



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE DOENÇAS DE CONDIÇÕES  
CRÔNICAS E INFECÇÕES SEXUALMENTE  
TRANSMISSÍVEIS

# Manual Técnico para Avaliação de Exames de Genotipagem do HIV

Brasília  
2019



**MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE DOENÇAS DE CONDIÇÕES CRÔNICAS E INFECÇÕES  
SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS**

## **Manual Técnico para Avaliação de Exames de Genotipagem do HIV**

**Brasília – DF  
2019**



Tiragem: 500 exemplares

***Elaboração, distribuição e informações:***

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI)

SRTVN Quadra 701, lote D, Edifício PO700 – 5º andar

CEP: 70719-040 – Brasília/DF

Disque Saúde – 136

e-mail: [aids@aids.gov.br](mailto:aids@aids.gov.br)

site: [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br)

***Organização:***

Gerson Fernando Mendes Pereira

Alexsana Sposito Tresse

Ana Francisca Kolling

Ana Izabel Costa de Menezes

Érico Antônio Gomes de Arruda

Estevão Portela Nunes

Fernanda Fernandes Fonseca

Filipe de Barros Perini

Gláucio Mosimann Júnior

José Boulosa Alonso Neto

Nazle Mendonça Collaço Vêras

Monica Jaques de Moraes

Pablo Sebastian Velho

Simone de Barros Tenore

***Colaboração:***

Gerson Fernando Mendes Pereira

Alexsana Sposito Tresse

Ana Francisca Kolling

Ana Izabel Costa de Menezes

Fernanda Fernandes Fonseca

Filipe de Barros Perini

Gláucio Mosimann Júnior

José Boulosa Alonso Neto

Nazle Mendonça Collaço Vêras

Pablo Sebastian Velho

***Revisão ortográfica:***

Angela Gasperin Martinazzo (DCCI)

***Projeto gráfico / diagramação:***

Marcos Cleuton de Oliveira (DCCI)

## Lista de Figuras

Figura 1. Fluxo do exame de genotipagem do HIV.....	16
Figura 2. Campo para localização do paciente .....	17
Figura 3. Campo para seleção do paciente.....	17
Figura 4. Formulário parecer MRG.....	17
Figura 5. Informações do paciente.....	18
Figura 6. Visualização do laudo e parecer.....	18
Figura 7. Preenchimento das mutações.....	18
Figura 8. Campo para interpretação do resultado .....	19
Figura 9. Seleção do esquema ARV.....	19
Figura 10. Visualizando o esquema escolhido .....	20
Figura 11. Formulário para interpretação e sugestão de esquema terapêutico de Médico Referência em Genotipagem .....	21
Figura 12. Formulário para solicitação de exame de genotipagem do HIV .....	22
Figura 13. Paciente cadastrado em novo formulário.....	23
Figura 14. Visualização dos pacientes por MRG .....	24
Figura 15. Atualização cadastral.....	24
Figura 16. Algoritmo Brasileiro .....	25
Figura 17. Mutação no códon 184 da transcriptase reversa .....	34
Figura 18. Mutações principais e acessórias da protease .....	49
Figura 19. Barreira genética dos IP.....	49
Figura 20. Vias mutacionais do RAL .....	50
Figura 21. Algoritmo Stanford HIVdb.....	54
Figura 22. Preenchimento das mutações no algoritmo Stanford HIVdb.....	55
Figura 23. Interpretação das mutações pelo algoritmo Stanford HIVdb – PR....	56
Figura 24. Interpretação das mutações pelo algoritmo Stanford HIVdb – TR ....	57

## Lista de Quadros

Quadro 1. Considerações para o uso adequado do teste de genotipagem .....	45
Quadro 2. Mutações associadas aos análogos timidínicos .....	46
Quadro 3. Resumo da resistência aos ITRN.....	47
Quadro 4. Peso das mutações para a etravirina – Estudo DUET.....	47
Quadro 5. Peso das mutações para a etravirina – Monogram .....	48

Quadro 6. Resumo da resistência aos ITRNN.....	48
Quadro 7. Resumo da resistência a IP.....	50
Quadro 8. Resumo da resistência a INI.....	52
Quadro 9. Interpretação dos resultados do teste de genotipagem.....	53

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1. Posologia e ajustes dos ITRN.....	26
Tabela 2. Posologia e ajustes dos ITRNN.....	28
Tabela 3. Posologia e ajustes dos IP.....	29
Tabela 4. Posologia e ajustes dos INI.....	30
Tabela 5. Posologia e ajustes dos IE.....	32

## Lista de Abreviaturas

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
APV	amprenavir
ARV	antirretroviral
ATP	adenosina trifostato
ATV/r	atazanavir com reforço de ritonavir
AZT ou ZDV	zidovudina
CCR5	correceptor de quimiocina R5
CV	carga viral
d4T	estavudina
ddI	didanosina
DCCI	Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis
DNA	ácido desoxirribonucléico
DRV/r	darunavir com reforço de ritonavir
DTG	dolutegravir
EAD	ensino a distância
EFV	efavirenz
ENF	enfuvirtida
ETR	etravirina
EV	endovenoso(a)
EVG	elvitegravir
fAPV/r	fosamprenavir com reforço de ritonavir
FTC	entricitabina
FV	falha virológica
HIV	vírus da imunodeficiência humana ( <i>human immunodeficiency virus</i> )
HIV-1	vírus da imunodeficiência humana tipo 1 ( <i>human immunodeficiency virus - type 1</i> )
HIV-2	vírus da imunodeficiência humana tipo 2 ( <i>human immunodeficiency virus - type 2</i> )
HLA	antígeno leucocitário humano ( <i>human leukocyte antigen</i> )
IDV	indinavir

IE	inibidor de entrada
INI	inibidor de integrase
IP	inibidor de protease
IP/r	inibidor de protease com reforço de ritonavir
ITRN	inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
LPV/r	lopinavir com reforço de ritonavir
LT-CD4+	linfócito T CD4+
MDR	resistência a múltiplos fármacos ( <i>multidrug resistance</i> )
MRD	mutações relacionadas às drogas
MRG	Médico Referência em Genotipagem
MS	Ministério da Saúde
MVC	maraviroque
NFV	nelfinavir
NVP	nevirapina
PCDT	protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PCR	reação em cadeia da polimerase ( <i>polymerase chain reaction</i> )
PR	protease
PVHIV	pessoa vivendo com HIV
RAL	raltegravir
Renageno	Rede Nacional de Genotipagem
RN	recém-nascido
RNA	ácido ribonucleico
RTV	ritonavir
SC	subcutâneo(a)
Sisgeno	Sistema de Informação para Rede de Genotipagem
SQV/r	saquinavir com reforço de ritonavir
SUS	Sistema Único de Saúde
T20	enfuvirtida
TAM	mutações para os análogos de timidina ( <i>thymidinic analogue mutations</i> )
TARV	terapia antirretroviral
TDF	tenofovir
TR	transcriptase reversa
TPV/r	tipranavir com reforço de ritonavir

## Sumário

<b>Introdução .....</b>	<b>09</b>
<b>1 Conceitos fundamentais .....</b>	<b>11</b>
1.1 Vírus e variantes virais.....	11
1.2 Genética.....	11
1.3 Mutações.....	12
1.4 Falha virológica e <i>fitness</i> viral.....	12
1.5 Correceptores e teste de tropismo .....	14
<b>2 Sistema de Informação para Rede de Genotipagem – Sisgeno .....</b>	<b>15</b>
2.1 Localizando o paciente .....	16
2.2 Selecionando um paciente.....	17
2.3 Formulário de Parecer MRG.....	17
2.4 Mutações.....	18
2.5 Interpretação do resultado.....	19
2.6 Sugestão de esquema ARV.....	19
2.7 Modelo de interpretação e sugestão de esquema terapêutico de Médico Referência em Genotipagem.....	21
2.8 Formulário para solicitação de exame de genotipagem do HIV.....	22
2.9 Paciente cadastrado em novo formulário .....	23
2.10 Relatório de interpretação de resultados .....	24
2.11 Atualização cadastral.....	24
2.12 Algoritmo brasileiro.....	25
<b>3 Classes de antirretrovirais .....</b>	<b>25</b>
3.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) .....	25
3.2 Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN) .....	27
3.3 Inibidores da protease (IP) .....	28
3.4 Inibidores da integrase (INI) .....	30
3.5 Inibidores de entrada (IE) .....	31

<b>4 Mecanismos de resistência aos antirretrovirais .....</b>	<b>32</b>
4.1 Mecanismos de resistência aos ITRN.....	34
4.2 Mecanismos de resistência aos ITRNN .....	34
4.3 Mecanismos de resistência aos inibidores da protease .....	35
4.4 Mecanismos de resistência aos inibidores da integrase .....	36
4.5 Mecanismos de resistência aos inibidores de entrada .....	37
4.5.1 Mecanismos de resistência aos inibidores de fusão .....	37
4.5.2 Mecanismos de resistência aos antagonistas de CCR5.....	37
4.6 Resistência cruzada, resistência multidroga e hipersuscetibilidade aos ARV .....	40
<b>5 Testes de resistência aos antirretrovirais .....</b>	<b>42</b>
5.1 Testes de fenotipagem .....	43
5.2 Testes de genotipagem para resistência aos ARV .....	43
5.3 Testes para detecção do tropismo do HIV .....	44
5.4 Sequenciamento genômico de populações minoritárias do HIV.....	45
<b>6 Mutações de resistência aos antirretrovirais .....</b>	<b>45</b>
6.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) .....	46
6.2 Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN) .....	47
6.3 Inibidores da protease (IP) .....	48
6.4 Inibidores da integrase (INI) .....	50
<b>7 Interpretação do teste de genotipagem.....</b>	<b>53</b>
<b>Referências .....</b>	<b>58</b>

## Introdução

A história do HIV/aids, desde a sua descoberta até os dias de hoje, vem apresentando características dinâmicas no que diz respeito à epidemiologia, ao tratamento e também aos aspectos relacionados a estratégias de políticas públicas de saúde para o melhor atendimento às pessoas vivendo com HIV (PVHIV).

Por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), o Brasil garante tratamento para todas as pessoas com diagnóstico de HIV/aids. O país oferece uma extensa lista de possibilidades de antirretrovirais e se encontra alinhado com o que existe de mais atual na indicação de tratamento.

Seguindo os princípios para prescrição de antirretrovirais (ARV), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para manejo da infecção pelo HIV apresenta as melhores indicações para tratamento inicial e de resgate, considerando a barreira genética, eventos adversos e facilidade posológica. O objetivo do tratamento da PVHIV é a supressão viral, a boa adesão à terapia e o mínimo de eventos adversos aos ARV.

Entretanto, o insucesso do tratamento da PVHIV com ARV é reconhecido pela detecção de carga viral após seis meses de uso ou troca de ARV, após já se ter atingido indetectção viral, e/ou pelo aparecimento de doenças associadas ao HIV/aids.

A falha virológica (FV) pode apresentar como principais causas: má adesão ao tratamento pelo paciente, interações medicamentosas conducentes a subdoses dos ARV, **resistência viral a determinado ARV** e até mesmo comorbidades associadas. É fundamental realizar o diagnóstico precoce da FV para que se possa instituir, no menor tempo possível, esquema de resgate efetivo.

A resistência virológica aos ARV, seja adquirida ou primária, é detectada por meio de testes laboratoriais capazes de identificar as mutações com base no material genético viral. O teste mais utilizado é a genotipagem do HIV, que identifica as mutações de acordo com as classes de ARV.

