

Projeto de Implantação de uma Rede Nacional para Genotipagem do HIV-1 (RENAGENO) em Pacientes com Falha Terapêutica aos Anti-retrovirais - 2001

1. Justificativa

O Governo Brasileiro adotou, desde de 1991, uma política que visa garantir o acesso universal à terapia com anti-retrovirais (ARV) para indivíduos portadores do HIV, segundo critérios definidos por comitês técnicos assessores. Atualmente, o referido programa vem atendendo cerca de 110.000 pacientes, e a previsão para o ano de 2002 é que 116.000 indivíduos estarão em uso de ARV distribuídos pela Rede Pública de Saúde. A política adotada pelo Ministério da Saúde tem causado um grande impacto na epidemia de HIV/aids, reduzindo a morbidade e a mortalidade. Entretanto, um dos principais fatores que ameaça a viabilidade desse programa, a longo prazo, é o aparecimento de variantes virais resistentes selecionadas durante o tratamento dos pacientes. Essas variantes, além de não responderem adequadamente à terapêutica anti-retroviral utilizada, podem ser transmitidas, representando um potencial problema de Saúde Pública.

Uma nova metodologia, conhecida como genotipagem do HIV-1, foi desenvolvida para se detectar as mutações associadas com a resistência do HIV aos anti-retrovirais. O exame de genotipagem tem como objetivo pesquisar o padrão de mutações responsáveis pela falha terapêutica de causa viral do paciente e inferir o perfil de resistência desta variante. Esse exame é feito a partir dos virions que têm seu RNA amplificado por reação de PCR e seqüenciado em equipamentos automatizados com o auxílio de raios laser. A seqüência de aminoácidos do virion é obtida e comparada com uma seqüência do vírus selvagem padrão para identificar onde ocorreram as mutações.

Vários estudos clínicos e moleculares foram desenvolvidos na Europa e nos Estados Unidos para validar a utilidade do exame de genotipagem do HIV-1 como indicador prognóstico da falha terapêutica de natureza viral e da sua utilização para aconselhamento clínico na decisão do esquema anti-retroviral de resgate terapêutico.

O primeiro estudo desenvolvido na Europa, o VIRADAPT (Durant et al., 1999), foi baseado em coorte longitudinal originalmente aleatório (nos seus seis primeiros meses) e posteriormente transformado em estudo aberto (por questões éticas) com análise inicial de 108 pacientes em falha terapêutica. Após 6 meses de acompanhamento da carga viral de 65 pacientes com aconselhamento clínico baseado na genotipagem contra 43 pacientes-controle sem genotipagem, a carga viral no primeiro grupo apresentou queda de 1,15 log contra apenas 0,98 log no grupo-controle. O percentual de pacientes com carga viral indetectável (abaixo de 200 cópias/ml) no primeiro grupo, ao final de seis meses, foi de aproximadamente 32% contra apenas 14% no grupo-controle. O grupo-controle alcançou o mesmo patamar de sucesso no resgate terapêutico nos seis meses seguintes ao estudo, quando o grupo-controle teve acesso aos resultados de genotipagem para o HIV.

Outros estudos de análise da genotipagem como fator prognóstico significativo seguiram-se, como o norte-americano GART ("Genotypic Antiretroviral Resistance Testing"; Baxter et al., 2000), e o estudo NARVAL europeu (Meynard et al., 2000) que mostrou, surpreendentemente, a aplicabilidade mais eficaz da genotipagem, quando comparada à própria fenotipagem, em casos de resgate de pacientes em falha terapêutica, acompanhados durante 24 semanas.

Além disso, dados de custo de tratamento, apresentados por Chaix e Cols., a partir do estudo VIRADAPT, sugerem que os gastos no grupo de pacientes submetidos a genotipagem foram semelhantes aos do grupo sem acesso à esse exame. Basicamente, a queda nos custos no grupo onde houve gastos com os testes genotípicos foi devido à diminuição nos gastos com anti-retrovirais, especialmente com Inibidores de Protease (IP). Os autores também apontam para a

potencial vantagem do uso racional dos IP e, conseqüentemente, na diminuição dos efeitos adversos associados a essas medicações.

Assim, o Programa Nacional DST e Aids, do Ministério da Saúde, decidiu implantar, por meio de um estudo operacional, uma rede nacional de laboratórios aptos a executar o exame de genotipagem (RENAGENO), para detectar a ocorrência de resistência genotípica do HIV-1 frente aos anti-retrovirais, auxiliando na seleção da terapia de resgate, em pacientes atendidos da rede pública de saúde.

