

# POLIMORFISMOS HIV: IMPACTOS NA TARV/HIV

## HIV POLYMORPHISMS: IMPACTS ON ART/ HIV

GABRIELLE ROSE RIBEIRO CRUZ LIMA<sup>1</sup>, GISELE FERREIRA ALMEIDA FREIRE<sup>1</sup>, KEMILLY DA SILVA MARIANO<sup>1</sup>, REGINA CÉLIA DE ASSIS LOPES<sup>1</sup>, THALES GUTEMBERG SOUZA SANTOS<sup>1</sup>, JORGINO JULIO CESAR<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico(a) do curso de graduação Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário UNA Campus Contagem; 2. Professor orientador. Curso de Biomedicina do Centro Universitário UNA Campus Contagem. Farmacêutico Bioquímico. Mestre em Bioquímica Estrutural e Fisiológica. Doutorado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

\*Centro Universitário UNA - Avenida Maria Da Gloria Rocha, 175, Contagem, Minas Gerais, Brasil CEP: 32010-375. [jorginoj@gmail.com](mailto:jorginoj@gmail.com)

Recebido em 21/05/2020. Aceito para publicação em 22/06/2020

### RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) é a doença causada pela infecção do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), sendo uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) que ataca o sistema imunológico. Os medicamentos antirretrovirais (ARVs) são utilizados no tratamento de indivíduos infectados e ajudam a prevenir a imunodeficiência e infecções oportunistas, pois chegam a garantir carga viral indetectável e contagens normais de linfócitos T-CD4+. Por isso, o uso regular dos ARVs são fundamentais para aumentar o tempo e a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV, também reduzem a quantidade de internações e infecções em que o paciente, normalmente, fica susceptível. A terapia antirretroviral (TARV) para indivíduos infectados pelo HIV é constituída pela combinação de fármacos de diferentes classes de acordo com necessidades específicas. A eficácia da TARV em alguns indivíduos pode apresentar falhas devido a vários fatores, entre eles a resistência do HIV aos fármacos utilizados na terapia. Esta resistência pode ser verificada através de testes genotípicos que detectam as mutações. A avaliação farmacogenética de indivíduos mostra-se relevante ao traçar um esquema terapêutico eficaz com o mínimo de efeitos adversos, elevando a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes portadores de HIV através da adesão ao tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Resistência antirretroviral, polimorfismos HIV, polimorfismos na TARV.

### ABSTRACT

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) is the disease caused by human immunodeficiency virus (HIV) infection, being a Sexually Transmitted Infection (STI) that attacks the immune system. Antiretroviral drugs (ARVs) are used in the treatment of infected individuals and help predict immunodeficiency and opportunistic infections, as they guarantee undetectable viral load and normal T-CD4+ lymphocyte counts. Therefore, the regular use of ARVs are essential to increase the time and quality of life of people living with HIV, also reduce the amount of hospitalizations and infections in which the patient is usually susceptible. Antiretroviral therapy (ART) for HIV-infected individuals consists of the combination of drugs of different classes according to specific needs. The efficacy of ART in some individuals may present failures due to several factors, including HIV resistance to drugs used in therapy. This re-

sistance can be verified through genotypic tests that detect mutations. The Pharmacogenetics evaluation of individuals is relevant when devise an effective therapeutic regimen with minimal adverse effects, increasing the quality of life and survival of HIV patients through treatment adherence.

**KEYWORDS:** Antiretroviral resistance, HIV polymorphism, ART polymorphisms.

### 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) é a doença causada pela infecção do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV é a sigla em inglês). O HIV é um retrovírus da subfamília *Lentiviridae*, que causa uma Infecção Sexualmente Transmissível. Ele ataca o sistema imunológico, responsável por defender o organismo de doenças, e infecções por patógenos. O sistema imune é composto por milhões de células de diferentes tipos e com diferentes funções, responsáveis por garantir a defesa do organismo<sup>1</sup>.