No Brasil, os Médicos Referência em Genotipagem (MRG) são os profissionais que realizam a avaliação e interpretação desses exames. Desde 2002, quando o teste de genotipagem começou a ser disponibilizado pelo SUS, iniciou-se a formação de uma rede de MRG estaduais.

Os MRG são médicos que possuem a expertise e a autorização, pelo Ministério da Saúde, para realizar laudos técnicos visando a solicitação de esquemas de resgate para os pacientes falhados, mediante a interpretação do resultado dos exames de genotipagem.

Este Manual Técnico para Avaliação de Exames de Genotipagem tem como principal objetivo disponibilizar, de forma direta e organizada, as principais informações necessárias à realização de laudos e à avaliação de exames de genotipagem em PVHIV que apresentam FV.

Os pareceres dos MRG devem estar alinhados e em concordância com a política nacional de terapia de resgate (regida pelos PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos, crianças e adolescentes e gestantes), cujas estratégias para o manejo da resistência viral são baseadas na história clínica e terapêutica do paciente, nos resultados dos exames de genotipagem e na disponibilidade e sustentabilidade do acesso aos ARV no Brasil (1, 2, 3).

## 1 Conceitos fundamentais

O exame de genotipagem do HIV é uma forma direta e rápida de identificar o padrão genético das mutações virais que podem conferir resistência biológica a um ou mais medicamentos das diferentes classes terapêuticas.

Neste capítulo, são apresentados diversos conceitos fundamentais para a interpretação desse exame (4).

### 1.1 Vírus e variantes virais

**Vírus do tipo selvagem** – Cepa viral com constituição genética considerada normal, não apresentando mutações de resistência aos ARV.

**Vírus mutante** – Cepa viral com alterações genéticas distintas daquelas encontradas no vírus do tipo selvagem.

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

**Provírus** – Vírus cujo ácido nucleico é o DNA. Encontra-se integrado ao genoma do hospedeiro, no núcleo celular.

**Quasispécies** – Variantes virais distintas, porém geneticamente relacionadas, dentro de uma população de vírus que infecta uma pessoa. Essas cepas evoluíram ao longo do tempo a partir de uma cepa viral homogênea presente no inóculo que infectou o indivíduo. Uma pessoa infectada pelo HIV apresenta uma única quasispécie viral, a não ser que essa pessoa tenha se infectado pelo HIV proveniente de mais de uma fonte (indivíduo), o que ocorreria nos casos de infecção dupla (coinfecção ou superinfecção).

### 1.2 Genética

**Genótipo** – Sequências específicas de nucleotídeos que determinam o perfil genético do HIV-1.

**Fenótipo** – “Comportamentos” ou características do vírus. Podem estar relacionados à capacidade replicativa ou à citopatogenicidade do vírus *in vivo* ou *in vitro* (cultura).

**Sequenciamento genômico** – Reação laboratorial que determina a composição genética (sequência de nucleotídeos) de determinado genoma.

**Nucleotídeos** – Nucleosídeos fosforilados (ácido fosfórico). Os nucleosídeos são compostos por uma base nitrogenada – adenosina (a), citosina (c) timidina (t) e guanosina (g), para o DNA – e um açúcar – desoxirribose (pentose).

**Códon** – Grupos de três nucleotídeos que codificam um aminoácido.

### 1.3 Mutações

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

**Mutação neutra** – Mutação que não causa impacto na capacidade replicativa de um organismo, no caso o HIV (*fitness viral* – ver definição mais abaixo).

**Mutação deletéria** – Mutação que faz com que o vírus tenha pior capacidade replicativa (diminuição do *fitness*).

**Mutação principal** – Mutação que produz significativa perda de suscetibilidade ao ARV que a selecionou. Normalmente, é a primeira mutação que emerge em decorrência do uso do ARV em questão.

**Mutação acessória** – Mutação que emerge normalmente para recuperar o *fitness* perdido pelo aparecimento da mutação principal. Propicia uma perda modesta de suscetibilidade ao ARV que a selecionou.

**Polimorfismos virais** – Mutações genéticas que podem estar presentes nos vírus na ausência de pressão seletiva dos ARV, como possível fruto da evolução natural do vírus. Muitas vezes são “assinaturas” de vírus que caracterizam subtipos diferentes do HIV-1.

**Mutações pontuais** – Alterações genéticas resultantes de mutações em um único nucleotídeo.

**Mutações sinônimas ou silenciosas** – Mutações nucleotídeas que não levam à alteração do aminoácido em um determinado códon.

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

**Deleções** – Perda de fragmentos genéticos nucleotídicos, geralmente múltiplos de três, que leva a uma diminuição no número de aminoácidos da sequência viral.

**Recombinação** – Formação de um vírus geneticamente híbrido a partir de dois vírus distintos que infectaram a mesma célula.

### 1.4 Falha virológica e *fitness viral*

**Falha virológica** – Principal parâmetro para a configuração de falha ao tratamento, caracterizada por: CV-HIV detectável após seis meses do início ou modificação da TARV; ou CV-HIV detectável em indivíduos em TARV que mantinham CV-HIV indetectável.

**Vírus recombinantes** – Vírus “híbridos”, frutos de recombinação, que apresentam material genético de dois vírus parentais. Para que surjam vírus

recombinantes entre diferentes subtipos, é necessária a infecção dupla (ou mais) por vírus diferentes, às vezes de diferentes subtipos.

**Vias mutacionais para resistência aos ARV** – Grupo de mutações específicas selecionadas por um mesmo medicamento. Um determinado ARV pode selecionar mutações por várias vias mutacionais distintas em pacientes diferentes, sendo que normalmente somente uma via ocorrerá em um mesmo paciente.

**Fitness** – Capacidade adaptativa de um vírus em determinado meio ambiente. Um dos aspectos do *fitness* é sua capacidade replicativa, que se correlaciona diretamente com a CV. Quanto maior o *fitness*, maior a capacidade replicativa do vírus e, conseqüentemente, maior a CV no paciente. Mutações de resistência normalmente produzem uma diminuição da capacidade replicativa dos vírus, levando à perda do *fitness*. As mutações adicionais de resistência podem recuperar o *fitness* perdido pelo vírus, pelo menos parcialmente, em especial se essas mutações ocorrerem na protease (PR) viral. Entretanto, o vírus com melhor *fitness* na presença de ARV é o vírus resistente.

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

**Resistência aos medicamentos** – Diminuição significativa da suscetibilidade do HIV aos medicamentos.

**Resistência cruzada** – Resistência selecionada por um medicamento que levará à resistência a outro medicamento que ainda não foi utilizado.

**Hipersuscetibilidade** – Aumento da sensibilidade de uma cepa viral a um determinado ARV, quando comparada ao vírus do tipo selvagem.

**Resistência genotípica** – Presença de mutações genéticas relacionadas à redução de suscetibilidade a um ou mais ARV.

**Resistência fenotípica** – Redução da atividade antirretroviral *in vitro*, evidenciada por replicação viral na presença do medicamento.

**Resistência transmitida (ou primária)** – Resistência aos ARV detectada em vírus de pacientes virgens de tratamento antirretroviral.

**Resistência secundária** – Resistência aos ARV causada pela emergência de vírus resistentes em decorrência da pressão seletiva exercida pelos ARV.

**Resistência a múltiplos fármacos (MDR)** – Mutações ou conjunto de mutações que normalmente conferem resistência a todos os medicamentos de uma mesma classe de ARV.

## 1.5 Correceptores e teste de tropismo

**Correceptores do HIV** – Receptores das quimiocinas, utilizados pelo HIV para entrada na célula. Esses correceptores são o CCR5, o CXCR4 e o CCR2. O uso de correceptores específicos por uma determinada variante do HIV-1 define o que tem sido chamado de tropismo do HIV.

**CCR5** – Receptor de quimiocina (MIP1- $\alpha$ , MIP1- $\beta$  e RANTES) encontrado na superfície de algumas linhagens celulares. É utilizado como correceptor para a entrada do HIV nas células.

**CXCR4** – Receptor de quimiocina (SDF-1, PBSF) encontrado na superfície de algumas linhagens celulares. É utilizado como correceptor para a entrada do HIV nas células.

**Tropismo do HIV** – Afinidade específica do vírus pelo CCR5 e pelo CXCR4 no mecanismo de entrada do HIV na célula.

**R5** – Variante viral do HIV que utiliza o correceptor CCR5 para entrada na célula.

**X4** – Variante viral do HIV que utiliza o correceptor CXCR4 para entrada na célula.

**Tropismo duplo** – Variante viral do HIV capaz de utilizar tanto o correceptor CCR5 quanto o CXCR4 para entrada na célula.

**Teste de tropismo** – Teste laboratorial que define o tropismo do HIV pelos receptores CCR5 ou CXCR4. É fundamental para determinar a suscetibilidade aos antagonistas de CCR5.

**Teste de fenotropismo** – Teste de fenotipagem que define o tropismo do HIV. Expressa seus resultados determinando a presença de variantes R5 ou X4 ou DM (ver definição mais acima). Com relação a essa última, o teste é incapaz de determinar se existem misturas de variantes R5 e X4 ou se existe a presença de vírus com tropismo duplo.

**Teste de genotropismo** – Teste de genotipagem que define o tropismo do HIV. Expressa seus resultados determinando a presença de variantes R5 ou variantes que utilizam o receptor CXCR4 (não é capaz de discriminar variantes X4 de variantes com tropismo duplo). É o método utilizado pelo Ministério da Saúde.

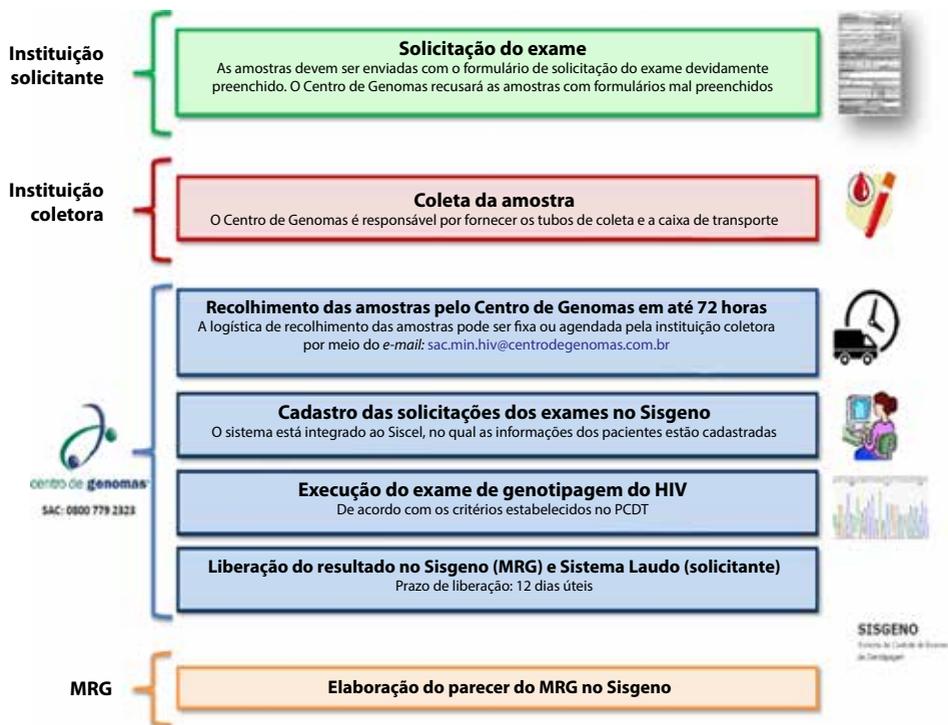
## 2 Sistema de Informação para Rede de Genotipagem– Sisgeno

Os Médicos Referência em Genotipagem (MRG) são responsáveis por analisar e interpretar a resistência genotípica (mutações do HIV) detectada por meio do exame de genotipagem. O uso do Sistema de Informação para Rede de Genotipagem (Sisgeno) permite a consulta de exames e a emissão de parecer pelos MRG. Por meio desse sistema, o MRG pode acompanhar a situação atual do exame e consultar o histórico de exames e pareceres anteriores, além do histórico terapêutico do paciente. Essas informações darão subsídio à interpretação do exame e à emissão do parecer com a sugestão terapêutica.