2. Objetivos da Rede Nacional de Genotipagem - RENAGENO

2.1 Principal

Instalar uma rede de laboratórios para realizar exames de genotipagem em pacientes da rede pública de saúde infectados pelo HIV. Esses laboratórios estarão distribuídos segundo capacidade técnica instalada e de acordo com o número de pacientes em uso de ARV, nas diferentes macrorregiões do País.

2.2 Secundários

- a) Avaliar o impacto do acesso ao teste de genotipagem na evolução clínica, imunológica e virológica de pacientes HIV+ em tratamento com ARV na rede pública de saúde;
- b) Estimar a prevalência de mutações e sua associação ao estagiamento clínico, exposição prévia a anti-retrovirais, ao esquema terapêutico em uso no momento da coleta, nas diferentes áreas geográficas e aos subtipos circulantes;
- c) Contribuir no monitoramento, quantitativo e qualitativo, da emergência de variantes resistentes circulantes no País;
- d) Gerar dados de prevalência de subtipos do HIV-1 que infectam os pacientes que utilizaram a genotipagem, uma vez que a região genômica da pol pode ser utilizada para análise filogenética do vírus.

3. Desenho Geral da RENAGENO

3.1) Implantação da RENAGENO

Os locais onde serão instalados os laboratórios da RENAGENO foram escolhidos segundo a capacidade técnica/científica e a estrutura física/pessoal instalada. Está sendo também avaliada a capacidade de resposta do laboratório em relação ao serviço da rede pública de saúde. A localização dos laboratórios foi feita de comum acordo entre a Coordenação Nacional de DST e Aids e as Coordenações Estaduais DST/AIDS Inicialmente, serão instalados 12 laboratórios seguindo a distribuição abaixo:

Bahia	1
Distrito Federal	1
Minas Gerais	1
Pará	1
Pernambuco	1
Rio Grande do Sul	1
Rio de Janeiro	3
São Paulo	3
TOTAL	12

?? Os laboratórios receberão exames de diferentes áreas do território nacional, seguindo o número de quotas pré-estabelecidas pelo PN-DST/AIDS-MS, as quais serão gerenciadas pelas Coordenações Estaduais. A estimativa da quota estadual de testes a serem distribuídos deve ser, a princípio, proporcional ao número de pacientes em tratamento com anti-retrovirais e à capacidade operacional dos laboratórios executores, conforme estabelecido no Anexo IV. A primeira aquisição foi de 6.000 testes, que serão disponibilizados à medida que a rede for sendo implementada. Assim, cada laboratório deverá realizar 40-60 testes/mês, correspondendo à utilização de todo o quantitativo de testes no período previsto de aproximadamente 12 meses. Após três meses de funcionamento, as quotas poderão ser ajustadas, conforme a necessidade.

3.2) Treinamento de Recursos Humanos e Fluxos da RENAGENO:

- ?? Inicialmente, o médico responsável pelo paciente deverá encaminhar a solicitação do exame em um formulário padrão para avaliação e priorização a ser feita por profissionais com experiência e capacitados para a avaliação desses exames (Médico de Referência em Genotipagem - MRG), os quais foram indicados pelas Coordenações Estaduais DST/AIDS. Uma vez aprovado, o médico de referência em genotipagem autorizará a coleta de uma amostra de sangue em local estabelecido pelas Coordenações Estaduais, que será enviada aos laboratórios da RENAGENO, conforme fluxo a ser estabelecido localmente.
- ?? O resultado do exame de genotipagem será encaminhado ao médico de referência em genotipagem que fará a interpretação clínica do exame e emitirá sugestões quanto as possíveis condutas terapêuticas. Esse resultado de exame e a sugestão clínica do MRG serão enviados aos médicos solicitantes.
- ?? Um manual de interpretação do laudo laboratorial de genotipagem será elaborado, e os laboratórios participantes da RENAGENO deverão se basear nesse manual para gerar laudos homogêneos e de fácil interpretação para médicos da rede pública de saúde. Esse manual será baseado no documento de recomendações para uso clínico e interpretação de exames de genotipagem. Os médicos de referência em genotipagem foram selecionados pelas Coordenações Estaduais de DST/AIDS e receberam capacitação específica no intuito de padronizar as condutas, conforme estabelecido no documento de recomendações para uso clínico.
- ?? A Área de Laboratório da CN-DST/AIDS-MS irá estabelecer um programa de avaliação externa da qualidade dos laboratórios participantes da RENAGENO, enviando um painel de amostras por ano.
- ?? A definição dos critérios a serem utilizados para ajustes nas quotas inicialmente estimadas por unidade federada e outros aspectos logísticos de distribuição dos testes será definida posteriormente junto com as Coordenações Estaduais de DST/AIDS das unidades federadas participantes da rede.