Entre as células de defesa do sistema imune estão os linfócitos T-CD4+, principais alvos do HIV. São eles que organizam e comandam a resposta imunológica diante de antígenos invasores. Os linfócitos T-CD4+ são produzidos na medula óssea e atuam na memória imunológica, reconhecendo e destruindo os micro-organismos estranhos que entram no corpo humano. O HIV liga-se a um componente da membrana dessa célula, penetrando no seu interior para se multiplicar. Depois de se multiplicar, rompe os linfócitos em busca de outros para continuar a infecção e disseminação no organismo. Com isso, o sistema de defesa vai perdendo a capacidade de responder adequadamente, tornando o corpo mais susceptível a infecções<sup>1</sup>.

Os primeiros casos de AIDS no Brasil foram notificados em São Paulo, no ano de 1982. Em 1983, foi criado o primeiro programa governamental de AIDS em São Paulo. O Ministério da Saúde assumiu a organização institucional das atividades de controle e prevenção da AIDS dois anos após. O Programa Nacional de DST/AIDS foi criado durante o ano de 1988. Contudo, o período de instalação e configuração desse programa foi de 1987 a 1989, quando ocorreu a centralização das ações

e desvinculação de programas estaduais e Órgãos não Governamentais (ONGs). Em 1999 foi instituída a Política Nacional de DST/AIDS para nortear as ações do Programa Nacional de DST/AIDS, sendo que tais ações foram baseadas nos fundamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) como a universalidade, a integralidade e a equidade<sup>2</sup>.

Do ponto de vista epidemiológico no Brasil, foram diagnosticados, em 2018, 43.941 novos casos de HIV e 37.161 casos de AIDS notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). No período de 1980 a junho de 2019, foram detectado um total de 966.058 casos de AIDS. Do ano de 2007 até junho de 2019, notificou-se 300.496 casos de infecção pelo HIV. Foram registrados um total de 10.980 óbitos por causa básica AIDS nesse mesmo ano. Dessa forma, a AIDS apresenta uma taxa de mortalidade padronizada de 4,4/100.000 habitantes. A taxa de mortalidade padronizada sofreu decréscimo de 22,8% entre 2014 e 2018 devido a efetividade do Tratamento Antirretroviral (TARV), vinculação e adesão ao tratamento por parte das pessoas que vivem com HIV (PVHIV)<sup>3</sup>.

Os medicamentos antirretrovirais (ARV) surgiram na década de 1980 para impedir a multiplicação do HIV no organismo. Esses medicamentos ajudam a evitar a imunodeficiência. Por isso, o uso regular dos ARV é fundamental para aumentar o tempo e a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV e reduzir o número de internações e infecções. Desde 1996, o Brasil distribui gratuitamente os ARV a todas as pessoas vivendo com HIV que estejam vinculadas aos serviços das unidades dispensadoras de medicamentos (UDM), bem como aos centros de testagem e aconselhamento (CTA) ou aos centros de treinamento e referência em doenças infecciosas e parasitárias (CTR)<sup>1</sup>.

A terapia antirretroviral para indivíduos infectados pelo HIV é constituída pela combinação de fármacos de diferentes classes. Cada fármaco atua especificamente em uma etapa do ciclo de replicação dos vírus. Dentre as classes destacam-se: os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores da protease (IP), inibidores de fusão e inibidores da integrase (INI). A adesão ao tratamento está ligada às características clínicas de cada paciente combinadas com a TARV que lhe foi prescrita<sup>4</sup>.

Alguns indivíduos podem apresentar falha terapêutica devido a vários fatores, dentre eles a resistência do HIV e a esses fármacos. Esta resistência pode ser verificada através de testes genotípicos os quais detectam mutações através da análise das sequências genéticas. A resistência do HIV aos ARV pode ser classificada em primária e secundária<sup>5</sup>.

O Perfil de mutações do HIV associado a resistência dos antirretrovirais pode ser detectado em pacientes que nunca fizeram uso da terapia. Logo, a resistência primária aos ARV caracteriza-se pela transmissão de cepas do vírus HIV com mutações de resistência e implica na possibilidade de uma menor eficácia do tratamento, sendo observada em pacientes que não iniciaram a TARV<sup>6</sup>.

