmitidas entre décadas - classe de ARV NRTI¹

Mutações CPR NRTI¹	Década		TOTAL
	2002-2009	2010-2015	
Sem Mutação	183 96,43	50 94,34	239 95,98
Com Mutação	7 3,57	3 5,66	10 4,02
TOTAL	196 100	53 100	249 100
p = 0.492			

¹ NRTI: Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos

A Tabela 11 mostra essa comparação das frequências entre décadas das mutações transmitidas na classe de ARVs NNRTI. Houve aumento, porém estatisticamente significativo dessas mutações de 3,57% para 9,43 %, com p = 0.077.

Tabela 11 - Frequência das mutações transmitidas entre décadas - classe de ARV NNRTI¹

Mutações CPR NNRTI¹	Década		TOTAL
	2002-2009	2010-2015	
Sem Mutação	189 96,43	48 90,57	237 95,18
Com Mutação	7 3,57	5 9,43	12 4,82
TOTAL	196 100	53 100	249 100
p= 0.077			

¹ NNRTI: Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos

A Tabela 12 mostra essa comparação das frequências entre décadas das mutações transmitidas para Multidroga. Não houve aumento estatisticamente significativo dessas mutações de 4,08% para 5,66 %, com p =0.620.

Tabela 12 - Frequência das mutações transmitidas entre décadas – Multidrogas¹

Mutações CPR Multidrogas ¹	Década		TOTAL
	2002-2009	2010-2015	
Sem Mutação	188 95,92	50 94,34	238 95,58
Com Mutação	8 4,08	3 5,66	11 4,42
TOTAL	196 100	53 100	249 100

p = 0.620

¹ Multidrogas: mais de uma classe de ARV com mutação

O Gráfico 3 representa essa comparação entre décadas das mutações transmitidas. Houve aumento estatisticamente significativo de Qualquer Mutação e um aumento quase significativo para a classe NNRTI. Para as classes de antirretroviral IP e NRTI e para Multidrogas não foi significativo o aumento.

Gráfico 3. Frequência das mutações de resistência transmitidas entre décadas - pacientes virgens de tratamento

A Tabela 13 mostra a comparação das frequências entre décadas de Qualquer Mutação dos pacientes em uso de ARVs. Houve diminuição, porém estatisticamente não significativa dessas mutações de 72,22% para 62,16%, com $p = 0.283$.

Tabela 13 - Frequência de Qualquer Mutação¹ em pacientes em uso de ARV entre décadas

Qualquer Mutação¹ – uso ARV	Década		TOTAL
	2002-2009	2010-2017	
Sem Mutação	20 27,78%	14 37,84%	34 31,19
Com Mutação	52 72,22%	23 62,16%	75 68,81
TOTAL	72 100	37 100	109 100
$p = 0.283$			

¹ Qualquer Mutação: Pelo menos uma classe de ARV com mutação

A Tabela 14 mostra a comparação da frequência entre décadas das mutações IP nos pacientes em uso de ARVs. Houve diminuição estatisticamente significativa dessas mutações de 40,28% para 16,22%, com $p = 0.011$.

Tabela 14 - Frequência entre décadas de mutação na classe de ARV IP¹ em pacientes em uso de ARV

Mutações IP¹ – uso ARV	Década		TOTAL
	2002-2009	2010-2017	
Sem Mutação	43 59,72	31 83,78	74 67,89
Com Mutação	29 40,28	6 16,22	35 32,11
TOTAL	72 100	37 100	109 100
$p = 0.011$			

¹ IP: Inibidores da Protease Maior

A Tabela 15 mostra a comparação entre décadas da frequência das mutações NRTI nos pacientes em uso de ARVs. Houve diminuição, porém estatisticamente não significativa dessas mutações de 61,11 % para 51,35%, com $p = 0.329$.

Tabela 15 - Frequência entre décadas de mutação na classe de ARV NRTI¹ em pacientes em uso de ARV

Mutações NRTI¹ – uso ARV	Década		TOTAL
	2002-2009	2010-2017	
Sem Mutação	28 38,89	18 48,65	46 42,20
Com Mutação	44 61,11	19 51,35	63 57,80
TOTAL	72 100	37 100	109 100
$p = 0.329$			

¹ NRTI: Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos

A Tabela 16 mostra a comparação da frequência entre décadas das mutações NNRTI nos pacientes em uso de ARVs. Houve diminuição, porém estatisticamente não significativa dessas mutações de 52,78% para 43,24%, com $p = 0.346$.

Tabela 16 - Frequência entre décadas de mutação na classe de ARV NNRTI¹ em pacientes em uso de ARV

Mutações NNRTI¹ – uso ARV	Década		TOTAL
	2002-2009	2010-2017	
Sem Mutação	34 47,22	21 56,76	55 50,46
Com Mutação	38 52,78	16 43,24	54 49,54

continua

Tabela 16 - Frequência entre décadas de mutação na classe de ARV NNRTI¹ em pacientes em uso de ARV

Mutações NNRTI¹ – uso ARV	Década		TOTAL
	2002-2009	2010-2017	
TOTAL	72 100	37 100	109 100
p= 0.346			

¹ NNRTI: Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos

A Tabela 17 mostra a comparação entre décadas da frequência das mutações Multidrogas dos pacientes em uso de ARVs. Houve diminuição, porém estatisticamente não significativa dessas mutações de 55,56% para 40,54%, com $p = 0.138$.

Tabela 17 - Frequência entre décadas de mutação para Multidrogas¹ em pacientes em uso de ARV

Multidrogas¹ – uso ARV	Década		TOTAL
	2002-2009	2010-2017	
Sem Mutação	32 44,44	22 59,46	54 49,54
Com Mutação	40 55,56	15 40,54	55 50,46
TOTAL	72 100	37 100	109 100
p = 0.138			

¹ Multidrogas: mais de uma classe de ARV com mutação

O Gráfico 4 mostra a comparação entre décadas da frequência das mutações dos pacientes em uso de ARVs. Houve diminuição, porém estatisticamente não significativa dessas mutações NRTI, NNRTI, Multidrogas e Qualquer Mutação, com exceção da classe IP, cuja diminuição foi significativa.