4 Critérios de Indicação do Exame

Definiu-se que, para se submeter a genotipagem pela RENAGENO, os pacientes HIV+ com evidências de falha terapêutica aos anti-retrovirais deverão apresentar, ao mesmo tempo, as duas características abaixo como critério de inclusão:

a) Primeira falha virológica por esquema terapêutico potente contendo inibidor(es) da protease. Pelo documento de consenso terapêutico vigente, considera-se como falha virológica em pacientes adultos uma redução menor do que 1 log (ou 10 vezes o valor inicial), após 6 meses de tratamento anti-retroviral potente, ou elevação da carga viral $>0,5$ log (ou 3 vezes o valor) a partir do nadir (menor valor da carga viral detectado com o esquema terapêutico atual), ou variações entre dois resultados de exame de carga viral maiores do que 0,5 log (ou 3 vezes, em relação ao valor anterior). Em crianças, essa variação biológica é de 0,7 log (ou 5 vezes o valor inicial) em menores de 2 anos, e de 0,5 log em maiores de 2 anos.

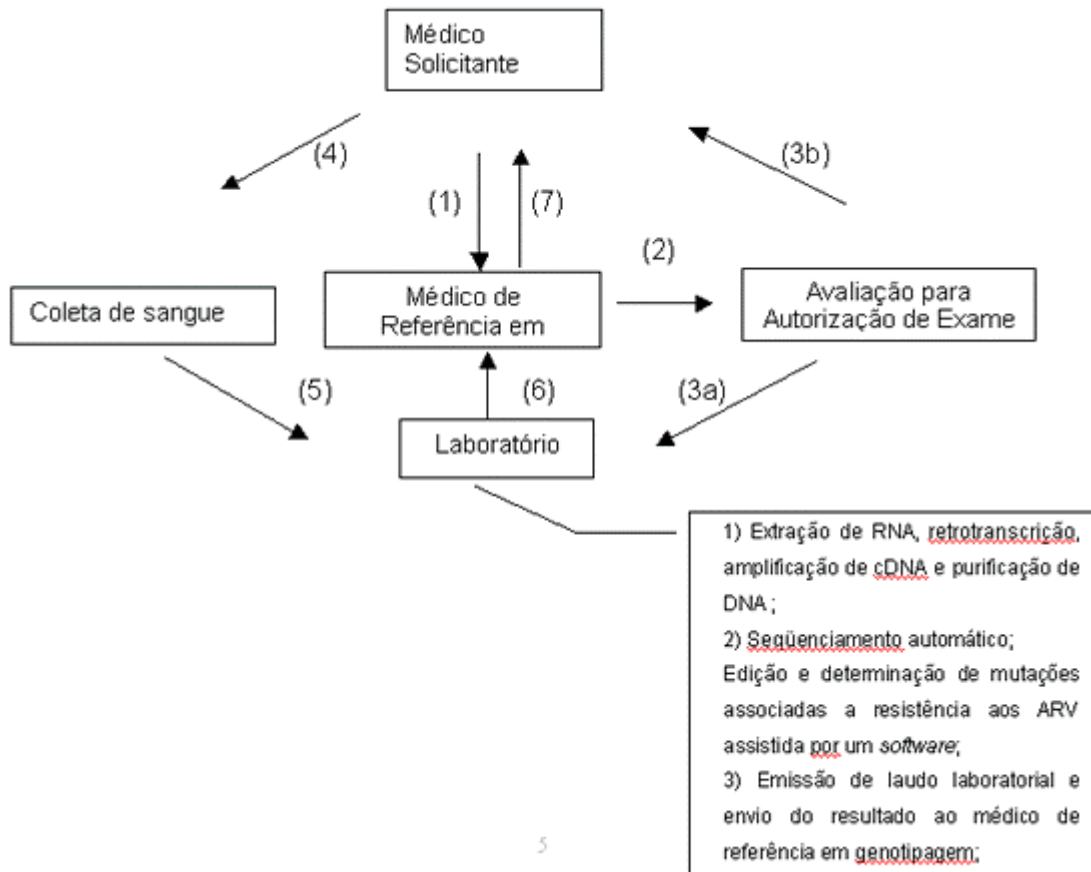
b) Carga viral ≥ 5.000 cópias/ml.