A resistência secundária, por sua vez, surge no

contexto da TARV e supressão viral inadequada. Essa decorre da pressão seletiva exercida pelos ativos. São as mutações que surgem decorrente da falha ao tratamento em suprimir a replicação do HIV<sup>6</sup>.

Alguns polimorfismos são importantes pois podem interferir na função de proteínas que metabolizam fármacos, dentre eles os ARVs. A avaliação farmacogenética mostra-se relevante ao traçar um esquema de tratamento eficaz, com o mínimo de reações adversas, elevando a qualidade de vida e sobrevida das pessoas que vivem com HIV através da maior efetividade e maior adesão ao tratamento<sup>4</sup>.

### Impactos das mutações na TARV

Como medida de maior adesão ao tratamento farmacológico combinações de doses únicas de diferentes princípios ativos foram implementadas no tratamento de doenças que requerem tratamento com fármacos combinados. O tratamento completo com um comprimido diário, também conhecido como dose única combinada, é recomendado pela OMS como um tratamento simplificado de doenças crônicas, dentre elas, o HIV. Esquemas com dose única combinada facilitam a prescrição, a dispensação e o monitoramento do tratamento. A terapia conhecida como Tripla composta pelos medicamentos Tenofovir (300 mg), Lamivudina (300 mg) e Efavirenz (600 mg) foi o primeiro esquema de dose única combinada aprovado para o tratamento de adultos infectados pelo HIV. A terapia Tripla diminui a carga de comprimidos e melhora a adesão dos pacientes ao tratamento<sup>18</sup>.

Atualmente, a terapia tripla conhecida como terapia antirretroviral altamente ativa, do inglês, *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), é padrão para tratamento. A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três princípios ativos: dois ITRN associados a um ITRNN ou a um IP reforçado com RTV (IP/r). A supressão viral é muitas vezes limitada por várias razões, incluindo mutações de resistência, toxicidade dos fármacos e as coinfeções que podem comprometer a adesão ao tratamento. Apesar do tratamento com HAART se associar a um rápido declínio da carga viral, a emergência de variantes resistentes pode conduzir à falha terapêutica<sup>6</sup>.

Em sua última atualização de 2018 o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo de Infecções pelo HIV em adultos trouxe como novidade a substituição do Efavirenz pelo Dolutegravir em um esquema terapêutico chamado de dois em um. Possuindo um comprimido contendo dois princípios ativos (Tenofovir e Lamivudina) e um outro comprimido contendo Dolutegravir.

As mutações podem ser substituições, inserções ou deleções, podendo envolver um ou mais nucleotídeos. As mutações por substituições são pontuais, resultando na substituição de um único nucleotídeo. Quando ocorrem na porção codificante do gene podem criar códons prematuros de parada (*stop codons*), resultando na expressão de um polipeptídeo truncado e fenótipo mutante. Em regiões não codificantes, podem alterar sequências regulatórias funcionais, levando ao aumento

ou diminuição da expressão gênica. Mutações por inserções ou deleções decorrem da adição ou remoção de um ou mais nucleotídeos, respectivamente. Quando ocorrem em regiões codificantes e envolvendo múltiplos de três nucleotídeos podem resultar na produção de polipeptídeos de comprimento incorreto. Quando não envolvem três nucleotídeos resultarão em mutações com deslocamento do quadro de leitura no material genético. Isso altera efetivamente o código, prevenindo a expressão de uma proteína funcional. Inserções e deleções podem também afetar a expressão de genes, que resulta em alteração das sequências regulatórias associadas ao gene<sup>6</sup>.

A falha terapêutica pode resultar do defeito do sistema imune, falta de adesão ao tratamento, resistência viral ou má absorção. Qualquer que seja a razão, a terapia de resgate é fundamental para atingir novamente a supressão viral, impedindo piora imunológica, progressão clínica para AIDS e morte<sup>6</sup>.

Detectar a resistência genotípica, ou seja, mutações do HIV em pacientes em uso da TARV possibilita uma reorientação do tratamento e a seleção de uma terapia de resgate mais adequada. Diante disso o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais implantou a Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) para executar o exame de genotipagem. Por essa rede, é possível estimar, nas diferentes áreas geográficas os subtipos circulantes, a prevalência de mutações e sua associação com o estadiamento clínico, e a exposição prévia aos medicamentos e aos esquemas terapêuticos<sup>7</sup>.