Gráfico 4. Frequência das mutações de resistência adquiridas entre décadas - pacientes expostos aos ARVs

As tabelas 18, 19 e 20 descrevem as mutações transmitidas, CPR de monitoramento para pacientes naïve, nas classes de antiretrovirais IP, NRTI e NNRTI, respectivamente.

Na Tabela 18 do valor absoluto de 1,6% de mutações transmitidas para a classe IP, 0,5% correspondem a mutação V82A e 0,3% de cada mutação L90M, I84V, I50L e N88S.

Tabela 18 - Mutações CRP na classe IP¹

MUTAÇÕES CPR CLASSE IP¹	
TOTAL: 6 mutações	
V82A	0,5%
L90M	0,3%
I84V	0,3%

continua

Tabela 18 - Mutações CRP na classe IP¹

MUTAÇÕES CPR CLASSE IP¹	
TOTAL: 6 mutações	
I50L	0,3%
N88S	0,3%

¹ IP: Inibidores da Protease Maior

Na Tabela 19, dos 4% de mutações transmitidas da classe NRTI, 1,1% foram da mutação M184V, 0,6% de cada mutação M41L, D67N, V75M e 0,3% de cada mutação M184I, L210W, T215Y e T69D.

Tabela 19 - Mutações CRP na classe NRTI¹

MUTAÇÕES CPR CLASSE NRTI¹	
TOTAL: 14 mutações	
M184I	0,3%
M41L	0,6%
M184V	1,1%
L210W	0,3%
T215Y	0,3%
D67N	0,6%
T69D	0,3%
V75M	0,6%

¹ NRTI: Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos

Na Tabela 20, dos 4,8% de mutações transmitidas, 3,5% foram de mutações K103N, 0,6% da mutação P225H e 0,3% de cada mutação K103S e Y181C.

Tabela 20 - Mutações CRP na classe NNRTI¹

MUTAÇÕES CPR CLASSE NNRTI¹	
TOTAL: 15 mutações	
K103N	3,5%
K103S	0,3%
P225H	0,6%
Y181C	0,3%

¹ NNRTI: Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos

As tabelas 21, 22 e 23 descrevem as mutações de resistência a drogas adquiridas das classes de antirretrovirais IP, NRTI e NNRTI nos pacientes em uso das medicações antiretrovirais.

A Tabela 21 é dessas mutações adquiridas para os IP, em que 11,34% dizem respeito à mutação L90M; 10,30% a M46L; 8,24% a I54V; 7,21% a V82A e N88D; 5,15% a M46I, D30N e M36I; 4,12% a A71V e L10I; 3,09% a A71T e I84V; 2,06% a V32I, L76V, K20R, I54L, I50L, G73S e V82F; 1,03% a K20I, G73T, V82T, L24I, L33F, N88G, V11I, L24F, I54A, V82A e N88S.

Tabela 21 - Mutações dos pacientes em uso das medicações ARV na classe IP¹ (continuação)

MUTAÇÕES IP¹ - TOTAL: 97(100%)	
L90M	11(11,34%)
M46L	10(10,30%)
I54V	8(8,24)
V82A	7(7,21)
N88D	7(7,21)
M46I	5(5,15)
D30N	5(5,15)
M36I	5(5,15)
A71V	4(4,12)
L10I	4(4,12)

continua

Tabela 21 - Mutações dos pacientes em uso das medicações ARV na classe IP1 (conclusão)

MUTAÇÕES IP¹ - TOTAL: 97(100%)	
A71T	3(3,09)
I84V	3(3,09)
V32I	2(2,06)
L76V	2(2,06)
K20R	2(2,06)
I54L	2(2,06)
I50L	2(2,06)
G73S	2(2,06)
V82F	2(2,06)
K20I	1(1,03)
G73T	1(1,03)
V82T	1(1,03)
L24I	1(1,03)
L33F	1(1,03)
N88G	1(1,03)
V11I	1(1,03)
L24F	1(1,03)
I54A	1(1,03)
V82A	1(1,03)
N88S	1(1,03)

¹ IP: Inibidores da Protease Maior

A Tabela 22 é de mutações adquiridas para os NRTI, em que 21,53% são de mutações M184V; 11% de mutações D67N; 10,04% de mutações M41L; 8,13% de T215Y; 6,22% de L210W; 5,74% de K70R; 4,78% de K219Q; 4,30% de T215F e V118I; 2,84% de T69D; 2,39% de K219E, T69N e L74V; 1,91% de L74I e E44D; 1,43% de K65R; 0,95% de F116Y, T215D, D67G e K219R; 0,47% de K219N, Q151M, V75I, K70G, M184I, K70S, K70T, T69DN, K70EQ e K70E.