Considerando essa necessidade, o Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI) implantou a Rede Nacional de Genotipagem (Renageno) para executar o exame de genotipagem. Por essa rede, é possível estimar, nas diferentes áreas geográficas e subtipos circulantes, a prevalência de mutações e sua associação com o estadiamento clínico, além da exposição prévia aos medicamentos e aos esquemas terapêuticos em uso no momento da coleta.

Em 2015, na busca de novas estratégias para proporcionar maior agilidade à realização dos exames de genotipagem do HIV-1, aliada às dificuldades de aquisição dos reagentes, o DCCI optou por centralizar a realização do exame de genotipagem em um único laboratório. Para tanto, houve a reorganização da Renageno e do fluxo do exame de genotipagem do HIV, conforme demonstrado a seguir:

Figura 1. Fluxo do exame de genotipagem do HIV



Fonte: DCCI/SVS/MS.

O Sisgeno foi desenvolvido para suprir o projeto de implantação da Rede Nacional para Genotipagem do HIV-1 (Renageno). Esse sistema armazena informações geradas a partir dos exames realizados para futuras análises e serve como ferramenta de acompanhamento desses exames para Médicos Referência em Genotipagem (MRG) e laboratórios credenciados.

Todos os Médicos Referência em Genotipagem, após conclusão da Oficina de Formação (parte presencial e parte EAD), recebem senha e login de acesso ao Sisgeno.

A seguir, demonstra-se o passo a passo para iniciar a digitação do parecer.

## 2.1 Localizando o paciente

Digite o nome completo ou parte do nome do paciente. A seguir, clique em “Pesquisar”.

## Figura 2. Campo para localização do paciente

Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

## 2.2 Selecionando um paciente

Clique sobre o paciente desejado.

## Figura 3. Campo para seleção do paciente

DATA DE INSCRIÇÃO	DATA DE EXAME	MUNICÍPIO	NOME DO PACIENTE	DATA DO NASCIMENTO	STATUS
01/01/2018	01/01/2018	1001 - São Paulo	JOÃO DA SILVA	12/01/1978	Exame não realizado
02/01/2018	02/01/2018	1001 - São Paulo	MARIA DA SILVA	13/01/1979	Exame não realizado
03/01/2018	03/01/2018	1001 - São Paulo	JOÃO DA SILVA	14/01/1980	Exame não realizado
04/01/2018	04/01/2018	1001 - São Paulo	MARIA DA SILVA	15/01/1981	Exame não realizado
05/01/2018	05/01/2018	1001 - São Paulo	JOÃO DA SILVA	16/01/1982	Exame não realizado
06/01/2018	06/01/2018	1001 - São Paulo	MARIA DA SILVA	17/01/1983	Exame não realizado
07/01/2018	07/01/2018	1001 - São Paulo	JOÃO DA SILVA	18/01/1984	Exame não realizado
08/01/2018	08/01/2018	1001 - São Paulo	MARIA DA SILVA	19/01/1985	Exame não realizado
09/01/2018	09/01/2018	1001 - São Paulo	JOÃO DA SILVA	20/01/1986	Exame não realizado
10/01/2018	10/01/2018	1001 - São Paulo	MARIA DA SILVA	21/01/1987	Exame não realizado
11/01/2018	11/01/2018	1001 - São Paulo	JOÃO DA SILVA	22/01/1988	Exame não realizado
12/01/2018	12/01/2018	1001 - São Paulo	MARIA DA SILVA	23/01/1989	Exame não realizado
13/01/2018	13/01/2018	1001 - São Paulo	JOÃO DA SILVA	24/01/1990	Exame não realizado

Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

## 2.3 Formulário de Parecer MRG

Clique na aba “Formulário de Parecer do Médico de Referência em Genotipagem”.

Nessa página é possível consultar os exames do paciente, clicando em “Histórico de Exames do Paciente”.

## Figura 4. Formulário parecer MRG

Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

### Figura 5. Informações do paciente

Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

Clicando na data da coleta, você irá visualizar a tela a seguir:

### Figura 6. Visualização do laudo e parecer

Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

Laudo do Centro de genomas

Parecer do MRG

## 2.4 Mutações

Nos campos abaixo, é necessário o preenchimento de cada tipo de mutação e a data do resultado.

### Figura 7. Preenchimento das mutações

Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

## 2.5 Interpretação do resultado

Exemplo:

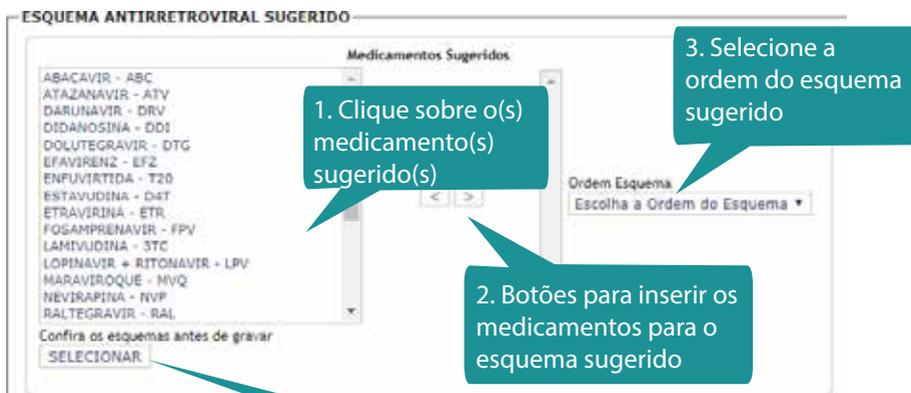
**Figura 8. Campo para interpretação do resultado**



Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

## 2.6 Sugestão de esquema ARV

**Figura 9. Seleção do esquema ARV**



Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

**Figura 10. Visualizando o esquema escolhido**

Botões para cancelar a seleção dos medicamentos

Clique sobre o botão "gravar" para finalizar o parecer

Selecione "Sim" para liberar a interpretação do resultado

Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

Observação: durante o processo de formação de novos MRG, o tutorando não libera o laudo; ele apenas o grava para que seu tutor o avalie e realize a liberação.

## 2.7 Modelo de interpretação e sugestão de esquema terapêutico de Médico Referência em Genotipagem

**Figura 11. Formulário para interpretação e sugestão de esquema terapêutico de Médico Referência em Genotipagem**

Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde		Data : 22/07/2019 Formulário C Nº Parecer:	
<b>Interpretação e Sugestão de Esquema Terapêutico do Médico de Referência em Genotipagem</b>			
<b>Instituição solicitante</b>		<b>Telefone Contato</b>	
AMBULATÓRIO DE DST/AIDS DE PALHOÇA / SC			
<b>DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE</b>			
<b>Nome paciente</b>		<b>Data de Nascimento</b>	
.			
<b>Cidade de Nascimento</b>	<b>UF</b>	<b>Número SISCEL</b>	
<b>Cartão Nacional de Saúde-CNS</b>		<b>Gestante</b>	<b>Prontuario</b>
		NÃO	
<b>Nome do Responsável (se menor de idade)</b>		<b>CPF Responsável (se menor de idade)</b>	
<b>DADOS DA SOLICITAÇÃO</b>			
<b>Data do recebimento da solicitação</b>		<b>Médico Solicitante (UF/CRM - Nome)</b>	
12/01/2016		UF/CRM:SC/20226 - ANDRE LUIS DE SOUZA FERNANDES	
<b>MUTAÇÕES</b>			
Mutações Associadas aos ITRN			
Mutações Associadas aos ITRNN			
Outros Polimorfismos na Transcriptase Reversa			
Mutações Associadas a Inibidores de Protease			
Outros Polimorfismos na Protease			
Data			
<b>INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO</b>			
MUTAÇÕES ENTRE ITRNN INVIABILIZANDO EFZ E NVP			
PROTEASE SEM MUTAÇÕES RELEVANTES			
65R CAUSA RESISTÊNCIA A TDF, DDI, ABC E D4T			
<b>ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL SUGERIDO</b>			
A) Zidovudina + Lamivudina (AZL) - Lopinavir + Ritonavir (LPV)			
B) Ritonavir (RTV) - Zidovudina (AZT) - Lamivudina (3TC) - Atazanavir (ATV)			
<b>OBSERVAÇÕES</b>			
<b>DADOS DO MÉDICO DE REFERÊNCIA EM GENOTIPAGEM (MRG)</b>			
		UF/CRM: /	
<b>Telefone Comercial</b>	<b>Telefone Residencial</b>	<b>Celular</b>	
<b>E-mail</b>		<b>Data da Sugestão</b>	
<b>Assinatura e Carimbo</b>			

Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

## 2.8 Formulário para solicitação de exame de genotipagem do HIV

Figura 12. Formulário para solicitação de exame de genotipagem do HIV

Consulta Paciente    Formulário para Solicitação de Exame de Genotipagem de HIV    Formulário de Parecer do Médico

Solicitação nº: 100072742

Imprimir Formulário de Solicitação

**PACIENTE CADASTRAL EM NOVO FORMULÁRIO**

Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde

Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde

Data: 22/07/2019  
Formulário A.  
Nº Parecer:

**Formulário para Solicitação de Exame de Genotipagem**

1. Instituição solicitante (carimbo padrão)						2. CNPJ						
<b>Dados de Identificação do Paciente</b>												
3. Nome				4. Data de Nascimento				5. Sexo				
6. Cidade de Nascimento						7. UF			8. Raça/Cor			
9. Número de identidade			10. CPF			11. Escolaridade De 4 a 7 anos						
12. Número SUSCEL			13. Cartão Nacional de Saúde - CNS			14. Gestante Não		15. Telefone do Paciente		16. Prontuário		
17. Nome do Responsável(se o paciente for menor de idade)						18. CPF do Responsável (se o paciente for menor de idade)						
19. Nome da Mãe												
20. Endereço do Paciente						21. Bairro			22. CEP			
23. Cidade de residência do paciente						24. UF			25. Cód. IBGE Município			
<b>Dados Clínicos</b>												
26. Diagnóstico sorológico de infecção pelo HIV (més/ano) Ignorado			27. Paciente compareceu as últimas 3 consultas médicas de retorno agendadas?			28. História patológica progressiva Doença definidora de Aids?			29. Estado Clínico atual Sintomático		30. Genotipagem Anterior Não	
31. As condições clínicas do paciente ou uso de medicamentos contra-indicam a utilização de algum medicamento a ser utilizado em esquema ARV futuro? Quais?												
32. Resultados de Linfócitos T + CD4						33. Resultados de Carga Viral						
Situação		Data da Coleta		CD4	% CD4	Técnica	Situação		Data de Coleta	Copias	LDD	Técnica
Último		10/2015		72	8,985		CV instabilidade anterior ao esc. ARV atual					
Penúltimo							CV mais baixa durante esc. atual					
Mais Baixo							Última Carga Viral realizada		10/2015	39437	4,986	
34. Medicamentos Antirretrovirais já utilizados e atualmente em uso pelo Paciente												
Início e Fim do Tratamento * Múltipla de Tróca    * Outras Histórias de Tróca    * Esquemas												
1ª -    * Zidovudina(ZDV) - Zalcitabina(ZC) - Abacavir(ABC) - Didanosina(DD) - Efavirenz(EFV) - Rilmenavir(RTV) - Nevirapina(NVP) - Lopinavir(LPV) - Zalcitabina(ZC) - Efavirenz(EFV) - Nevirapina(NVP) - Raltegravir(RG) - Indinavir(IN) - Amprenavir(APV) - Indinavir/ritonavir(IDV/RTV 800/100) - Tenofovir(TDF) - Abacavir(ABC) - Bictegravir(BIC)												
2ª -    * Zidovudina + Lamivudina(ZL) - Lopinavir + Rilmenavir(LPV)												
3ª -    *												
4ª -    *												
5ª -    *												
6ª -    *												
7ª -    *												
8ª -    *												
9ª -    *												
10ª -    *												
11ª -    *												
12ª -    *												
13ª -    *												
14ª -    *												
15ª -    *												
16ª -    *												
17ª -    *												
18ª -    *												
19ª -    *												
20ª -    *												
21ª -    *												
22ª -    *												
23ª -    *												
24ª -    *												
25ª -    *												
26ª -    *												
27ª -    *												
28ª -    *												
29ª -    *												
30ª -    *												
31ª -    *												
32ª -    *												
33ª -    *												
34ª -    *												
35ª -    *												
36ª -    *												
37ª -    *												
38ª -    *												
39ª -    *												
40ª -    *												
41ª -    *												
42ª -    *												
43ª -    *												
44ª -    *												
45ª -    *												
46ª -    *												
47ª -    *												
48ª -    *												
49ª -    *												
50ª -    *												
51ª -    *												
52ª -    *												
53ª -    *												
54ª -    *												
55ª -    *												
56ª -    *												
57ª -    *												
58ª -    *												
59ª -    *												
60ª -    *												
61ª -    *												
62ª -    *												
63ª -    *												
64ª -    *												
65ª -    *												
66ª -    *												
67ª -    *												
68ª -    *												
69ª -    *												
70ª -    *												
71ª -    *												
72ª -    *												
73ª -    *												
74ª -    *												
75ª -    *												
76ª -    *												
77ª -    *												
78ª -    *												
79ª -    *												
80ª -    *												
81ª -    *												
82ª -    *												
83ª -    *												
84ª -    *												
85ª -    *												
86ª -    *												
87ª -    *												
88ª -    *												
89ª -    *												
90ª -    *												
91ª -    *												
92ª -    *												
93ª -    *												
94ª -    *												
95ª -    *												
96ª -    *												
97ª -    *												
98ª -    *												
99ª -    *												
100ª -    *												
101ª -    *												
102ª -    *												
103ª -    *												
104ª -    *												
105ª -    *												
106ª -    *												
107ª -    *												
108ª -    *												
109ª -    *												
110ª -    *												
111ª -    *												
112ª -    *												
113ª -    *												
114ª -    *												
115ª -    *												
116ª -    *												
117ª -    *												
118ª -    *												
119ª -    *												
120ª -    *												
121ª -    *												
122ª -    *												
123ª -    *												
124ª -    *												
125ª -    *												
126ª -    *												
127ª -    *												
128ª -    *												
129ª -    *												
130ª -    *												
131ª -    *												
132ª -    *												
133ª -    *												
134ª -    *												
135ª -    *												
136ª -    *												
137ª -    *												
138ª -    *												
139ª -    *												
140ª -    *												
141ª -    *												
142ª -    *												
143ª -    *												
144ª -    *												
145ª -    *												
146ª -    *												
147ª -    *												
148ª -    *												
149ª -    *												
150ª -    *												
151ª -    *												
152ª -    *												
153ª -    *												
154ª -    *												
155ª -    *												
156ª -    *												
157ª -    *												
158ª -    *												
159ª -    *												
160ª -    *												
161ª -    *												
162ª -    *												
163ª -    *												
164ª -    *												
165ª -    *												
166ª -    *												
167ª -    *												
168ª -    *												
169ª -    *												
170ª -    *												
171ª -    *												
172ª -    *												
173ª -    *												
174ª -    *												
175ª -    *												
176ª -    *												
177ª -    *												
178ª -    *												
179ª -    *												
180ª -    *												
181ª -    *												
182ª -    *												
183ª -    *												
184ª -    *												
185ª -    *												
186ª -    *												
187ª -    *												
188ª -    *												
189ª -    *												
190ª -    *												
191ª -    *												
192ª -    *												
193ª -    *												
194ª -    *												
195ª -    *												
196ª -    *												
197ª -    *												
198ª -    *												
199ª -    *												
200ª -    *												
201ª -    *												
202ª -    *												
203ª -    *												
204ª -    *												
205ª -    *												
206ª -    *												
207ª -    *												
208ª -    *												
209ª -    *												
210ª -    *												
211ª -    *												
212ª -    *												
213ª -    *												
214ª -    *												
215ª -    *												
216ª -    *												
217ª -    *												
218ª -    *												
219ª -    *												
220ª -    *												
221ª -    *												
222ª -    *												
223ª -    *												
224ª -    *												
225ª -    *												
226ª -    *												
227ª -    *												
228ª -    *												
229ª -    *												
230ª -    *												
231ª -    *												
232ª -    *												
233ª -    *												
234ª -    *												
235ª -    *												
236ª -    *												
237ª -    *												
238ª -    *												
239ª -    *												
240ª -    *												
241ª -    *												
242ª -    *												
243ª -    *												
244ª -    *												
245ª -    *												
246ª -    *												
247ª -    *												
248ª -    *												
249ª -    *												
250ª -    *												
251ª -    *												
252ª -    *												
253ª -    *												
254ª -    *												
255ª -    *												
256ª -    *												
257ª -    *												
258ª -    *												
259ª -    *												
260ª -    *												
261ª -    *												
262ª -    *												
263ª -    *												
264ª -    *												
265ª -    *												
266ª -    *												
267ª -    *												
268ª -    *												
269ª -    *												
270ª -    *												
271ª -    *												
272ª -    *												
273ª -    *												
274ª -    *												
275ª -    *												
276ª -    *												
277ª -    *												
278ª -    *												
279ª -    *												
280ª -    *												
281ª -    *												
282ª -    *												
283ª -    *												
284ª -    *												
285ª -    *												
286ª -    *												
287ª -    *												
288ª -    *												
289ª -    *												
290ª -    *												
291ª -    *												
292ª -    *												
293ª -    *												
294ª -    *												
295ª -    *												
296ª -    *												
297ª -    *												
298ª -    *												
299ª -    *												
300ª -    *												
301ª -    *												
302ª -    *												
303ª -    *												
304ª -    *												
305ª -    *												
306ª -    *												
307ª -    *												
308ª -    *												
309ª -    *												
310ª -    *												
311ª -    *												
312ª -    *												
313ª -    *												
314ª -    *												
315ª -    *												
316ª -    *												
317ª -    *												
318ª -    *												
319ª -    *												
320ª -    *												
321ª -    *												
322ª -    *												
323ª -    *												
324ª -    *												
325ª -    *												
326ª -    *												
327ª -    *												
328ª -    *												
329ª -    *												
330ª -    *												
331ª -    *												
332ª -    *												
333ª -    *												
334ª -    *												
335ª -    *												
336ª -    *												
337ª -    *												
338ª -    *												
339ª -    *												
340ª -    *												
341ª -    *												
342ª -    *												
343ª -    *												
344ª -    *												
345ª -    *												
346ª -    *												
347ª -    *												
348ª -    *												
349ª -    *												
350ª -    *												
351ª -    *												
352ª -    *												
353ª -    *												
354ª -    *												
355ª -    *												
356ª -    *												
357ª -    *												
358ª -    *												
359ª -    *												
360ª -    *												
361ª -    *												
362ª -    *												
363ª -    *												
364ª -    *												
365ª -    *												
366ª -    *												
367ª -    *												
368ª -    *												
369ª -    *												
370ª -    *												
371ª -    *												
372ª -    *												
373ª -    *												
374ª -    *												
375ª -    *												
376ª -    *												
377ª -    *												
378ª -    *												
379ª -    *												
380ª -    *												
381ª -    *												
382ª -    *												
383ª -    *												
384ª -    *												
385ª -    *												
386ª -    *												
387ª -    *												
388ª -    *												
389ª -    *												
390ª -    *												
391ª -    *												
392ª -    *												
393ª -    *												
394ª -    *												
395ª -    *												
396ª -    *												
397ª -    *												
398ª -    *												
399ª -    *												
400ª -    *												
401ª -    *												
402ª -    *												
403ª -    *												
404ª -    *												
405ª -    *												
406ª -    *												
407ª -    *												
408ª -    *												
409ª -    *												
410ª -    *												
411ª -    *												
412ª -    *												
413ª -    *												
414ª -    *												
415ª -    *												
416ª -    *												
417ª -    *												
418ª -    *												
419ª -    *												
420ª -    *												
421ª -    *												
422ª -    *												
423ª -    *												
424ª -    *												
425ª -    *												
426ª -    *												
427ª -    *												
428ª -    *												
429ª -    *												
430ª -    *												
431ª -    *												
432ª -    *												
433ª -    *												
434ª -    *												
435ª -    *												
436ª -    *												
437ª -    *												
438ª -    *												
439ª -    *												
440ª -    *												
441ª -    *												

## 2.9 Paciente cadastrado em novo formulário

Figura 13. Paciente cadastrado em novo formulário

**PACIENTE CADASTRADO EM NOVO FORMULÁRIO**

**INFORMAÇÕES GERAIS**

1. Nome: A. F. B. 2. Data de Nascimento: 01/01/1970 3. Sexo: M 4. Estado: DF 5. Município: Brasília 6. UF: DF 7. CEP: 70000-000 8. Endereço: S. E. Park 9. Telefone: (61) 3333-3333 10. E-mail: a.f.b@brasil.com.br 11. Data de Cadastro: 26/01/2016 12. Hora de Cadastro: 08:50:00

**INFORMAÇÕES DE LABORATÓRIO**

13. Tipo de Exame: 14. Quantidade de Amostras: 15. Tipo de Amostra: 16. Data de Coleta: 20/01/2016 17. Hora de Coleta: 08:00:00 18. Data de Recebimento: 26/01/2016 19. Hora de Recebimento: 08:50:00 20. Data de Resultado: 28/01/2016 21. Hora de Resultado: 08:00:00

**SITUAÇÃO DA AMOSTRA**

Nome: A. F. B.  
Número da Solicitação: 100072742  
Amostra: 295C160603  
Genotipagem Convencional  
Condição de Chegada: Amostra Adequada  
Data da Coleta: 20/01/2016 08:00:00  
Data de Recebimento: 26/01/2016 08:50:00  
Data de Resultado: 28/01/2016 08:00:00  
Resultado: Digitado

Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

## 2.10 Relatório de interpretação de resultados

Clique nas opções **“Relatórios”** e **“Interpretação de Resultados”**.

### Figura 14. Visualização dos pacientes por MRG

#### Pacientes por Médico de Referência em Genotipagem

Digite o período do resultado

Período Inicial

Período Final

PDF Excel

Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

## 2.11 Atualização cadastral

Clique na opção **“Atualização cadastral”**.