A realização do teste de genotipagem após confirmação de falha virológica pode otimizar a terapia de resgate, além de nortear a mudança precoce do esquema ARV, reduzindo a chance de acúmulo de mutações progressivas e de ampla resistência aos ARVs<sup>7</sup>.

A utilidade do teste de genotipagem para detecção de resistência aos fármacos utilizados, possibilita trocas de esquemas ARV com resistência identificada, propicia o uso de princípios ativos por períodos mais prolongados, evita trocas desnecessárias, evita toxicidade desnecessária pelos fármacos, economiza custos relacionados a trocas e promove uma noção mais realista do desempenho futuro do tratamento, garantindo assim uma supressão viral efetiva e um aumento na contagem de linfócitos T-CD4+ (imunidade)<sup>8</sup>.

### **Classificação dos ARVS**

Os processos de replicação do HIV apresentam muitos alvos que podem ser potenciais para intervenção farmacológica. Atualmente estão disponíveis no Brasil cinco classes de antirretrovirais: os que atuam inibindo competitivamente a enzima protease; os que inibem a transcriptase reversa, tanto no sítio de ligação da enzima, quanto alterando sua conformação; os que bloqueiam a fusão do HIV à membrana da célula; e aqueles que atuam impedindo a integração do DNA viral ao da célula infectada. Diante dos mecanismos de ação de cada princípio ativo no ciclo de replicação do vírus destacam-se as seguintes classificações de ARVs<sup>9</sup>.

Os Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

(ITRN) atuam em uma etapa inicial de transcrição viral, essencial para a replicação do vírus, impedindo a infecção das células susceptíveis. Atualmente estão disponíveis seis fármacos pertencentes à essa classe, que diferem entre si na via de fosforilação e em seus efeitos adversos. São eles: zidovudina (AZT), didanosina (ddl), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (ABC) 24 e tenofovir (TFV)<sup>9</sup>.

Uma segunda classe de antirretrovirais são os Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNN) que se ligam próximo ao sítio da enzima, induzindo uma alteração conformacional. Estes fármacos apresentam a vantagem de não precisarem de uma etapa inicial de ativação intracelular, como os ITRN. Estão disponíveis no Brasil dois medicamentos desta classe: nevirapina (NVP), medicamento de primeira geração; e o efavirenz (EFZ), de segunda geração<sup>9</sup>.

Outro alvo potencial para fármaco é a enzima protease, responsável pela clivagem de precursores polipeptídicos necessários à formação de proteínas estruturais e funcionais. Os Inibidores da Protease (PI) agem competitivamente, evitando a clivagem de determinados genes e impossibilitam a replicação de partículas virais. São diversos os medicamentos desta classe aprovados para uso na terapia contra o HIV, entre eles: saquinavir (SQV), indinavir (IDV), atazanavir (ATV), amprenavir (APV) e lopinavir (LPV). Estes medicamentos são geralmente reforçados pelo ritonavir (RTV)<sup>9</sup>.

Os Inibidores de Fusão representam outra classe de antirretroviral que atua ligando-se à glicoproteína gp41 e impedindo que o vírus adquira sua conformação fusogênica, desta forma impede a penetração na célula. Até o momento, apenas a enfuvirtida foi liberada para uso clínico<sup>9</sup>.

Uma nova classe de antirretroviral, os inibidores da integrase, ficou disponível no Brasil para distribuição na rede do SUS no início de 2009. Um exemplo desta classe é o raltegravir (RAL), seu mecanismo de ação é impedir a integração do cDNA viral transcrito ao núcleo do linfócito infectado. Em 2017 tornou-se disponível para uso pelo sistema de saúde brasileiro o dolutegravir (DTG). O dolutegravir inibe a integrase do HIV por ligação ao sítio ativo da integrase e bloqueio da integração do DNA do retrovírus<sup>9</sup>.