Tabela 22 - Mutações dos pacientes em uso das medicações ARV na classe NRTI¹ (continuação)

MUTAÇÕES NRTI¹ - TOTAL: 209(100%)	
M184V	45(21,53)

continua

Tabela 22 - Mutações dos pacientes em uso das medicações ARV na classe NRTI¹ (conclusão)

MUTAÇÕES NRTI¹ - TOTAL: 209(100%)	
D67N	23(11)
M41L	21(10,04)
T215Y	17(8,13)
L210W	13(6,22)
K70R	12(5,74)
K219Q	10(4,78)
T215F	9(4,30)
V118I	9(4,30)
T69D	6(2,84)
K219E	5(2,39)
T69N	5(2,39)
L74V	5(2,39)
L74I	4(1,91)
E44D	4(1,91)
K65R	3(1,43)
F116Y	2(0,95)
T215D	2(0,95)
D67G	2(0,95)
K219R	2(0,95)
K219N	1(0,47)
Q151M	1(0,47)
V75I	1(0,47)
K70G	1(0,47)
M184I	1(0,47)
K70S	1(0,47)
K70T	1(0,47)
T69DN	1(0,47)
K70EQ	1(0,47)
K70E	1(0,47)

¹ NRTI: Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos

A Tabela 23 é de mutações adquiridas para os NNRTI, em que 20,38% são da mutação K103N; 8,73% de G190A; 7,76% de A98G; 6,79% de K101E e V108I; 4,85% de L100I, Y181C e Y188L; 3,88% de P255H; 3,91% de V179D, E138A, G190S, K103R, M230L, V106I; 2,91% de H221Y; 0,97% de Y181I, G190AS, K103RS, V106M, V90I, K101H, K101Q, K238N, K101E, Y181V, F227L, K101P, E138Q, K238T, K103NRS e V106IM.

Tabela 23 - Mutações dos pacientes em uso das medicações ARV na classe NNRTI¹

MUTAÇÕES NNRTI¹ - TOTAL:103(100%)	
K103N	21(20,38)
G190A	9(8,73)
A98G	8(7,76)
K101E	7(6,79)
V108I	7(6,79)
L100I	5(4,85)
Y181C	5(4,85)
Y188L	5(4,85)
P225H	4(3,88)
V179D	3(2,91)
E138A	3(2,91)
G190S	2(2,91)
K103R	2(2,91)
M230L	2(2,91)
V106I	2(2,91)
H221Y	2(2,91)
Y181I	1(0,97)
G190AS	1(0,97)
K103RS	1(0,97)
V106M	1(0,97)
V90I	1(0,97)
K101H	1(0,97)
K101Q	1(0,97)
K238N	1(0,97)
K101E	1(0,97)
Y181V	1(0,97)
F227L	1(0,97)
K101P	1(0,97)
E138Q	1(0,97)
K238T	1(0,97)
K103NRS	1(0,97)
V106IM	1(0,97)

¹ NNRTI: Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos

6 DISCUSSÃO

Apesar de haverem ainda poucos estudos sobre frequência e fatores de risco associados às DRMs no Brasil e no mundo, sabe-se, no geral, que houve aumento ou taxas estáveis de resistência aos ARVs, apesar de alguns estudos terem demonstrado taxas menores de resistência, porém associadas a pacientes que não fizeram uso de regimes não baseados em NNRTI (40-43, 52) . Atualmente, OMS disponibilizou um relatório em 20 de julho de 2017, alertando o mundo sobre essa crescente tendência de aumento de resistência do vírus HIV às drogas ARVs disponíveis. Segundo a OMS, o crescimento dessas taxas, mesmo que ainda lento, poderia minar o progresso internacional no tratamento e prevenção da doença (13).

No Brasil, a maioria dos estudos, inclusive a OMS, revelou uma prevalência moderada de DRMs transmitidas, tipicamente variando de 5% a 10% em indivíduos sem tratamento (13, 53). Este estudo apresentou uma prevalência de resistência transmitida aos ARVs de 8,4% em pacientes virgens de tratamento. Esses resultados estão dentro do esperado encontrado no Brasil e próximos aos encontrados nessa mesma coorte, por Gonzalez et al. (2007), em que 6,5% dos pacientes tinham produzido resistência transmitida às drogas antirretrovirais (38) e, em outro estudo, na mesma cidade, cuja prevalência de resistência transmitida foi de 6.3% (39).

Devido ao número de casos ser muito reduzido, em alguns anos da análise, tanto para pacientes em uso de ARV como para virgens de tratamento, optamos por uma comparação dessas mutações entre as duas décadas vigentes deste estudo. Nessa comparação observamos que, para o grupo de pacientes virgens de tratamento, houve aumento estatisticamente significativo de Qualquer Mutação CPR, transmitida, da primeira para a segunda década da análise e que esse

aumento aconteceu principalmente graças à classe NNRTI. Para o grupo dos pacientes em uso das medicações ARVs houve uma pequena diminuição, não significativa, de Qualquer Mutação adquirida, da primeira para a segunda década; porém, somente para a classe IP, isoladamente, foi significativa essa diminuição. Essa pequena diminuição pode ser explicada devido ao avanço na qualidade das medicações ARVs em uso, o que ajudou, um pouco, a não avançar no aumento dessa resistência adquirida. Na classe IP, teve uma diminuição significativa, que pode se explicar pela maior potência e barreira genética, como uso do darunavir nos últimos dez anos (37); As mutações prevalentes para essa classe foram a L90M, M46L, I54V, V82A e N88D.

Para a resistência transmitida, a classe de antirretrovirais NNRTI teve mais mutações de resistência com relação às demais, como já tem sido relatado em vários estudos, concernente à preocupação com esse aumento, em países em que a terapia antirretroviral foi introduzida recentemente (54, 55). A própria OMS disponibilizou em seu relatório, de 20 de julho de 2017, um alerta para o mundo sobre o crescente aumento de mais de 10%, em vários países, e passou a recomendar que os países considerassem urgentemente o uso de um regime de primeira linha não contendo NNRTI (13). Em contraste com esse aumento para a classe NNRTI, as taxas de prevalência das mutações transmitidas, no geral, diminuíram um pouco em comparação com a década de 1990, tendendo para a estabilidade (56).

Em relação a essa classe de antirretrovirais, os dois NNRTI disponibilizados no Brasil são o efavirenz (EFZ) e a nevirapina (NVP). Quanto à escolha dessas medicações, o EFZ sempre foi preferencial à NVP, exceto em gestantes. Sabendo disso, esse aumento é óbvio devido, principalmente, ao antirretroviral efavirenz, pelo menor custo, adesão à medicação e que por esses motivos passou a ser a escolha mais coerente de ARV nos últimos anos (37).