Deverão ser selecionados pacientes que apresentem evidências de uma adesão adequada à medicação anti-retroviral, a fim de evitar o uso desnecessário do exame.

Nas Unidades Federadas em que a quantidade de solicitações elegíveis ultrapassar a quota de testes prevista, serão utilizados os seguintes critérios de priorização para realização da genotipagem:

- ?? Carga Viral < 500.000 cópias/ml, já que valores acima desse sugerem alta probabilidade de presença de cepa selvagem e problemas de adesão terapêutica ou problemas farmacocinéticos.
- ?? Tempo de falha ao tratamento < 1 ano.

5 - FLUXOGRAMA DE FUNCIONAMENTO DA RENAGENO



- (1) Médico assistente encaminha solicitação de teste de genotipagem.
- (2) Médico de referência em genotipagem avalia a solicitação.
- (3a) Médico de referência em genotipagem autoriza realização do exame e envia formulário ao laboratório que realizará o exame.
- (3b) Médico de referência em genotipagem autoriza realização do exame e envia formulário com autorização. Caso não autorize, envia relatório com a justificativa para a não autorização.
- (4) Médico assistente encaminha paciente para coleta de material para o exame autorizado pelo médico de referência em genotipagem.
- (5) Material biológico é encaminhado para execução do exame de genotipagem.
- (6) Laudo com resultado da genotipagem é encaminhado para avaliação do médico de referência em genotipagem.
- (7) Médico de referência em genotipagem avalia laudo laboratorial e envia relatório médico com interpretação clínica e sugestão de esquema terapêutico baseado em dados clínicos e laboratoriais.

6 - Número de testes de genotipagem por ano/mês e médicos de referência em genotipagem, por unidade federada, segundo o número de pacientes em uso de terapêutica anti-retroviral (TARV). Laboratórios de referência nacional em genotipagem por unidade federada.

ACRE	43	3	1	DF	1
ALAGOAS	556	32	3	PE	1
AMAPÁ	50	3	1	DF	1
AMAZONAS	728	42	4	PA	1
BAHIA	2.064	118	10	BA	1
CEARÁ	1.732	99	8	PE	1
DISTRITO FEDERAL	1.568	90	8	DF	1
ESPÍRITO SANTO	1.320	75	6	BA	1
GOIÁS	1.537	88	7	DF	1
MARANHÃO	591	34	3	PE	1
MATO GROSSO	978	56	5	DF	1
MATO GROSSO DO SUL	768	44	4	DF	1
MINAS GERAIS	6.705	382	32	MG	3
PARÁ	976	56	5	PA	1
PARAÍBA	645	38	3	PE	1
PARANÁ	2.271	129	11	RS	2
PERNAMBUCO	2.320	133	11	PE	1
PIAUÍ	483	28	2	PE	1
RIO DE JANEIRO A12	22.643	1.290	108	RJ	12
RIO GRANDE DO NORTE	812	46	4	PE	1
RIO GRANDE DO SUL	10.177	580	48	RS	3
RONDÔNIA	211	12	1	DF	1
RORAIMA	139	8	1	DF	1
SANTA CATARINA	4.491	256	21	RS	2
SÃO PAULO	40.948	2.334	190	SP	16
SERGIPE	311	18	2	BA	2
TOCANTINS	93	6	1	DF	1
TOTAL	105.160	6.000	500		60