Mudanças de nucleotídeos denominadas mutações são evidenciadas em análises genotípicas do HIV, as quais podem se manifestar de forma silenciosa ou levar à mudança de aminoácidos, gerando polimorfismos associados, ou não, à resistência aos ARV<sup>8</sup>.

### **Terapia de resgate**

A terapia de resgate é o esquema antirretroviral introduzido quando determinada pessoa apresenta falha virológica, ou seja, não supressão da carga viral após seis meses do início do tratamento ou modificação da TARV. Após o surgimento de falha virológica é realizado o teste de genotipagem para auxiliar na escolha de um esquema terapêutico de resgate. Este teste detecta a mutação no genoma que pode implicar na resistência aos ARV trazendo benefícios na resposta virológica e à terapia,

uma vez que o conhecimento das mutações de resistência aos princípios ativos é fundamental para a determinação de uma TARV alternativa que possa suprimir a carga viral do paciente<sup>9</sup>.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo de revisão bibliográfica integrativa sobre a resistência genotípica de indivíduos infectados pelo vírus HIV e seus impactos na terapia antirretroviral. O objeto de estudo deste trabalho foi a produção científica sobre o tema, baseado em estudos existentes em periódicos indexados nos bancos de dados da literatura no período de 2009 a 2020. A busca das referências foi estabelecida por meio das seguintes palavras chave: Resistência antirretroviral, polimorfismo HIV, polimorfismos na TARV. De posse das referências, procedeu-se à exclusão daquelas que não apresentavam resumo pertinente a temática do presente trabalho. Após a leitura de cada resumo, deu-se início à fase de análise dos mesmos, buscando o seguinte aspecto: mutações genotípicas relacionadas à TARV em pacientes infectados pelo HIV. Mostrou-se também de grande importância a inclusão de parâmetros na busca de referências e, subsequente, análises, a eficácia terapêutica diante de polimorfismos em indivíduos infectados, assim como, os fármacos e suas respectivas classes relacionadas mediante identificação nos diversos trabalhos sob análise.

## 3. DESENVOLVIMENTO

A tabela 1 mostra o estudo realizado por Carvalho (2015),<sup>8</sup> no qual foram identificadas mutações associadas à resistência do HIV em pacientes com falha terapêutica, submetidos à genotipagem em Teresina-PI no período de 2003-2013. A mutação que apresentou maior destaque na classe dos ITRN foi associada ao uso do ARV Lamivudina. Enquanto que as mutações associadas a classes do ITRNN obteve maior destaque relacionado ao uso do Efavirenz. E em relação a classe dos IP tiveram destaque quase todas os medicamentos desta classe associados ao uso de ATV/r, LPV/r, TPV/r e APV/r.

**Tabela 1.** Mutações associadas à resistência do HIV Teresina-PI, 2003-2013.

Frequência das Mutações encontradas (%)	Classe do ARV	Estudo	Observação
M184V (49,6) D67N (23,6) M41L (20,7) T215Y (21,1) L210W (17,9)	ITRN	Carvalho, 2015	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.
K103N (43,5) G190A (10,6) K101E (5,7) V08I (4,9) Y81C (4,1)	ITRNN	Carvalho, 2015	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.
M36I (20,7) I62V (17,5) D30N (16,3) V82A (14,2) L63P (13,8)	IP	Carvalho, 2015	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.

ITRN: inibidores nucleosídicos da TR; ITRNN: inibidores não nucleosídicos da TR; IP: inibidores da protease. **Fonte:** os Autores.

As tabelas 2 e 3 mostram os resultados do estudo realizado por Macêdo, *et al.* (2011)<sup>10</sup> que incluiu 32 pacientes procedentes do estado do Amazonas e 75 do estado do Pará. Considerando a presença de mutações nas principais três classes de ARV os percentuais observados nas mesmas classes no estudo foram: ITRN (91,6%), IP (61,1%) e ITRNN (50,5%) para o estado do Pará, enquanto o estado do Amazonas foram ITRN (96,9%), seguida de IP (62,5%) e ITRNN (56,3%).