Também, não podemos deixar de destacar que as mutações transmitidas responsáveis por esse aumento na classe de antirretrovirais NNRTI foram a

K103N (3,5%), a P225H (0,6%) e a K103S e Y181C, ambas com 0,3% cada. Todas conferem resistência aos fármacos de primeira geração da classe de antirretrovirais NNRTI, reduzindo a suscetibilidade a NVP e EFV (12, 51).

Existem limitações que precisam ser destacadas neste trabalho. Primeiro, essas variações de prevalência existentes entre os estudos existentes podem refletir diferenças metodológicas nos procedimentos de genotipagem e também estão relacionadas à região geográfica e às classes de ARVs utilizados na população estudada. Em segundo lugar, o estudo usou amostra de conveniência de uma única coorte de São Paulo; portanto, os resultados podem não refletir a realidade de outras populações de pessoas HIV no Brasil. Também, os resultados das genotipagens foram, primeiramente, transcritas para uma planilha pelo técnico que realizou o exame e por esse motivo podem existir vieses, como por exemplo, de erro de digitação. Em contrapartida, houve uma re-verificação por outro técnico.

Com relação às DRMs, o uso generalizado da terapia antirretroviral e o aumento da sobrevivência das pessoas que a utilizam, favorece a formação e transmissão de cepas de HIV resistentes. Por esse motivo, a vigilância da DRM é necessária para avaliar o surgimento e a disseminação de cepas resistentes aos fármacos, a fim de informar as diretrizes de tratamento anti-HIV. A genotipagem é de extrema importância para alcançar as metas de tratamento e mostrou-se rentável no contexto brasileiro (36).

Portanto, devemos observar com cautela as mutações de resistência a drogas que podem prejudicar o tratamento do paciente HIV, prevenindo, dessa forma, a ocorrência de resistência (3), uma vez que a terapia antirretroviral continua sendo a única forma de tratamento da doença, até o momento (24). Segundo o Relatório de 2018 sobre o Plano de Ação para a Prevenção e Controle do HIV e de Infecções Sexualmente Transmissíveis 2016-2021, da OMS, “a vigilância da resistência aos medicamentos continuará a desempenhar um papel fundamental no monitoramento da eficácia contínua dos

medicamentos atualmente disponíveis e futuros, além de informar mudanças nas políticas de tratamento da saúde pública”. Contudo, novos estudos precisam ser conduzidos no Brasil para monitoramento da prevalência de mutações (38).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- 1- A prevalência de DRMs transmitidas nos pacientes em pré-tratamento antirretroviral foi de 21 (8,4%) das 249 genotipagens avaliadas em pacientes naïve.
- 2- Dessas mutações transmitidas de monitoramento, do valor absoluto de 1,6% de mutações para a classe IP, 0,5% correspondem a mutação V82A e 0,3% de cada mutação L90M, I84V, I50L e N88S. Dos 4% de mutações da classe NRTI, 1,1% foram da mutação M184V, 0,6% de cada mutação M41L, D67N, V75M e 0,3% de cada mutação M184I, L210W, T215Y e T69D. Para os NNRT, dos 4,8% de mutações, 3,5% foram de mutações K103N, 0,6% da mutação P225H e 0,3% de cada mutação K103S e Y181C.
- 3- A prevalência de DRMs adquiridas foi de 75 (68,8%), das 109 genotipagens avaliadas dos pacientes que faziam uso de medicações antirretrovirais.
- 4- As mutações adquiridas mais prevalentes foram: Para os IP, 11,34% dizem respeito à mutação L90M; 10,30% a M46L; 8,24% a I54V e 7,21% a V82A e N88D. Para os NRTI, 21,53% foram de mutações M184V; 11% de mutações D67N; 10,04% de mutações M41L; 8,13% de T215Y e 6,22% de L210W. Para os NNRTI, 20,38% são da mutação K103N; 8,73% de G190A; 7,76% de A98G e 6,79% de K101E e V108I.
- 5- Na comparação das mutações entre as décadas vigentes do estudo, para os pacientes virgens de tratamento ARV, houve aumento estatisticamente significativo de Qualquer Mutação transmitida, da primeira para a segunda década, principalmente graças a classe NNRTI. Já para o grupo dos pacientes em uso das medicações ARVs, houve uma pequena diminuição, não significativa, de Qualquer Mutação da primeira para a