7 - Bibliografia Consultada

- ACTG Virology Manual , NIH document number 1994:94;3828.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Report of the NIH Panel to define principles of therapy of HIV infection and guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Morbidity and Mortality Weekly Report 1998;47:1-55.
- COFFIN,J.M.: Genetic Variation in Retroviruses in Applied Virology Research. Kurstak E. ed., Plenum Press 1991;2:11-33 .
- COFFIN,J.M.: HIV population dynamics in vivo: Implications for genetic variation, pathogenesis and therapy, Science, 1995;267:483-89.
- CONDRA, J. H.; SCHLIEF, W. A.; BLAHY, O. M.; GABRYELSKI, L. J.; ET AL: In vivo emergence of HIV-1 variantes resistance to multiple protease inhibitors. Nature 1995, 374:569-71.
- PROGRAMA NACIONAL DST/AIDS: Infecção pelo HIV em adultos e adolescentes; recomendações para terapia anti-retroviral. Ministério da Saúde, 2000 (www.aids.gov.br)
- DEEKS SG, HECHT FM, SWANSON M; ET AL: HIV RNA and CD4+ cell count response to protease inhibitors therapy in na urban AIDs clinic:response to both initial and salvage therapy AIDS 1999, 13:664-8
- DURANT, J et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomized controlled trial. Lancet 1999, 343:2195-200.
- ESCAICH, S.: RITTER,J.:ROUGIER,P; ET AL.: Plasma viraemia as a marker of viral replication in HIV-infected individuals. AIDS 1991,5;1189-1194.
- FAUCI, A.AND THE PANEL ON CLINICAL PRACTICES FOR TREATMENT OF HIV INFECTION: Guidelines for the use of anti-retroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents NIH Document, 1997
- FAUCI, A : HIV pathogenesis. Apresentado em plenária na 13° conferência Internacional de Aids, Durban ,Africa do Sul, 2000
- FONSECA, L; REINGOLD, A; CASSEB, J; BRIGIDO, L; DUARTE,A. Aids incidence and survival in a hospital-based cohort of asymptomatic HIV seropositive patients in São Paulo, Brazil International Journal of Epidemiology 1999;28:
- HO DD, NEUMANN AU, PERELSON AS, CHEN W, ET AL : Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995; 373: 123-26.
- KOHL, N. E.; EMINI, E. A.; SCHLIEF, W. A.; DAVIS, L. J.; ET AL.: Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. Proceedings of the National Academy of Science USA 1988,85:4686-4690.
- LARDER, BA; KEMP,SD; HARRIGAN, PR: Potential mechanism for sustained anti-retroviral efficacy of AZT-3TC combination Therapy . Science 1995;269:696.
- MAYERS G, KORBER B, BERZOFKY JA, SMITH RF & PVLAKIS GN: Human retroviruses and AIDS. Los Alamos national laboratory 1992;3:2-4.
- MAYERS G: Human Retroviruses and AIDS. Los Alamos: Los Alamos National Laboratory, Theoretical Biology and Biophysics; 1996.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, Coordenação Nacional de DST e Aids. Infecção pelo HIV em Adultos e Adolescentes: Recomendações para Terapia Anti-retroviral. Brasília: Ministério da Saúde,1999. 28 pp.
- MOLLA, A.; KORNEYEVA, M.; GAO, Q.; VASAVANONDA, S.; ET AL.: Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. Nature Medicine, 1996, 2: 760-766.
- MOYLE, G. J.; AND BARTON, S. E.: HIV-proteinase inhibitors in the management of HIV-infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1996,38: 921-25.
- RICHMAN, DD: New strategies to combat HIV drug resistance. Hospital Practice 1996;6 :47-58.
- SABINO EC, DIAZ R, BRIGIDO LF, DUARTE AJS, MEYER A & BUSCH M: Distribution of HIV-1 subtypes seen in an AIDS clinic in São Paulo city, Brazil. AIDS 1996;10:1579-84.
- SEMPLE,M.: LOVEDAY,C.: WELLER,I.: AND TEDDER,R.: Direct Measurement of Viraemia in Patients Infected With HIV-1 and Its Relationship to Disease Progression and Zidovudine Therapy. Journal of Medical Virology 1991, 35:38-45.
- ST CLAIR, M. H.; MARTIN, J. L.; TUDOR-WILLIAMS, G.; BACH, M. C.; ET AL. Resistance to ddi and sensitivity to AZT induced by mutation in HIV-1 reverse transcriptase. Science 1991, 253: 1557-1559.

HIV/AIDS: EXPERT GROUP OF THE JOINT UNITED NATIONS PROGRAM ON HIV/AIDS; Implications of HIV variability for transmission: scientific and policy issues. AIDS 1997; 11: S1-S15.

UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic. WHO/EMCVIR/ASD/98.2, 1998.

VASUDEVACHARI, M. B.; ZHANG, Y. M.; IMAMICHI, H.; IMAMICHI, T.; FALLOON, J. AND SALZMAN, N. P. Emergence of Protease Inhibitor Resistance Mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Isolates from Patients and Rapid Screening Procedure for Their Detection. Antimicrobial Agents And Chemotherapy 1996;40: 2535-2541.

WAIN-HOBSON, S: Running the gamut of retroviral variation . Trends in Microbiology 1996;4:135-40.

WHO NETWORK FOR HIV ISOLATION AND CHARACTERIZATION: HIV-1 type 1 variation in World Health Organization-sponsored vaccine evaluation sites: Genetic screening, sequence analysis and preliminary biological characterization of selected viral strains. AIDS Res Hum Retroviruses 1994;10:1327-43.