**Tabela 2.** Frequência de mutações resistentes aos ARV no Estado do Amazonas, 2005-2006.

Frequência das Mutações encontradas (%)	Classe do ARV	Estudo	Observação
T215F/Y (56,3) M184V (53,1) K219E/Q (50) D67N (46,9) K70R (43,9)	ITRN	Macêdo, et al. 2011	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.
K103N (34,4) Y181C (15,6) L100I (12,5) G190A/S (12,5) Y188L (6,3)	ITRNN	Macêdo, et al. 2011	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.
L63P (78,1) L10F/I/R/V (50) A71I/T/V (50) I62V (50) I93L (46,9)	IP	Macêdo, et al. 2011	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.

ITRN: inibidores nucleosídicos da TR; ITRNN: inibidores não nucleosídicos da TR; IP: inibidores da protease. **Fonte:** os Autores.

**Tabela 3.** Frequência de mutações resistentes aos ARV no Estado do Pará, 2002-2006.

Frequência das Mutações encontradas (%)	Classe do ARV	Estudo	Observação
M184V (81,1) T215F/Y (55,8) M41L (40) D67N (30,5) K70R (26,3)	ITRN	Macêdo, et al. 2011	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.
K103N (33,7) G190A/S (11,6) Y181C/I (9,5) L100I (7,4) P225H (7,4)	ITRNN	Macêdo, et al. 2011	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.
L63P (65,3) L10F/I/R/V (51,6) A71I/T/V (48,4) M36I/V (41,1) I93L (33,7)	IP	Macêdo, et al. 2011	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.

ITRN: inibidores nucleosídicos da TR; ITRNN: inibidores não nucleosídicos da TR; IP: inibidores da protease. **Fonte:** os Autores.

A Tabela 4 representa os resultados obtidos pelo estudo realizado por Cruz (2014)<sup>11</sup> em que a classe dos ITRN foi a que apresentou o maior nível de resistência, sobretudo para os análogos de citosina 3TC/FTC. No que se relaciona ao perfil de resistência para a classe dos ITRNN os resultados deste estudo mostraram um perfil de resistência idêntico para o EFV e NVP. Entre as três classes de antirretrovirais avaliadas no estudo, a classe dos IP foram as que demonstraram os menores níveis de

resistência.

**Tabela 4.** Frequência das principais mutações relacionadas aos ARV em pacientes mono-infectados pelo HIV.

Frequência das Mutações encontradas (%)	Classe do ARV	Estudo	Observação
M184V (81,35) M41L (40,67) T215Y (38,6) D67N (34,2) K70R (28,5)	ITRN	Cruz, 2014	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.
K103N (41,97) G190A/S/V (18,91) P225H (12,43) V108I (11,92) Y181C/I (11,66)	ITRNN	Cruz, 2014	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.
L10F/I/R/V/Y (55,7) A71T/V (38,86) M46I/L (31,1) I54A/L/M/T/V (30,3) V82A/C/F/L/M/T (29,5)	IP	Cruz, 2014	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.

ITRN: inibidores nucleosídicos da TR; ITRNN: inibidores não nucleosídicos da TR; IP: inibidores da protease. **Fonte:** os Autores.

A tabela 5 mostra a frequência das principais mutações relacionadas aos ARV identificadas no estudo de Oliveira (2019)<sup>12</sup>, as mutações mais prevalentes no estudo foram 11,34% para as classes dos IP, 21,53% para a classe dos ITRN e 20,38% para os medicamentos da classe ITRNN.

**Tabela 5.** Frequência das principais mutações relacionadas aos ARV.

Frequência das Mutações encontradas (%)	Classe do ARV	Estudo	Observação
M184V (21,53) D67N (11) M41L (10,04) T215Y (8,13) L210W (6,22)	ITRN	Oliveira, 2019	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.
K103N (20,38) G190A (8,73) A98G (7,76) K101E (6,79) V108I (6,79)	ITRNN	Oliveira, 2019	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.
L90M (11,34) M46L (10,30) I54V (8,24) V82A (7,21) N88D (7,21)	IP	Oliveira, 2019	Foram selecionadas as cinco maiores frequências identificadas no estudo.