segunda década, contudo, somente da classe IP, isoladamente, que essa diminuição foi significativa.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ragonnet-Cronin M, Lee BE, Plitt SS, Zahariadis G, Merks H, Sandstrom PA, et al. Baseline clinical HIV genotypes are a valid measure of transmitted drug resistance within the treatment-naïve population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(5):443-7.
2. R Chris Rathbun P, BCPS, AQ-ID, AAHIVP. Antiretroviral Therapy for HIV Infection. 2016 Report No.
3. Han X, Zhang M, Dai D, Wang Y, Zhang Z, Liu J, et al. Genotypic resistance mutations to antiretroviral drugs in treatment-naïve HIV/AIDS patients living in Liaoning Province, China: baseline prevalence and subtype-specific difference. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23(3):357-64.
4. TenoRes Study G. Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016.
5. Fogel JM, Hudelson SE, Ou SS, Hart S, Wallis C, Morgado MG, et al. HIV drug resistance in adults failing early antiretroviral treatment: results from the HIV Prevention Trials Network 052 trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016.
6. UNAIDS. Relatório HIV/Aids Unaids 2016. 2016.
7. UNAIDS. Relatório HIV/Aids Unaids 2017. 2017.
8. Saúde Md. Boletim Epidemiológico - Aids e DST 2018. In: Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST AeHV, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
9. Saúde Md, Saúde SdVe, Departamento de Vigilância PeCdl, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. INDICADORES E DADOS BÁSICOS DO HIV/AIDS NOS MUNICÍPIOS BRASILEIROS. 2017/2018.
10. Riemenschneider M, Heider D. Current Approaches in Computational Drug Resistance Prediction in HIV. *Curr HIV Res*. 2016.
11. Saúde Md. Boletim Epidemiológico - Aids e DST 2015. In: Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST AeHV, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
12. Coelho LPO ME NR, de Moraes MJ, Jamal LF, Madruga JVR, Tancredi MV, de Leão ACQ, de Faria Romero Soldi G, de Macedo Brígido LF; MIHR workgroup. Prevalence of HIV-1 transmitted drug resistance and viral suppression among recently diagnosed adults in São Paulo, Brazil. *Arch Virol*. 2019:699-706.
13. World Health Organization USCfDCaP, The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. HIV drug resistance report 2017. July 2017.
14. ORGANIZATION WH. GLOBAL ACTION PLAN ON HIV DRUG RESISTANCE 2017-2021. 2017.
15. Gupta RK, Wainberg MA, Brun-Vezinet F, Gatell JM, Albert J, Sonnerborg A, et al. Oral antiretroviral drugs as public health tools for HIV prevention: global implications for adherence, drug resistance, and the success of HIV treatment programs. *J Infect Dis*. 2013;207 Suppl 2:S101-6.
16. Kozal MJ. Drug-resistant human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15 Suppl 1:69-73.
17. Godfrey C TM, Crawford KW, Jean-Phillippe P, Pillay D, Persaud D, et al. Global HIV Antiretroviral Drug Resistance: A Perspective and Report of a National Institute of Allergy and Infectious Diseases Consultation. *J Infect Dis*. 2017.
18. Menendez-Arias L. Molecular basis of human immunodeficiency virus drug resistance: an update. *Antiviral Res*. 2010;85(1):210-31.

19. Menendez-Arias L. Molecular basis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance: overview and recent developments. *Antiviral Res.* 2013;98(1):93-120.
20. Clavel F. HIV drug resistance. *N Engl J Med.* 2004;350:1023-32.
21. Daar EaR, DD. Confronting the emergence of drug-resistant HIV type 1: impact of antiretroviral therapy on individual and population resistance. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21:343-57.
22. Coffin J. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995;267:483-9.
23. Perelson A, Neumann, AU, Markowitz, M, Leonard, JM, and Ho, DD. . HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science.* 1996;271:1582-6.
24. Weber IT. Can we design drugs for HIV/AIDS that are less susceptible to resistance? *Future Med Chem.* 2015;7(17):2301-4.
25. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemee V, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature medicine.* 2009;15(8):871-2.
26. Sosin DV, Tchurikov NA. [Molecular Mechanisms of HIV-1 Genetic Diversity]. *Mol Biol (Mosk).* 2017;51(4):547-60.
27. Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, Carr JK, Foley B, Funkhouser RK, et al. HIV-1 nomenclature proposal. *Science.* 2000;288(5463):55-6.
28. Amaral AG, Oliveira IB, Carneiro DC, Alcantara LC, Monteiro-Cunha JP. An overview of the molecular and epidemiological features of HIV-1 infection in two major cities of Bahia state, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2017;112(6):411-8.
29. Wang Z, Zhang M, Zhang R, Liu L, Shen Y, Wang J, et al. Diversity of HIV-1 genotypes and high prevalence of pretreatment drug resistance in newly diagnosed HIV-infected patients in Shanghai, China. *BMC infectious diseases.* 2019;19(1):313.
30. Panichsillapakit T, Smith DM, Wertheim JO, Richman DD, Little SJ, Mehta SR. Prevalence of Transmitted HIV Drug Resistance Among Recently Infected Persons in San Diego, CA 1996-2013. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(2):228-36.
31. Sabino T. CEATH como um instrumento para avaliação de adesão. *Congresso Brasileiro de Infectologia* 2015.
32. Remor E, Milner-Moskovics J, Preussler G. [Brazilian adaptation of the Assessment of Adherence to Antiretroviral Therapy Questionnaire]. *Rev Saude Publica.* 2007;41(5):685-94.
33. Remor E. Systematic review of the psychometric properties of the questionnaire to evaluate the adherence to HIV therapy (CEAT-VIH). *Patient.* 2013;6(2):61-73.
34. Boyd MA, Moore CL, Molina JM, Wood R, Madero JS, Wolff M, et al. Baseline HIV-1 resistance, virological outcomes, and emergent resistance in the SECOND-LINE trial: an exploratory analysis. *Lancet HIV.* 2015;2(2):e42-51.
35. Andreatta K, Kulkarni R, Abram ME, Nguyen T, Cao H, Miller MD, et al. Baseline antiretroviral resistance mutations and treatment-emergent resistance in HIV-1 RNA-suppressed patients switching to EVG/COBI/FTC/TDF or continuing on their PI-, NNRTI-, or RAL-based regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68(5):519-26.
36. Ferreira ACG CL, Grinsztejn E, Jesus CS, Guimaraes ML, Veloso VG. Transmitted drug resistance in patients with acute/recent HIV infection in Brazil. *Braz J Infect* 2017;21(4):396-401.
37. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância PeCdIST dHAedHV. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes 2018.
38. Gonzalez CR, Alcalde R, Nishiya A, Barreto CC, Silva FE, de Almeida A, et al. Drug resistance among chronic HIV-1-infected patients naive for use of anti-retroviral therapy in Sao Paulo city. *Virus Res.* 2007;129(2):87-90.
39. Barreto CC, Nishiya A, Araujo LV, Ferreira JE, Busch MP, Sabino EC. Trends in antiretroviral drug resistance and clade distributions among HIV-1--infected blood donors in Sao Paulo, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41(3):338-41.
40. Wittkop L GH, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de, Luca A KC, Obel N, von Wyl V, Masquelier B, Stephan, C TC, Antinori A, García F, Judd A, Porter K, Thiébaut, R CH, van Sighem

Al, Colin C, Kjaer J, Lundgren JD,, Paredes R PA, Clotet B, Phillips A, Pillay D, Chêne G,, group E-Cs. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:363–71.