WHO Guidelines for standard HIV isolation procedures GPA-WHO RIDVAD 94.2 , 1994

WINTERS MA; SHAFER RW; JELLINGER RA.; MAMTORA G; GINGERAS T AND MERIGAN TC Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Genotype and Drug Susceptibility Changes in Infected Individuals Receiving Dideoxyinosine Monotherapy for 1 to 2 Years. Antimicrobial Agents And Chemotherapy 1997, 41: 757-762.

Anexo

PROGRAMA NACIONAL DE DST/AIDS - MINISTÉRIO DA SAÚDE REDE NACIONAL DE GENOTIPAGEM (RENAGENO)

Consentimento Livre Esclarecido

O Ministério da Saúde e o Programa Nacional de DST e Aids, em conjunto com outras instituições públicas, procurando detectar a ocorrência de resistência do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em indivíduos que estejam utilizando medicamentos anti-retrovirais, vem procurando implantar uma rede nacional de laboratórios aptos a executar o exame conhecido como genotipagem. A realização desse exame, além de possibilitar a obtenção de informações ligadas à capacidade desse vírus de resistir aos medicamentos anti-retrovirais disponíveis, também poderá contribuir nas ações de combate à aids. A resistência do HIV aos medicamentos pode comprometer a capacidade dessas drogas beneficiar as pessoas infectadas.

Para a realização desse estudo, é necessário que seja colhido 10 ml do seu sangue. Uma ou mais coletas posteriores podem ser solicitadas a você, mas a autorização a essa coleta atual não o obriga a aceitar coletas posteriores. O sangue por você doado, além de permitir o isolamento e a caracterização do HIV, também deverá ter uma parte preservada para análises posteriores em instituições ligadas ao Ministério da Saúde ou à Organização Mundial da Saúde porém, sempre dentro dos objetivos descrito acima. Caso alguma metodologia nova venha usar o material por você doado e isso traga informações que possa beneficiá-lo, essas informações estarão a sua disposição, sendo repassadas à unidade de saúde onde você está sendo acompanhado, após aprovação de um comitê de bioética. Você não tem nenhuma obrigação de contribuir para esse ou outro estudo, e sua recusa não ocasionará nenhum prejuízo em seu atendimento médico. A eventual concordância agora não implica em nenhuma obrigação de coletas futuras. Se você concordar em participar dessa pesquisa, acontecerá o seguinte:

- ?? um dos pesquisadores, seu médico ou alguém da equipe de saúde poderá fazer uma breve entrevista e, após consulta ao seu prontuário, deverá preencher um formulário de solicitação do exame de genotipagem no qual deverá constar o seu nome, dados de identificação, entre outras informações. Todas essas informações serão anotadas de forma confidencial. Mesmo participando do estudo, você poderá se recusar a fornecer algumas das informações solicitadas, desde que isso não comprometa a avaliação do exame. Em momento algum seu nome será associado à entrevista em publicações do estudo. O resultado dessa pesquisa, se divulgado, irá garantir o total anonimato e a confidencialidade dos participantes.
- ?? será coletado 10 ml de sangue do seu braço. Como em qualquer coleta de sangue, costuma haver desconforto local e risco da formação de hematomas leves. Todas as medidas habituais serão tomadas para que isso não aconteça. Sempre que possível, essa coleta será realizada junto aos exames de rotina, evitando-se assim, coletas extras.
- ?? os resultados dos exames de genotipagem serão encaminhados para a unidade de saúde onde você é acompanhado.

Obs.: Mesmo após a assinatura desse documento, o seu exame poderá não ser colhido se as suas condições não preencherem os critérios de inclusão na RENAGENO.

Qualquer dúvida, favor contatar seu médico em sua unidade de saúde ou a Unidade de Assistência, Diagnóstico e Tratamento (UDAT) do PN DST/Aids pelos telefones 0XX-61-448 8008 ou 448 8009.

Eu, abaixo assinado, responsabilizo-me pelo cumprimento das condições aqui expostas.

Maria Candida de Souza Dantas - Programa Nacional de DST e Aids (UDAT)

Assinatura:

Nome do médico responsável pelo paciente na unidade de saúde:

Assinatura:

Após leitura do texto acima, afirmo ter compreendido o propósito do estudo e concordo em participar dessa pesquisa:

Nome: _____

Assinatura:
Local (Cidade/Estado) Data: __/__/200__