ITRN: inibidores nucleosídicos da TR; ITRNN: inibidores não nucleosídicos da TR; IP: inibidores da protease. **Fonte:** os Autores.

## 4. DISCUSSÃO

Após análise das cinco maiores frequências de mutações identificadas na classe ITRN dos ARVs, aquelas que obtiveram maior prevalência em comum nos estudos avaliados foram as mutações M184V, D67N, M41L, T215Y. De acordo com estudo realizado por Shafer (2009)<sup>14</sup>, a mutação da transcriptase reversa M184V confere alto nível de resistência fenotípica aos ARVs Lamivudina (3TC) e Emtricitabina (FTC). Já no

estudo realizado por Ferreira (2011)<sup>15</sup> constatou-se que a mutação M41L quando associada a mutação T215Y/F diminui a susceptibilidade aos seguintes ARVs Abacavir (ABC), Didanosina (DDI), e Tenofovir (TDF), o estudo realizado por Fusama (2009)<sup>16</sup> demonstra que a mutação D67N também está ligada a resistências clínica e fenotípica a esses mesmos fármacos.

Após análise das cinco maiores frequências de mutações identificadas na classe ITRNN dos ARVs, aquelas que obtiveram maior prevalência em comum nos estudos avaliados foram as mutações K103N, G190A. No estudo realizado por Ferreira (2011)<sup>15</sup> foi evidenciado que a mutação K103N confere potencial resistência aos ARVs, Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP), Entrecitabina (ETR). Enquanto o estudo realizado por Cruz (2014)<sup>11</sup> afirma que a mutação G190A também confere resistência ao ETR, e a mutação Y181C é frequentemente associada a resistência ao Delavirdina – não disponível no Brasil (DLV), NVP e EFV.

Diante dos resultados dos diferentes estudos avaliados, a classe dos inibidores da protease, após análise das cinco maiores frequências de mutações, foi evidenciada a mutação M361L/V no estudo de carvalho (2015)<sup>8</sup>, Macedo (2011)<sup>10</sup> e Cruz (2014)<sup>11</sup> mutação que caracteriza-se por uma resposta reduzida aos seguintes ARVs: Atazanavir com reforço de ritonavir (ATVr), Indinavir (IDV), Nelfinavir (NFV) e Tipranavir com reforço de Ritonavir (TPVr). Baseado em consenso da literatura segundo Toledo (2009)<sup>17</sup>.

A mutação D30N observada no estudo de carvalho (2015)<sup>8</sup>, confere resistência primária ao NFV, especificamente, de acordo com Fusama (2009)<sup>16</sup>.

Enquanto a mutação A71T/V presentes nos estudos de Macedo (2011)<sup>10</sup> e Cruz (2014)<sup>11</sup> podem garantir resposta reduzida aos fármacos ATVr, IDV, LPVr, e NFV. E a mutação V82A/C/F/L/M/T confere resistência completa nos seguintes fármacos: IDVr, Lopinavir com reforço de Ritonavir (LPVr) e TPVr. A mutação M46IL confere resistência completa ao IDVr LPVr e TPVr. e resposta reduzida aos ATVr e Saquinavir com reforço de Ritonavir (SQVr) Fusama (2009)<sup>17</sup>.

Pacientes com falha virológica devem fazer a substituição (*switch*) da TARV guiado pelo teste de genotipagem no máximo em até 12 meses após detecção de falha. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o controle da infecção pelo HIV do adulto descreve toda a terapêutica e assistência as pessoas infectadas pelo vírus do HIV. É fundamental que antes da troca seja feita uma revisão do histórico completo de ARVs que o paciente foi submetido sendo que o princípio da mudança da TARV é garantir uma supressão viral sem comprometer futuras opções de tratamento.