41. Margot NA WP, Kulkarni R, White K, Porter D, Abram ME,, Callebaut C MM. Commonly transmitted HIV-1 drug resistance mutations in reverse transcriptase and protease in antiretroviral treatment-naïve patients and response to regimens containing tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide. *J Infect Dis.* 2017;215:920–7.

42. Zu Knyphausen F SR, Kücherer C, Jansen K, Somogyi, S DS, Jessen H, Schürmann D, Hamouda O, Meixenberger, K BB. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One.* 2014:e95956.

43. Clutter DS FW, Rhee SY, Hurley LB, Klein DB, Ioannidis, JP SM, Shafer RW. Response to therapy in antiretroviral therapy-naïve patients with isolated nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated transmitted drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72:171–6.

44. Baxter JD, Dunn D, White E, Sharma S, Geretti AM, Kozal MJ, et al. Global HIV-1 transmitted drug resistance in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med.* 2015;16 Suppl 1:77-87.

45. Peter T ED, Kim AA, Boeras D, Messele T, Roberts T, et al. Early antiretroviral therapy initiation: access and equity of viral load testing for HIV treatment monitoring. *The Lancet Infectious diseases.* 2017;17(1):e26-e9.

46. Peter T, Ellenberger D, Kim AA, Boeras D, Messele T, Roberts T, et al. Early antiretroviral therapy initiation: access and equity of viral load testing for HIV treatment monitoring. *The Lancet Infectious diseases.* 2017;17(1):e26-e9.

47. Dimitrov DT BM, Hallett TB, et al. How much do we know about drug resistance due to PrEP use? Analysis of experts' opinion and its influence on the projected public health impact. *PLoS One.* 2016;11:e0158620.

48. Dobromir T. Dimitrov, 2,* Marie-Claude Boily,3 Timothy B. Hallett,3 Jan Albert,4,5 Charles Boucher,6 John W. Mellors,7 Deenan Pillay,8 and David A. M. C. van de Vijver. How Much Do We Know about Drug Resistance Due to PrEP Use? Analysis of Experts' Opinion and Its Influence on the Projected Public Health Impact. *PLoS ONE.* 2016.

49. Jorge Casseb¹ LAF, Alberto J.S. Duarte¹ and ADEE3002 Group*. Is it possible to control HIV infection in a middle-income country through a multidisciplinary approach? . *AIDS Research and Human Retroviruses.* 2017.

50. Toledo PV, Carvalho DS, Romagnoli L, Marcinko G, Cunha CA, Souza MN, et al. HIV-1 genotypic resistance profile of patients failing antiretroviral therapy in Parana, Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases.* 2010;14(4):360-71.

51. HIV Drug Resistance Database [Internet]. Available from: <http://hivdb.stanford.edu/>.

52. DST SMBE-Ae. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST AeHV. Ministério da Saúde. 2015:Brasília.

53. Pessoa R SS. High prevalence of HIV-1 transmitted drug-resistance mutations from proviral DNA massively parallel sequencing data of therapy-naïve chronically infected Brazilian blood donors. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185559.

54. UNAIDS. Global AIDS Monitoring 2018- Indicators for monitoring the 2016 United Nations Political Declaration on Ending AIDS. 2017.

55. Günthard HF CV, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Wensing, AM JD, Richman DD. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 recommendations of the international antiviral society-USA Panel. *Clin Infect Dis.* 2018.

56. Ashley O NB, Anders S, de Carmen M, Matthew P, Robert, Z M-LC, Maria P, Anne MBK, John G, Dimitrios P,, Kholoud P FCCiE. Temporal trends of transmitted HIV drug resistance in a multinational seroconversion cohort. *AIDS*. 2018;32:161–9.

ANEXO A

1. MODELO - LAUDO DE GENOTIPAGEM DO HIV-1

(Resistência aos antirretrovirais-ARV)

ALGORITMO DA UNIVERSIDADE DE STANFORD ([HTTP://HIVDB.STANFORD.EDU/](http://HIVDB.STANFORD.EDU/))

PACIENTE: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (EP616)

Médico Solicitante: xxxxxxxx

Data da entrada da amostra: 15/02/2012

Data do laudo: 18/05/2012

Interpretação de Resistência a Droga: Protease

Mutações maiores de resistência a IP: Não

Mutações menores de resistência a IP: Não

Outras Mutações: T12A, I15V, G16E, K20R, E35D, N37D, R57K, L63H, I64V, I72V

Inibidores de Protease

Atazanavir/r (ATV/r):	Sensível	Lopinavir/r (LPV/r):	Sensível
Darunavir/r (DRV/r):	Sensível	Nelfinavir (NFV)	Sensível
Fosamprenavir/r (FPV/r):	Sensível	Saquinavir/r (SQV/r):	Sensível
Indinavir/r (IDV/r):	Sensível	Tipranavir/r (TPV/r)	Sensível

Interpretação de Resistência a Droga: Transcriptase Reversa

Mutações de Resistência NRTI: M184V

Mutações de Resistência aos NNRTI: K103N, P225H, K238T

Outras Mutações: K20KR, D123E, I135T, S162C, P176Q, I178M, G196E, T200A, E203D, E248EK

Nucleosídeo RTI		Não-Nucleosídeo RTI	
Lamivudine (3TC):	Alta resistência	Efavirenz (EFV):	Alta resistência
Abacavir (ABC):	Potencial Baixa Resistência	Etravirine (ETR):	Sensível
Zidovudine (AZT):	Sensível	Nevirapine (NVP):	Alta resistência
Stavudine (D4T):	SENSÍVEL	Rilpivirine (RPV):	Sensível
Didanosine (DDI):	Sensível		
Emtricitabine (FTC):	Alta resistência		
Tenofovir (TDF):	Sensível		

Algoritmos para análise de resistência a antirretrovirais foram desenvolvidos e são amplamente utilizados para análise do HIV-1; dentre eles podemos citar o REGA (algoritmo Belga), o ANRS (algoritmo Francês) e o algoritmo da Universidade de Stanford. No endereço <http://hivdb.stanford.edu/> é possível obter um resultado comparativo de um fragmento a partir desses 3 algoritmos. É importante salientar que o teste de genotipagem pode apresentar resultados discordantes quando a análise de uma mesma cepa viral é realizada em *softwares* desenvolvidos a partir de algoritmos distintos.