A atualização das informações cadastrais servirá para estreitar o relacionamento entre o DCCI e os MRG que fazem parte da rede de genotipagem do HIV. Os e-mails informados serão utilizados para envio de comunicados, avisos e informações referentes ao Sisgeno. O remetente da mensagem será: Sisgeno – Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.

### Figura 15. Atualização cadastral

Data da Última Atualização: 14/06/2016 10:18:00

Nome

CPF

Fone Comercial

Fone Residencial

Celular

E-mail

Gravar

Esconder

Esconder o número do telefone no formulário do parecer.

Esconder

Esconder o número do telefone no formulário do parecer.

Esconder

Esconder o número do telefone no formulário do parecer.

Selecione “Esconder” para que as informações não apareçam no parecer e depois clique em “Gravar”

Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

## 2.12 Algoritmo brasileiro

Clique na opção “Algoritmo Brasileiro”.

Figura 16. Algoritmo Brasileiro



Fonte: Sisgeno – DCCI/SVS/MS.

## 3 Classes de antirretrovirais

Atualmente, seis classes de medicamentos antirretrovirais estão disponíveis para o tratamento das PVHIV: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores da protease (IP), inibidores da integrase (INI), inibidores de fusão (IF) e antagonistas de correceptores CCR5 (as duas últimas correspondem aos inibidores de entrada – IE).

O ajuste da dose de ARV em pacientes com disfunção renal e/ou hepática, quando indicado, deve ser orientado pelo PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (1).

### 3.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN)

Os ITRN atuam como terminadores da cadeia de DNA, inibindo a transcrição do genoma viral (RNA) para DNA. São medicamentos estruturalmente muito semelhantes aos nucleosídeos verdadeiros: adenosina (a), guanosina (g), citosina (c) e timidina (t).

Durante o processo da transcrição reversa, os ITRN substituem, de forma competitiva, os nucleosídeos verdadeiros.

A zidovudina (AZT) e a estavudina (d4T) são análogas à timidina; a lamivudina (3TC) e a entricitabina (FTC) são análogas à citosina; a didanosina (ddl) e o tenofovir (TDF) são análogos à adenosina; o abacavir (ABC) é análogo à guanosina.

Desse modo, durante a polimerização do vírus, a enzima transcriptase reversa (TR) pode, em vez de usar o nucleotídeo verdadeiro, colocar um falso nucleotídeo no final da cadeia (AZT no lugar da timidina, por exemplo) e, assim, interromper essa etapa do ciclo replicativo do HIV (4).

A Tabela 1 apresenta os medicamentos disponíveis dessa classe e suas respectivas apresentações, posologia, ajustes e outras observações específicas de algumas drogas.

**Tabela 1. Posologia e ajustes dos ITRN**

Nome (sigla)	Apresentação	Dose	Ajuste renal	Ajuste hepático	Comentários
Abacavir (ABC)	300mg (comprimido)  20mg/mL (solução oral)	≥3 meses: 8mg/kg 12/12h (dose máx. 600mg/dia)  ≥12 anos: 300mg 12/12h  Adultos: 300mg 12/12h ou 600mg 1x/dia	Não	Sim	Exige realização do teste HLA-B*5701. Genótipo HLA-B*5701 positivo contraindica o uso do ABC
Lamivudina (3TC)	150mg (comprimido)  10mg/mL (solução oral)	<30 dias: 2mg/kg 12/12h  >30 dias: 4mg/kg 12/12h (dose máx. 300mg/dia)  ≥12 anos/adultos: 150mg 12/12h	Sim	Não	
Fumarato de tenofovir (TDF)	300mg (comprimido)	>12 anos e ≥35kg: 300mg/dia 1x/dia	Sim	Não	

continua

conclusão

Nome (sigla)	Apresentação	Dose	Ajuste renal	Ajuste hepático	Comentários
Zidovudina (AZT ou ZDV)	100mg (comprimido)	<p>RN com menos de 30 semanas de idade gestacional: 1,5mg/kg IV 12/12h</p> <p>RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 1,5mg/kg IV 12/12h nos primeiros 14 dias de vida e 2,3mg/kg/dose 12/12h a partir do 15º dia</p> <p>RN com 35 semanas de idade gestacional ou mais: 3mg/kg IV 12/12h</p> <p>4kg-9kg: 9mg/kg 12/12h</p> <p>9kg-30kg: 12mg/kg 12/12h</p> <p>≥30kg: 300mg 12/12h</p> <p>Adultos: 300mg 12/12h</p>	Sim	Sim	

Fonte: Brasil, 2018 (1) e Brasil, 2018 (2).

Nota: associações disponíveis no Brasil:

- o AZT 300mg + 3TC 150mg
- o TDF 300mg + 3TC 300mg
- o TDF 300mg + 3TC 300mg + EFV 600mg

### 3.2 Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN)

Os ITRNN atuam por meio da ligação direta com a transcriptase reversa, impedindo, da mesma forma, a transcrição do RNA viral presente no citoplasma para o DNA celular.

Esses medicamentos se ligam a sítios específicos da TR, localizados próximos ao sítio ativo desta. Tal ligação inibe a ação da enzima, e as mutações de resistência promovem uma alteração na sua conformação estrutural, impedindo a ligação dos ITRNN (4).

A Tabela 2 apresenta os medicamentos disponíveis dessa classe e suas respectivas apresentações, posologia, ajustes e outras observações específicas de algumas drogas.

**Tabela 2. Posologia e ajustes dos ITRNN**

Nome (sigla)	Apresentação	Dose	Ajuste renal	Ajuste hepático	Comentários
Efavirenz (EFV)	600mg (comprimido)	≥3 anos 10kg-15kg: 200mg/dia 15kg-20kg: 250mg/dia 20kg-25kg: 300mg/dia 25kg-32,5kg: 350mg/dia 32,5kg-40kg: 400 mg/dia ≥40kg/adulto: 600mg/dia	Não	Não	
Nevirapina (NVP)	200mg (comprimido)	14 dias a 8 anos: 200mg/m <sup>2</sup> 1x/dia por 14 dias, depois: 200mg/m <sup>2</sup> 12/12h ≥8 anos: 120-150mg/m <sup>2</sup> (dose máx. 200mg 12/12h) Adolescentes e adultos: 200mg 1x/dia por 14 dias, depois: 200mg 12/12h	Não	Sim	Nas primeiras duas semanas, iniciar com 200mg 1x/dia e posteriormente 200mg a cada 12h
Etravirina (ETR)	100mg (comprimido) 200mg (comprimido)	≥6 anos e 16kg-20kg: 100mg 12/12h 20kg-25kg: 125mg 12/12h 25kg-30kg: 150mg 12/12h ≥30kg e adultos: 200mg 12/12h	Não	Sim	Não pode ser coadministrado com TPV/r, IP sem ritonavir ou com ITRNN. Cautela se for coadministrado com LPV/r

Fonte: Brasil, 2018 (1) e Brasil, 2018 (2).

### 3.3 Inibidores da protease (IP)

A protease (PR) do HIV tem a função de clivar as poliproteínas virais em proteínas funcionais (enzimas) e proteínas estruturais durante o processo de maturação viral. Os inibidores da protease (IP) ocupam de forma competitiva o sítio ativo da PR. Isso significa que, de forma aleatória, esse sítio pode ser ocupado por uma poliproteína viral (substrato natural) ou por uma molécula de IP. Se a PR do HIV está bloqueada, as poliproteínas virais não são clivadas, ocorrendo a liberação de partículas imaturas e não infectantes. O excesso de IP dentro da célula, em comparação com o substrato natural, faz com que haja inibição da replicação do vírus.

É interessante notar que, sob a ação dos IP, o vírus continua sendo encapsulado e liberado da célula por mais um ciclo replicativo. Entretanto, por possuírem poliproteínas não clivadas em seu interior, as partículas virais que sofreram ação dos IP não serão infectantes e, portanto, o ciclo de vida do HIV é interrompido.

O ritonavir (RTV) inibe o citocromo CYP450, diminuindo a metabolização dos outros IP usados concomitantemente. Os esquemas contendo IP/r aumentam os níveis basais desses IP, sem alteração significativa no pico sérico do medicamento. Essa estratégia leva ao aumento na barreira genética para resistência aos ARV (4).

A Tabela 3 apresenta os medicamentos disponíveis dessa classe e suas respectivas apresentações, posologia, ajustes e outras observações específicas de algumas drogas.

**Tabela 3. Posologia e ajustes dos IP**

Nome (sigla)	Apresentação	Dose	Ajuste renal	Ajuste hepático	Comentários
Atazanavir (ATV)	300mg (cápsula) 200mg (cápsula)	≥6 anos e 15kg-20kg: 150mg 1x/dia 20kg-40kg: 200mg 1x/dia ≥40 kg/adultos: 300mg 1x/dia (Sempre associado a RTV 100mg 1x/dia)	Não	Sim	
Darunavir (DRV)	75mg (comprimido) 150mg (comprimido) 600mg (comprimido)	20kg-30kg: 375mg 2x/dia 30kg-40kg: 450mg 2x/dia ≥40kg/adultos: 600mg 2x/dia	Não	Sim	
Ritonavir (RTV ou /r)	100mg (comprimido)	100mg 1x/dia com ATV 100mg 12/12h com DRV 400mg com TPV	Não	Sim	Booster
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	80mg + 20mg/mL (solução oral)	14 dias a 12 meses: 300mg/m <sup>2</sup> + RTV 75mg/m <sup>2</sup> 12/12h ≥1 ano: 230mg/m <sup>2</sup> + RTV 57,5mg/m <sup>2</sup> 12/12h >35kg: 400mg 12/12h + RTV 100mg 12/12h	Não	Não	
Tipranavir (TPV)	100mg/mL (solução oral) 250mg (cápsula gelatinosa)	2 a 18 anos: 14mg/kg + RTV 6mg/kg 12/12h (dose máx. 500mg 2x/dia) Adultos: 500mg 2x/dia	Não	Sim	

Fonte: Brasil, 2018 (1) e Brasil, 2018 (2).

### 3.4 Inibidores da integrase (INI)

A integrase é uma enzima fundamental para a replicação do HIV. Em seu mecanismo de ação, essa enzima se liga às extremidades do DNA do HIV. Desse modo, o DNA do HIV assume uma forma circular, com as suas duas extremidades ligadas à integrase.

A integrase leva o DNA do HIV ao interior do núcleo celular, promove a catálise (ruptura) do DNA humano em uma determinada posição e introduz o genoma do HIV dentro do genoma do hospedeiro (integração).

Os inibidores da integrase (INI) impedem a inserção covalente, ou integração, do provírus no genoma da célula do hospedeiro.

Os INI raltegravir (RAL) e dolutegravir (DTG) ligam-se a uma alça da integrase entre os resíduos proteicos que correspondem aos aminoácidos 140 e 149. Essa é justamente a região da enzima conhecida como domínio catalítico, que faz com que exista uma “quebra” no genoma do hospedeiro para “introdução” do genoma do HIV.

Além disso, a interação mais potente desses inibidores se dá com os resíduos Y143, Q148, N155 ou E92, alguns dentro e outros fora dessa alça. A ligação dos INI nessa alça diminui a flexibilidade da enzima integrase e impede a ligação da região terminal do genoma do HIV à região do genoma humano (4).

A Tabela 4 apresenta os medicamentos disponíveis dessa classe e suas respectivas apresentações, posologia, ajustes e outras observações específicas de algumas drogas.