O esquema de terceira linha (darunavir, tipranavir, raltegravir, etravirina, enfuvirtida, maraviroque) deve ser estabelecidos para pacientes que foram detectadas falhas na supressão viral e resistência a pelo menos um ARV de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP) após teste de genotipagem. Pacientes que apresentam resistência comprovada por genotipagem ao RAL o DTG é indicado

para substituição. Na substituição da TARV deve ser levado em consideração aspectos como toxicidade, condições psicológicas, interações medicamentosas, comorbidades e condições imunológicas do paciente<sup>13</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

A terapia antirretroviral mudou as perspectivas futuras decorrente da infecção pelo HIV, aumentando a sobrevida e melhorando a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV. Diversos fatores dentre eles a resistência do HIV e aos ARVs mediante mutações genéticas está entre as condições que contribui para a má adesão da TARV, o que pode aumentar as chances do desenvolvimento de resistência viral e descontinuação da terapia. A avaliação farmacogenética de pacientes infectados mostra-se relevante ao traçar um esquema terapêutico eficaz com o mínimo de reações adversas, que eleve a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes portadores de HIV através da adesão ao tratamento.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] Aids / HIV: o que é, causas, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção. Ministério da Saúde. [acesso 11 mar. 2020]. Disponível em: <http://saude.gov.br/saude-de-a-z/AIDS-HIV>.
- [2] Souza BB, *et al.* "A Política de AIDS no Brasil: uma abordagem histórica." JMPHC| Journal of Management & Primary Health Care| ISSN 2179-6750 1.1 (2010):23-26.
- [3] Boletim Epidemiológico AIDS/HIV 2019. Ministério da Saúde. [acesso 20 mar.2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hiv-aids-2019>.
- [4] Barroco C de A. Influência de polimorfismos nos genes envolvidos na farmacocinética da terapia antirretroviral em relação aos efeitos adversos em indivíduos vivendo com HIV. Diss. 2019.
- [5] Maria SCA. "Resistência primária do HIV aos antirretrovirais e infecção recente em centros de testagem e aconselhamento da região metropolitana do Recife-Pernambuco." (2011).
- [6] Tonami CA. "Avaliação do perfil de mutações e resistência aos inibidores de transcriptase reversa e protease em pacientes pediátricos infectados pelo HIV-1." (2014): 60-f.
- [7] Genotipagem do HIV. Ministério da Saúde. [acesso 22 mar. 2020]. Disponível em: <http://www.AIDS.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/monitoramento-da-infeccao-pelo-HIV-HIV/genotipagem-do-HIV>.
- [8] Carvalho LMN de. Resistência secundária aos antirretrovirais utilizados para tratamento em pacientes com HIV/AIDS: perfil da genotipagem em pacientes atendidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela (IDTNP)-Teresina (PI). Diss. 2015.
- [9] Veloso ACR, Helena TKF, and Lídia Maria Pinto de Lima. "Resistência genotípica do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 aos antirretrovirais:[revisão]." *Comun. ciênc. saúde* (2010): 49-59.)
- [10] Macêdo O, *et al.* "Genotipagem da resistência genotípica secundária aos antirretrovirais em pacientes com AIDS nos Estados do Pará e Amazonas, Brasil: 2002 a 2006."2011.
- [11] Cruz AA de A. "Avaliação do perfil de mutações e resistência aos inibidores de transcriptase reversa e protease em variantes HIV presentes em pacientes coinfetados pelo VHC." (2014): 89-f.
- [12] 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. Diss. Universidade de São Paulo, 2019.
- [13] Rápida, guia de consulta. "Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos." (2013).
- [14] Shafer, Robert W. "O desafio da resistência à medicação antirretroviral em crianças infectadas pelo HIV-1." *Jornal de Pediatria* 85.2 (2009): 91-94.
- [15] Ferreira AS. "Resistência Primária aos Antirretrovirais e Mapeamento Genético do HIV-1 no Estado do Mato Grosso." (2011).
- [16] Fusuma EE. "Avaliação clonal das vias mutacionais do HIV-1 para resistência aos antirretrovirais." (2009).
- [17] Toledo PVM. "Estudo epidemiológico do perfil genotípico do HIV-1 em adultos com falha virológica a anti-retrovirais no Paraná." (2009).
- [18] Blanco JL., *et al.* "Lower prevalence of drug resistance mutations at first-line virological failure to first-line therapy with atipla vs. tenofovir+ emtricitabine/lamivudine+ efavirenz administered on a multiple tablet therapy." *Aids* 28.17 (2014): 2531-2539.