Neste caso, em particular, estaremos utilizando o algoritmo de Stanford para o exame de genotipagem.

Resultado Carga Viral: XxxxXx cópias/mL (log: 4,23)

Resultado CD4: XxXcél/μL

ANEXO B

Algoritmo da Universidade de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu/>)

Major HIV-1 Drug Resistance Mutations

Updated Oct 24, 2018

Updated summary from the HIV Drug Resistance Database. This document can be downloaded from the hivdb.stanford.edu home page.

**Stanford
HIVDB**

Major Nucleoside RT Inhibitor (NRTI) Resistance Mutations													
	Non-TAMs					TAMs					MDR		
	184	65	70	74	115	41	67	70	210	215	219	69	151
Cons	M	K	K	L	Y	M	D	K	L	T	K	T	Q
3TC	VI	R										Ins	M
FTC	VI	R										Ins	M
ABC	VI	R	E	VI	E	L			W	FY		Ins	M
TDF	***	R	E		F	L		R	W	FY		Ins	M
ZDV	***	***	*	*		L	N	R	W	FY	QE	Ins	M

Bold underline: High-level reduced susceptibility or virological response. **Bold:** Reduced susceptibility or virological response. Plain text: Reduced susceptibility in combination with other NRTI-resistance mutations. Asterisk: Increased susceptibility.

TAMs: Thymidine analog mutations. Selected by AZT and d4T and facilitate primer unblocking. Non-TAMs prevent NRTI incorporation.

MDR: Multidrug resistance mutations. T69 insertions occur with TAMs. Q151M occurs with non-TAMs and the accessory mutations A62V, V75I, F77L, and F116Y.

M184VI: The most common NRTI-resistance mutations. Although they cause high-level in vitro resistance to 3TC/FTC, they are not contraindications to 3TC/FTC because they increase TDF and AZT susceptibility and decrease viral replication fitness.

Additional mutations: K65N similar but weaker than K65R. K70GQNT similar to K70E. T69D and V75MT reduce susceptibility to d4T and ddI, which are not shown because they are no longer recommended for HIV treatment. T215SCDENALN (T215 revertants) emerge from T215YF in the absence of NRTIs. E40F, E44DA, D67GE, V118I, and K219NR are accessory TAMs. D67, T69, K70 deletions have not been well studied. They usually occur in combination with K65R and/or Q151M.

References: hivdb.stanford.edu/s/nrtinotes

Major Non-Nucleoside RT Inhibitor (NNRTI) Resistance Mutations

	100	101	103	106	181	188	190	230
Cons	L	K	K	V	Y	Y	G	M
DOR	I	EP		AM	CIV	LCH	SE	L
EFV	I	EP	NS	AM	CIV	LCH	ASEQ	L
ETR	I	EP			CIV	L	ASEQ	L
RPV	I	EP			CIV	L	ASEQ	L
NVP	I	EP	NS	AM	CIV	LCH	ASEQ	L

Bold underline: High-level reduced susceptibility or virological response. **Bold:** Reduced susceptibility or virological response. Plain text: Reduced susceptibility in combination with other NNRTI-resistance mutations.

Abbreviations: Doravirine (DOR), efavirenz (EFV), etravirine (ETR), rilpivirine (RPV), nevirapine (NVP).

Additional Mutations: A98G (DOR, EFV, ETR, NVP, RPV); E138GQKR are nonpolymorphic mutations associated with intermediate/high-level RPV resistance. E138A is a polymorphic mutation associated with low-level RPV resistance. P225H (DOR, EFV); F227C is associated with high-level DOR resistance and intermediate resistance to the remaining NNRTIs; F227L (DOR, NVP), L234I (DOR), Y318F (DOR, NVP).

Synergistic combinations: V179D+K103R reduce NVP and EFV susceptibility >10-fold. Y181C+V179F cause high-level ETR and RPV resistance.

ETR genotypic susceptibility score (package insert): Y181IV (3.0); L100I, K101P, Y181C, M230L (2.5); V90I, E138A, V179F, G190S (1.5); A98G, K101EH, V106I, V179DT, G190A (1.0); <2.5 susceptible; 2.5 to 3.0 intermediate; >3.0 high-level. V90I, A98G, V106I, E138A, V179DT, G190A/S have little effect on ETR susceptibility alone.

References: hivdb.stanford.edu/s/nnrtinotes

STANFORD HIV DRUG RESISTANCE DATABASE
Major HIV-1 Drug Resistance Mutations
hivdb.stanford.edu
Ativar d

Major Integrase Inhibitor (INSTI) Resistance Mutations												
	66	92	118	138	140	143	147	148	155	263		
Cons	T	E	G	E	G	Y	S	Q	N	R		
BIC	K	Q	R	KAT	SAC			HRK	H	K		
DTG	K	Q	R	KAT	SAC			HRK	H	K		
EVG	AIK	Q	R	KAT	SAC		G	HRK	H	K		
RAL	AIK	Q	R	KAT	SAC	RC		HRK	H	K		

Bold underline: High-level reduced susceptibility or virological response. **Bold:** Low-level reduced susceptibility or reduced susceptibility or virological response. Plain text: Reduced susceptibility in combination with other INSTI-resistance mutations.