**Tabela 4. Posologia e ajustes dos INI**

Nome (sigla)	Apresentação	Dose	Ajuste renal	Ajuste hepático	Comentários
Dolutegravir (DTG)	50mg (comprimido)	>12 anos e/ou ≥40kg: 50mg 1x/dia 100mg/dia com EFV, TPV/r ou resistência a RAL	Não	Não	
Raltegravir (RAL)	100mg (comprimido) 400mg (comprimido)	2 a <12 anos: 14kg-20kg: 100mg 12/12h 20kg-28kg: 150mg 12/12h 28kg-40kg: 200mg 12/12h ≥40kg 300mg 12/12h ≥12 anos/adultos: 400mg 12/12h	Não	Não	

Fonte: Brasil, 2018 (1) e Brasil, 2018 (2).

### 3.5 Inibidores de entrada (IE)

Os inibidores de entrada (IE) evitam que o vírus penetre nas células do hospedeiro. São moléculas que se ligam à superfície celular ou à superfície viral, impedindo a ligação entre o vírus e os receptores celulares. Dessa forma, o ciclo replicativo do HIV-1 é inibido em sua fase mais precoce.

Os inibidores de fusão (IF) são moléculas que se ligam à região transmembrana da gp160 do HIV-1, que é a gp41, exercendo sua atividade antirretroviral pelo bloqueio da fusão entre vírus e célula. O inibidor de fusão aprovado para uso é o T-20 ou enfuvirtida (ENF), que se liga à região da gp41 conhecida como HR1. São moléculas grandes e complexas.

Sabe-se que existem dois tipos de cepas virais de HIV-1, de acordo com o seu tropismo: as cepas conhecidas como R5 trópicas, que utilizam o CCR5 como receptor, e as cepas conhecidas como X4 trópicas, que utilizam um receptor equivalente, conhecido como CXCR4. Algumas variantes do HIV têm o chamado tropismo duplo, significando que podem utilizar ambos os receptores. Os inibidores de CCR5 teriam ação somente contra os vírus R5, que são a maioria nos períodos mais iniciais da infecção pelo HIV-1. Os vírus X4 emergiriam em algumas pessoas ao longo da infecção pelo HIV, sendo vírus considerados mais citopáticos.

O maraviroque (MVC) liga-se seletivamente ao correceptor CCR5, impedindo a entrada do vírus CCR5-trópico nas células. Os antagonistas de correceptores CCR5 não agem contra os vírus X4-trópicos ou mistos. Por esse motivo, é necessária a realização do teste de genotropismo previamente ao uso desse medicamento (4).

A Tabela 5 apresenta os medicamentos disponíveis dessa classe e suas respectivas apresentações, posologia, ajustes e outras observações específicas de algumas drogas.

**Tabela 5. Posologia e ajustes dos IE**

Nome (sigla)	Apresentação	Dose	Ajuste renal	Ajuste hepático	Comentários
Enfuvirtida (T20)	90mg/mL (frasco-ampola)	6 a 16 anos: 2mg/kg 12/12h (SC) >16 anos/adultos: 90mg/mL 12/12h	Não	Não	
Maraviroque (MVC)	150mg (comprimido)	Quando usado com Inibidores da CYP3A como IP (exceto TPV): 10kg-20kg: 50mg 12/12h 20kg-30kg: 75mg 12/12h 30kg-40kg: 100mg 12/12h >40kg: 150mg 12/12h Quando usado com ITRN: 10kg-30kg: não recomendado 30kg-40kg: 300mg 12/12h >40kg: 300mg 12/12h Quando usado com indutores da CYP3A, inclusive EFV e ETR (sem inibidor potente do CYP3A): não recomendado Adultos: Com IP, exceto TPV/r: 150mg 12/12h Com EFV ou ETR, s/IP: 600mg 12/12h Com DRV/r + ETR ou EFV + IP/r (exceto TPV/r): 150mg 12/12h TPV/r ou NVP, TDF, 3TC + AZT, RAL, s/IP: 300mg 12/12h	Sim	Não	

Fonte: Brasil, 2018 (1) e Brasil, 2018 (2).

## 4 Mecanismos de resistência aos antirretrovirais

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

No caso do HIV, essa seleção acontece muito rapidamente, em função do ciclo de vida dinâmico do vírus. As mudanças nos vírus acontecem devido às mutações genéticas que emergem no HIV. Quando se leva em consideração o índice de erros naturais da transcriptase reversa (TR), a altíssima frequência de replicação do vírus e o tamanho do genoma viral, percebe-se que todas as mutações possíveis são geradas diariamente ao longo do genoma. Essa diversidade genética é a grande chave para a persistência do vírus, que, em razão de tantas mutações, torna-se capaz de evadir a vigilância do sistema imune ou a atividade dos ARV – no último caso, graças à resistência.

As mutações relacionadas à resistência aos ARV e as que emergem diariamente de forma espontânea não são, normalmente, capazes de se fixarem. Fixar-se significa que a cepa viral com a mutação de resistência deve infectar um linfócito T-CD4+ suscetível e produzir progenes. Isso provavelmente não ocorrerá, posto que a cepa compete com outros 10 bilhões de vírus do tipo selvagem que, naquele momento, estão sendo liberados na corrente sanguínea da pessoa infectada.

O problema aparece quando se utiliza qualquer ARV em monoterapia, o que leva à eliminação de todos os vírus sensíveis e à consequente seleção do vírus com mutações de resistência. Assim, a cepa viral é capaz de infectar o “próximo” linfócito suscetível, e há expansão do vírus com a mutação de resistência. Isso é o que fundamenta a terapia antirretroviral combinada, na qual, havendo a seleção de um vírus com mutação de resistência, a cepa ainda continua suscetível aos outros ARV presentes no esquema de tratamento.

Cabe apontar que a resistência aos ARV pode não ser viral, mas celular. Deve-se suspeitar de resistência celular sempre que há falha virológica (FV) sem a presença de resistência genotípica em paciente com boa adesão ao tratamento. A resistência celular pode interferir na penetração ou na ativação do fármaco. Exemplo de resistência celular é a extrusão dos IP mediante a ação da glicoproteína p.

A glicoproteína p se expressa na superfície celular e, em alguns casos, seria responsável pela extrusão dos IP após sua absorção, tanto no trato gastrointestinal como nos linfócitos. Teoricamente, poderia haver um aumento na expressão da glicoproteína p na superfície celular proporcional à duração do uso do IP, levando a uma consequente queda na concentração intracelular do fármaco.

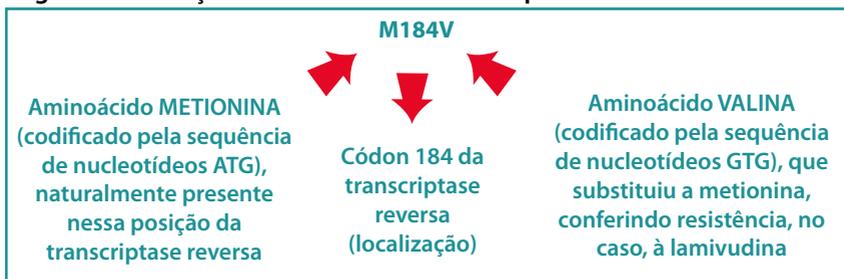
Com relação aos ITRN, a resistência celular estaria relacionada à ativação do medicamento, mais especificamente à fosforilação. Todos os ITRN necessitam da ativação em sua forma trifosfato, que seria, na verdade, a forma que interrompe a transcrição reversa. Mecanismos enzimáticos celulares poderiam também ser modulados para progressivamente reduzir a fosforilação intracelular de nucleosídeos. A exemplo do que ocorre em relação à glicoproteína p e aos IP, alguns receptores celulares também podem assumir o papel da extrusão celular dos ITRN (4, 5, 6, 7).

## 4.1 Mecanismos de resistência aos ITRN

Os mecanismos pelos quais as mutações na TR causam resistência aos ITRN têm sido categorizados em dois grupos, descritos a seguir:

1. Mutações que propiciam um aumento na habilidade da TR em discriminar entre o ITRN e o substrato natural, levando a uma incorporação preferencial do último. Essa melhora na discriminação entre o substrato natural e o inibidor competitivo leva à diminuição da incorporação da medicação (M184V, K65R, L74V, Q151M).

**Figura 17. Mutação no códon 184 da transcriptase reversa**



Fonte: Johnson, 2013 (8).

2. Mutações que aumentam a habilidade da enzima em eliminar o ITRN que se encontra ligado ao final da cadeia, com a função de impedir seu alongamento. A remoção do ITRN já incorporado na cadeia se dá por meio de uma reação de pirofosforólise, mediada por ATP. As mutações selecionadas pelos timidínicos (TAM) atuam dessa forma (M41L, D67N, K70R, L201W, T215Y/F, K219E).

Em outras palavras, no primeiro mecanismo, a enzima passa, por exemplo, a incorporar preferencialmente a citosina ao invés do 3TC a partir da presença da mutação de resistência presente em sua estrutura. No segundo caso, a zidovudina, que se encontraria ligada no final da cadeia de nucleotídeos impedindo a continuação da TR, seria removida, possibilitando a incorporação da timidina (5, 8).

## 4.2 Mecanismos de resistência aos ITRNN

O mecanismo de resistência relacionado aos ITRNN é distinto. Em relação ao efavirenz (EFV) e à nevirapina (NVP), não há códons principais ou acessórios, posto que a mutação em um único códon relacionado à resistência leva a uma enorme diminuição de suscetibilidade ao fármaco.

Outra peculiaridade dos ITRNN é a grande quantidade de códons de resistência que são comuns a vários fármacos dessa classe. Assim, quando ocorre uma mutação em códons relacionados à diminuição de suscetibilidade aos ITRNN, normalmente se comprometem os ITRNN de primeira geração, EFV e NVP.

A etravirina (ETR) é um ITRNN de segunda geração que apresenta maior barreira genética, concebida com a vocação principal de resgate à falha decorrente da resistência aos ITRNN de primeira geração. Para avaliar o nível de resistência à ETR, são utilizados escores que conferem “peso” às mutações (5, 8).

### 4.3 Mecanismos de resistência aos inibidores da protease

As mutações de resistência selecionadas pelos IP levam a uma alteração na conformação tridimensional da protease (PR). A consequência disso é a diminuição do tempo de ligação dos IP à PR, o que propicia uma vantagem em favor do substrato natural – as poliproteínas virais – na competição pelo sítio ativo da PR.

Essa redução do tempo de ligação entre os IP e a PR está relacionada ao tipo e à quantidade de mutações presentes na PR. As mutações do genoma do HIV selecionadas pelos IP são definidas como mutações principais ou acessórias. As mutações no genoma do HIV-1 selecionadas mais precocemente na PR são as mutações principais, e essas diminuem sobremaneira a suscetibilidade ao ARV que está sendo utilizado. As mutações acessórias da PR têm **menor** impacto na diminuição da suscetibilidade ao ARV em questão, tendo maior função na recuperação do *fitness* viral, que fica enormemente comprometido pelo surgimento das mutações principais. Além disso, raramente um vírus será viável com uma única mutação principal, necessitando de um grupo de mutações para que possa equilibrar o seu *fitness* e se replicar.

A resistência aos IP decorre das mutações no gene que codifica a PR, ocasionando uma alteração na estrutura proteica da enzima, o que, em consequência, leva à diminuição no tempo de ligação dos IP à PR. Tal ocorrência poderia efetivamente ser revertida pelo aumento na disponibilidade do fármaco. Essa disponibilidade aumentada pode ser obtida pelo uso combinado de alguns IP com ritonavir (IP/r).