Abbreviations: Bictegravir (BIC), dolutegravir (DTG), elvitegravir (EVG), raltegravir (RAL).

Additional mutations: L74MI, T97A, V151I, E157Q, G163KR are common polymorphic accessory DRMs. H51Y, F121Y, S153YF, S230R are additional nonpolymorphic mutations associated with reduced susceptibility to one or more INSTIs. E92GV, Y143HKSGA, P145S, Q146P, Q148N, V151AL, and N155ST are rare nonpolymorphic IN mutations that reduce RAL and/or EVG susceptibility. Mutations outside of IN in the polypurine tract have been reported to reduce INSTI susceptibility in two persons.

References: hivdb.stanford.edu/s/institnotes

Major Protease Inhibitor (PI) Resistance Mutations												
	32	46	47	48	50	54	76	82	84	88	90	
Cons	V	M	I	G	I	I	L	V	I	N	L	
ATV/r	I	IL	V	VM	L	VTALM		ATFS	V	S	M	
DRV/r	I		VA		V	LM	V	F	V			
LPV/r	I	IL	VA	VM	V	VTALM	V	AFTS	V		M	

Bold underline: High-level reduced susceptibility or virological response. **Bold:** Reduced susceptibility or virological response. Plain text: Reduced susceptibility in combination with other PI-resistance mutations.

Abbreviations: atazanavir (ATV), darunavir (DRV), lopinavir (LPV), 'r' (ritonavir).

Additional mutations: L10F, V11I, K20TV, L23I, L33F, K43T, F53L, Q58E, A71IL, G73STCA, T74P, N83D, and L89V are common nonpolymorphic accessory resistance mutations. L10F, V11IL, L33F, T74P, and L89V are accessory resistance mutations associated with reduced DRV/r susceptibility. D30N and N88D are nonpolymorphic resistance mutations selected by NFV. L10RY, V11L, L24F, M46V, G48ASTLQ, F53Y, I54S, V82CM, I84AC, N88TG are rare nonpolymorphic variants.

Hypersusceptibility: I50L (each PI except ATV); L76V (ATV).

References: hivdb.stanford.edu/s/pinotes

HIV-1 RT and Protease Mutations for Drug-Resistance Surveillance*					
NRTIs		NNRTIs		PIs	
M41	L	L100	I	L23	I
K65	R	K101	E,P	L24	I
D67	N,G,E	K103	N,S	D30	N
T69	D,Ins	V106	M,A	V32	I
K70	R,E	V179	F	M46	I,L
L74	V,I	Y181	C,J,V	I47	V,A
V75	M,T,A,S	Y188	L,H,C	G48	V,M
F77	L	G190	A,S,E	I50	V,L
Y115	F	P225	H	F53	F,Y
F116	Y	M230	L	I54	V,L,M,A,T,S
Q151	M			G73	S,T,C,A
M184	V,I			L76	V
L210	W			V82	A,T,F,S,C,M,L
T215	Y,F,I,S,C,D,Y,E			N83	D
K219	Q,E,N,R			I84	V,A,C
				I85	V
				N88	D,S
				L90	M

*Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, et al. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update, PLoS One 2009;4:e4724.

Reference: hivdb.stanford.edu/s/who

ANEXO C

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Prevalência da mutação de resistência a drogas (DRM) antirretrovirais em pacientes HIV de uma coorte aberta na cidade de São Paulo, Brasil.		
Pesquisador: jorge simão do rosário casseb		
Área Temática:		
Versão: 1		
CAAE: 56109516.7.0000.0068		
Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 1.713.012		
Apresentação do Projeto:		
Este é um projeto retrospectivo, voltado para o gene da resistência a drogas antiretrovirais, em pacientes recebendo tratamento pela infecção por HIV		
Objetivo da Pesquisa:		
A identificação da mutação servirá de orientação para futuros protocolos de manejo desta população		
Avaliação dos Riscos e Benefícios:		
Não há riscos - estudo retrospectivo		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:		
O projeto é atual e de qualidade, podendo trazer importantes contribuições científicas e práticas.		
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:		
Dispensa-se o TCLE		
Recomendações:		
Não há		
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:		
Não há pendências.		
Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010 UF: SP Município: SAO PAULO Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.713.012

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_705298.pdf	13/05/2016 23:28:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestrado.pdf	13/05/2016 23:27:20	Ericka Constantinov Oliveira	Aceito
Outros	cadastro_da_pesquisa_CAPPesq.pdf	13/05/2016 19:52:02	Ericka Constantinov Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rostoassinada.pdf	13/05/2016 19:31:22	Ericka Constantinov Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 05 de Setembro de 2016

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO D

Stanford University

HIV DRUG RESISTANCE DATABASE*A curated public database to represent, store and analyze HIV drug resistance data.***THE WORLD HEALTH ORGANIZATION 2009 LIST OF MUTATIONS**

For Surveillance of Transmitted Drug Resistant HIV Strains

NRTI		NNRTI		PI	
M41	L	L100	I	L23	I
K65	R	K101	E, P	L24	I
D67	N, G, E	K103	N, S	D30	N
T69	D, Ins	V106	M, A	V32	I
K70	R, E	V179	F	M46	I, L
L74	V, I	Y181	C, I, V	I47	V, A
V75	M, T, A, S	Y188	L, H, C	G48	V, M
F77	L	G190	A, S, E	I50	V, L
Y115	F	P225	H	F53	L, Y
F116	Y	M230	L	I54	V, L, M, A, T, S
Q151	M			G73	S, T, C, A
M184	V, I			L76	V
L210	W			V82	A, T, F, S, C, M, L
T215	Y, F, I, S, C, D, V, E			N83	D
K219	Q, E, N, R			I84	V, A, C
				I85	V
				N88	D, S
				L90	M