No caso dos IP, a barreira genética está relacionada, **na maioria das vezes**, ao número de mutações necessárias para a perda de efetividade do medicamento. Um medicamento que necessita de várias mutações para resistência apresenta uma grande barreira genética. Se algumas mutações já existirem, haverá, no caso, uma diminuição da barreira genética para resistência ao IP em questão.

Quando a barreira genética é mais baixa, como no caso dos IP sem ritonavir (RTV), o “efeito qualitativo” das mutações tem mais relevância. Ou seja, as mutações principais têm um peso preponderante na resistência, o que caracteriza o efeito qualitativo das mutações. Com a barreira genética aumentada pelo efeito do RTV, o número de mutações (“efeito quantitativo”) é que deverá ser levado em consideração. Esse aumento na barreira genética à custa de baixas doses de RTV propiciaria um melhor desempenho no resgate terapêutico em pacientes albergando vírus com mutações de resistência, posto que há necessidade de um número maior de mutações para que o IP perca sua eficácia.

Algumas mutações levam isoladamente à resistência aos IP, a exemplo da I50L para o atazanavir (ATV) e da 47A para o lopinavir com reforço de ritonavir (LPV/r).

Os níveis basais elevados de IP nos esquemas incrementados pelo RTV também propiciariam uma melhor eficácia e menor seleção de mutações de resistência em pacientes virgens de tratamento. A barreira genética de um IP/r é tão elevada que a emergência de resistência é extremamente rara em pacientes que nunca receberam TARV.

O tipranavir (TPV) e o darunavir (DRV) representam a segunda geração dos IP, com grande atividade antirretroviral, mesmo na presença de mutações de resistência a essa classe. Esses IP de segunda geração estabelecem ligações mais estáveis no sítio ativo da protease. Experimentos *in vitro* mostraram que a resistência ao DRV ocorre mais lentamente do que com outros IP, possivelmente devido a essas ligações mais estáveis. Diferentemente dos vírus resistentes, selecionados pelos primeiros IP descritos, aqueles selecionados pelo DRV replicam-se mais lentamente e não se replicam em altas concentrações de DRV (4, 5, 8).

#### 4.4 Mecanismos de resistência aos inibidores da integrase

Os INI dolutegravir (DTG) e raltegravir (RAL) ligam-se a uma alça da integrase entre os resíduos proteicos que correspondem aos códons 140 e 149. Essa é justamente a região da enzima conhecida como domínio catalítico, que faz com que exista uma “quebra” no genoma do hospedeiro para a “introdução” do genoma do HIV.

Além disso, a interação mais potente desses inibidores se dá com os resíduos Y143, Q148, N155 ou E92, alguns dentro e outros fora dessa alça. A ligação dos inibidores nessa alça diminui a flexibilidade da enzima integrase e impede a ligação da região terminal do genoma do HIV à região do genoma humano. Essa alça, à qual se ligam os inibidores, também perde a flexibilidade quando mutações de resistência são selecionadas, sendo que essa flexibilidade é condição necessária para catalisar a integração.

Tais mutações de resistência selecionadas na integrase ainda permitem a integração do HIV, mas com uma dinâmica menor, repercutindo na perda do *fitness* do vírus mutante (4, 5).

## 4.5 Mecanismos de resistência aos inibidores de entrada

### 4.5.1 Mecanismos de resistência aos inibidores de fusão

As mutações selecionadas na gp41 do HIV-1, relacionadas à diminuição da suscetibilidade à enfuvirtida (T20), estão localizadas entre os códons 36 e 45. É justamente nessa região que se liga o T20, e o mecanismo mais comum de resistência é impedir a ligação do medicamento à gp41. Existe outro mecanismo de resistência conhecido como indireto, cuja resistência não está atribuída a alterações do sítio de ligação do T20 *per se*, mas a outras alterações estruturais na gp120, levando à diminuição da suscetibilidade ao medicamento mediante um mecanismo mais complexo. De fato, polimorfismos na gp120 conduzem a uma variação da intensidade da resposta ao T20 e, notavelmente, os vírus X4 são seis vezes mais sensíveis ao T20 do que os vírus R5 (4).

### 4.5.2 Mecanismos de resistência aos antagonistas de CCR5

Em caso de FV em esquemas contendo maraviroque (MVC), um novo teste de tropismo deve ser realizado, visto que, na maioria das vezes, a falha ocorre por emergência de um vírus com tropismo não R5 exclusivo. Especula-se que o MVC tenha uma barreira genética elevada, posto que somente cerca de 1/3 dos pacientes em FV apresentam vírus com a mudança do tropismo para o uso do receptor CXCR4. Nesses casos, em que não há emergência de vírus com novo tropismo, pode-se dizer que o medicamento ainda tem atividade e que o MVC não é o responsável pela FV em questão.

Em alguns casos mais raros, um vírus com uma pequena diminuição de suscetibilidade ao MVC pode emergir sem a respectiva mudança de tropismo. Essas variantes virais podem apresentar mutações na alça V3 da GP120 como A316T ou I323V66. Um teste de genotropismo pode também identificar esses casos em que houve a perda de ação do medicamento (4).

## VIAS MUTACIONAIS

Os mecanismos de resistência aos ARV indicam que, a partir da pressão seletiva exercida por um determinado medicamento, o vírus pode desenvolver grupos de mutações específicas, por vezes constituindo o que se pode chamar de vias mutacionais distintas. Uma via mutacional é, portanto, um grupo de mutações específicas

selecionadas por um mesmo medicamento. Um determinado ARV pode selecionar mutações por várias vias mutacionais distintas *in vitro* e *in vivo*, sendo que, normalmente, somente uma via ocorrerá.

Essas vias mutacionais têm relevância no sentido de que algumas delas podem implicar resistência cruzada a medicamentos da mesma classe (4).

#### • IP

Um dos exemplos clássicos da descrição das vias mutacionais ocorre por ocasião da falha ao NFV. Pode-se considerar improvável que haja algum indivíduo atualmente falhando ao NFV, dada a retirada desse medicamento do mercado. Existe, entretanto, um contingente de pacientes que foram expostos a esse medicamento no passado, não sendo infrequente a detecção da mutação característica, a D30N, ou da mutação que invariavelmente acompanha a D30N, que é a N88D. Pode-se ressaltar que mais da metade das pessoas em falha virológica (FV) desenvolverão a resistência pela seleção da mutação D30N, e o restante, pela presença da mutação L90M, caracterizando duas vias mutacionais distintas que emergem tanto *in vivo* quanto *in vitro*. A resistência cruzada quando ocorre a falha pelo D30N é muito baixa, e, desse modo, o resgate com IP/r apresentaria uma chance maior de sucesso. Já com a mutação L90M, a resistência cruzada é grande, vez que essa mutação está presente no perfil de resistência de praticamente todos os IP. Classicamente, sabe-se que, na FV ao NFV, a mutação L90M será selecionada mais frequentemente entre os vírus dos subtipos não B, enquanto a D30N ocorre mais frequentemente entre os B.

Os estudos *in vitro* indicam que existem três vias mutacionais distintas para o ATV. Uma das mutações típicas selecionadas *in vitro* é a mutação I50L, típica e exclusiva do ATV. Outra mutação que aparece precocemente e com frequência é a mutação N88S. A mutação N88S também diminui a suscetibilidade do HIV ao saquinavir (SQV) e NFV, e tem a peculiaridade já conhecida de hipersensibilizar o vírus ao amprenavir (APV). Outra mutação que emerge é a mutação I84V, considerada principal para o indinavir (IDV) e o RTV. Têm-se, portanto, três vias mutacionais (códon 50, 88 ou 84), cada uma delas também acompanhada de mutações secundárias específicas. Os primeiros estudos clínicos utilizando o ATV revelavam que, entre pacientes previamente virgens de IP, a mutação I50L aparecia exclusivamente. Sabe-se que a mutação I50L hipersensibiliza o HIV a todos os outros IP, pressupondo um resgate fácil nesses casos, o que não ocorre com relação às vias mutacionais envolvendo os códon 88 e 82 (4, 5).

**• ITRN**

Outro exemplo típico das vias mutacionais ocorre com o AZT, que também pode selecionar mutações por duas vias mutacionais distintas. Uma das vias leva, em um momento inicial, à seleção dos códons M41L, L210W e T215Y, sendo conhecida como TAM1, e a outra, aos códons D67N, K70R e K219Q/E/M, sendo denominada de TAM2. Aparentemente, a chance de ocorrência de qualquer uma dessas vias é a mesma. A maior importância das vias mutacionais com relação às TAM relaciona-se ao fato de que a via mutacional TAM1 leva a um maior nível de resistência cruzada ao TDF. No caso das TAM, após o momento inicial, em que uma das vias tende a prevalecer, haverá um acúmulo progressivo de mutações, sendo que alguns pacientes muito experimentados podem ter cinco ou até seis TAM. Aqui também existe uma correlação entre as vias mutacionais e os subtipos do HIV: a via conhecida como TAM1 é a mais frequentemente selecionada pelo subtipo B, enquanto a via TAM2 é a mais selecionada pelo subtipo C, e o subtipo F apresenta uma representatividade igual de ambas (4, 5).

**• ITRNN**

Vias mutacionais podem ocorrer não somente em relação a um medicamento, mas também a toda uma classe de medicamentos. A falha ao EFV leva à resistência primariamente associada à mutação K103N, normalmente acompanhada das mutações L100I e P225H, enquanto a resistência relacionada à NVP vem normalmente associada à mutação Y181C, que, por sua vez, estará acompanhada das mutações K101E e G190A. Interessante notar que as mutações descritas anteriormente como relacionadas à NVP levariam à maior possibilidade de resistência cruzada ao ITRNN de segunda geração, a etravirina (4, 5).

**• INI**

O RAL, por sua vez, apresenta notoriamente três vias mutacionais para seleção de variantes do HIV com resistência, envolvendo os códons 143, 148 e 155 da integrase. Durante a falha precoce, a maioria dos pacientes com vírus resistentes apresentará vírus com mutações no códon 155 (45%), enquanto a prevalência de mutações nos códons 143 e 148 será semelhante, perfazendo aproximadamente 25% cada. A resistência cruzada ao elvitegravir (EVT) é grande, vez que qualquer uma das três vias mutacionais pode ter impacto no medicamento. Já o DTG apresenta potencial para resgatar a falha ao RAL quando as vias mutacionais relacionam-se aos códons 155 e 143. É importante salientar que os vírus com a mutação no códon 155 podem evoluir para vírus com a mutação no códon 148 se a pressão seletiva do RAL for mantida

por longos períodos de tempo, o que dificulta o resgate com o DTG. Dessa forma, é interessante recomendar que a resistência ao RAL seja detectada rapidamente (4, 5, 9).

#### 4.6 Resistência cruzada, resistência multidroga e hipersuscetibilidade aos ARV

No momento em que se utiliza um determinado ARV e ocorre a seleção de uma determinada mutação (ou várias) no HIV-1, alguns fenômenos podem ocorrer. O que se observa com frequência é a resistência ao ARV que selecionou essa(s) determinada(s) mutação(ões).

Entretanto, pode haver resistência cruzada, o que levará à diminuição de suscetibilidade a algum ARV da mesma classe que ainda não foi utilizado. Um exemplo bastante explorado nesse sentido refere-se às TAM, mutações que proporcionam uma redução de suscetibilidade *in vitro* em grau variado a todos os análogos de nucleosídeo com potencial para resistência cruzada *in vivo* para esses medicamentos.

Chama também atenção a ampla resistência cruzada proporcionada pelas mutações selecionadas pelos não análogos de nucleosídeo de primeira geração. Como regra geral, as mutações selecionadas por um desses medicamentos levariam a uma enorme resistência cruzada dentro da classe.

Algumas alterações genéticas podem ocasionar a resistência multidroga (MDR). Essas alterações emergem na TR, e uma delas é a inserção no códon 69. Tal inserção pode levar ao aparecimento de um ou mais aminoácidos nessa região, e esse fenômeno pode ser decorrente da seleção imposta por qualquer análogo de nucleosídeo. Normalmente, a presença da inserção no códon 69 leva à ampla resistência a todos os ITRN, análogos de nucleosídeo e ao TDF. A mutação Q151M, que emerge sempre acompanhada de um grupo de mutações acessórias, também acarreta MDR. Aqui, como na inserção 69, haverá resistência a todos os ITRN, análogos de nucleosídeo e ao TDF.

Outra mutação considerada MDR é a K65R, geralmente selecionada pelo TDF. Essa mutação leva à resistência a todos os ITRN, mantendo preservada apenas a suscetibilidade à zidovudina.

A deleção no códon 67 (D67) é outra alteração genética relacionada à MDR que também vem acompanhada de mutações acessórias específicas. Quando estas são mutações de resistência para os não nucleosídeos, como a K103N, além da perda de suscetibilidade aos ITRN, haverá uma contribuição na resistência aos ITRNN, sendo esse um dos raros exemplos de resistência cruzada entre classes de ARV.

Outro fenômeno que pode ocorrer é a hipersuscetibilidade. Isso significa que a(s) mutação(ões) selecionadas aumentam a ação de algum ou

vários ARV sobre os vírus que as portam. Um exemplo é a mutação M184V/I, selecionada pelo 3TC, que leva a um aumento da ação da ZDV ou TDF sobre o vírus. Essa hipersensibilização é capaz, inclusive, de reverter o efeito deletério de mutações de resistência. Análises *in vitro* mostram que o vírus que possui TAM com a mutação M184V/I (3TC/FTC) apresenta a mesma sensibilidade do vírus do tipo selvagem à associação ZDV/3TC. Para que haja resistência mais ampla à associação ZDV/3TC (atividade mínima), seriam necessárias cinco ou seis TAM.

Alguns algoritmos de interpretação ou alguns laudos de genotipagem relatam sensibilidade à ZDV quando existem TAM e 184, pela premissa da hipersensibilização que a mutação no códon 184 ocasiona em relação à ZDV. Deve-se tomar muito cuidado em relação a interpretação, pois o uso da ZDV sem o 3TC leva ao desaparecimento rápido da mutação do códon 184 e à consequente falha do ZDV. Nesse contexto, deve-se utilizar sempre a associação ZDV/3TC para que se colha o benefício da hipersensibilização.

A mutação no códon 184 também ocasiona hipersensibilização ao TDF, sendo capaz de reverter parcialmente a resistência decorrente das mutações K65R ou Q151M ou das TAM, embora, nesse último caso, a reversão possa ser somente parcial se existirem três ou mais mutações, incluindo a do códon 41 e/ou 210 (TAM1).

Outra mutação capaz de atenuar o efeito deletério das TAM ao ZDV é a L74V (ddl, TDF, ABC), que diminuiria cerca de oito vezes a resistência à ZDV proporcionada por quatro TAM.

Na PR, pacientes portadores de vírus com a mutação I50L selecionada pelo ATV demonstram uma sensibilidade mantida ou uma hipersuscetibilidade a todos os outros IP. Apesar de a I50L ser a mutação principal selecionada pelo ATV em pacientes virgens de tratamento, não se conhece ao certo o impacto clínico dessa hipersuscetibilidade “gerada” na presença de tal mutação, nem mesmo se a mutação I50L responsável por esse aumento de sensibilidade do vírus se manteria na ausência do ATV. Sabe-se entretanto que, em contraste com o que ocorre na TR, a suspensão seletiva dos IP com a manutenção de outros ARV manterá as mutações da PR por um período superior a 48 semanas.

Em outras palavras, se os ITRN são suspensos e os IP são mantidos, por exemplo, na presença de viremia, a TR volta ao seu perfil selvagem. Já quando se suspendem os IP mantendo os ITRN, a PR continua mutante mesmo havendo replicação viral. Dessa forma, é concebível que as mutações da PR que trazem o hipotético benefício da hipersucetibilidade possam ser exploradas em benefício da melhor ação dos medicamentos aos quais ela causaria hipersucetibilidade (4).

## 5 Testes de resistência aos antirretrovirais

Uma vez detectada e confirmada a falha virológica (FV), recomenda-se a pesquisa de resistência viral aos antirretrovirais, cujo resultado auxilia na elaboração de um esquema de resgate com maior chance de supressão viral.

Dessa forma, indica-se o exame de genotipagem para o HIV disponível no SUS pela Rede Nacional de Genotipagem (Renageno). Entre suas principais vantagens, destacam-se:

- Possibilita a escolha de esquemas antirretrovirais com maior chance de supressão viral, com base na identificação de mutações de resistência;
- Propicia o uso de medicamentos ativos por períodos mais prolongados;
- Previne trocas desnecessárias de ARV;
- Previne toxicidade de medicamentos inativos;
- Melhora a relação custo-efetividade do tratamento.

Antes de solicitar o teste de genotipagem, é preciso atentar para o limite de detecção da metodologia utilizada para o teste. Nas situações de CV-HIV baixa, o teste de genotipagem pode ter resultado indeterminado, pela impossibilidade de amplificar o material genético viral. A metodologia de genotipagem disponível no âmbito do SUS tem um limite de viremia de 500 cópias/mL, a partir do qual o teste pode ser solicitado (1, 2, 3).

Recomenda-se que os testes de genotipagem sejam realizados o mais precocemente possível em relação ao diagnóstico da FV. A CV persistente, mesmo baixa, pode levar ao acúmulo de mutações e resistência cruzada nas classes de medicamentos em uso. Cerca de 60% dos pacientes que se mantêm com supressão viral parcial desenvolvem novas mutações de resistência após 18 meses. Após um ano sob viremia persistente, há perda de uma opção de medicamento em cerca de um terço dos casos.

Existem duas classes de testes laboratoriais para resistência aos ARV: os testes para determinação de resistência fenotípica, ou fenotipagem, e os testes para determinação de resistência genotípica, ou genotipagem. A resistência fenotípica representa o “comportamento” do vírus em meio de cultura na presença de ARV, à semelhança do que ocorre com os testes de determinação de suscetibilidade para outros microrganismos. A resistência genotípica representa a determinação das mutações no gene do HIV-1 mediante a qual se poderiam prever as mudanças no “comportamento” (fenótipo) do vírus frente aos ARV (4).

## 5.1 Testes de fenotipagem

Os testes fenotípicos determinam a quantidade de medicamento necessária para inibir a replicação do HIV-1 *in vitro*, sendo que as concentrações dos medicamentos podem resultar em inibição de 50%, 90% ou 95% da replicação viral (EC ou IC50, IC90 ou IC95). Os resultados dos vírus testados são comparados com os resultados obtidos a partir de vírus do tipo selvagem.

Um dos detalhes mais importantes para o resultado de fenotipagem é a definição da variação na concentração (*fold change*) de ARV, que indica a quantidade de medicamento necessária *in vitro* para inibir a replicação do vírus do paciente, em comparação com a quantidade necessária para inibição de um vírus padrão de laboratório, que é o vírus do tipo selvagem. O *fold change* é calculado dividindo-se o IC50 (concentração inibitória para supressão de 50% das cepas virais *in vitro*) do vírus do paciente pelo IC50 do vírus do tipo selvagem.

Por exemplo: se o IC50 do vírus do paciente for 5 mM e o IC50 do vírus do tipo selvagem for 0,5 mM, o *fold change* é igual a 10. Isso significa que foi necessário usar dez vezes mais medicamento para inibir o vírus do paciente do que seria preciso para inibir o vírus do tipo selvagem. Se o corte para resistência (*cut-off*) for igual a 2, conclui-se que o vírus do paciente testado será resistente a esse determinado ARV (4).

## 5.2 Testes de genotipagem para resistência aos ARV

Os testes genotípicos determinam a sequência nucleotídica da região que codifica a proteína-alvo dos ARV, cuja pressão seletiva pode levar à seleção de variantes contendo mutações que conferem resistência aos medicamentos. Os testes disponíveis permitem avaliar as regiões da TR e da PR do gene *pol*, integrase, gp41 e V3 da gp120.

As mutações são descritas como, por exemplo, M184V, o que quer dizer que, no códon 184 da TR, o aminoácido metionina (representado pela letra M), que se encontra naturalmente nessa posição, foi substituído pelo aminoácido valina (representado pela letra V). A interpretação do M184V é a resistência ao 3TC ou FTC. Entretanto, o que ocorre nesses casos é uma mudança nos nucleotídeos, em que a trinca de bases ATG, que codifica a metionina, é substituída por GTG, que codifica a valina.

A fenotipagem virtual é um instrumento quantitativo para prever a suscetibilidade fenotípica do HIV aos ARV a partir de resultados de genotipagem. Não é *per se* um teste de suscetibilidade a fármacos *in vitro*, mas se baseia em um banco de dados de mais de 60.000 amostras que possuíam resultados pareados de fenotipagem ou genotipagem. A partir do

momento em que se submete um resultado de genotipagem a esse banco de dados, um sistema de informática conhecido como *neural network* irá identificar o(s) resultado(s) de genotipagem com o perfil mais parecido com a sequência de nucleotídeos submetida. Dessa forma, como cada sequência de nucleotídeos do banco de dados (resultado de genotipagem) possui um resultado de fenotipagem correspondente, será emitido um laudo no formato de uma fenotipagem.

A grande vantagem dos testes fenotípicos seria a de fornecer o fenótipo do vírus de forma direta. Ou seja, o que idealmente se espera é conhecer o comportamento replicativo do vírus frente ao medicamento que se está testando, e é exatamente isso o que o teste fenotípico faz. Outra vantagem estaria na capacidade de quantificar a perda de suscetibilidade aos ARV, o que pode ser de utilidade nos pacientes muito experimentados com várias terapias de resgate prévias. Nesses casos, a resposta “qualitativa” dos testes de genotipagem pode não ser suficiente quando se deseja escolher um esquema melhor para um paciente que apresenta resistência a todos os ARV.

Os testes de fenotipagem são consideravelmente mais trabalhosos, lentos e caros do que os testes genotípicos. Os testes que utilizam kits padronizados com vírus recombinantes têm o mesmo problema de sensibilidade, posto que utilizam a reação em cadeia da polimerase (PCR) para a amostragem dos pacientes. A interpretação da resistência por diferentes grupos de pesquisa, apesar de baseada em evidências científicas, pode ser arbitrária, sendo que normalmente um algoritmo de interpretação não necessariamente coincide com outro (4).

### 5.3 Testes para detecção do tropismo do HIV

O tropismo é definido pela capacidade de uso do receptor CCR5 (vírus R5), CXCR4 (vírus X4) ou ambos (tropismo duplo). O hospedeiro humano normalmente se infecta pelo vírus R5 e, em alguns casos, conforme a doença progride ao longo do tempo, vírus capazes de utilizar o CXCR4 podem emergir. As variantes que utilizam o CXCR4 (X4 e com tropismo duplo) são normalmente mais citopáticas e podem promover queda dos níveis de LT-CD4+ de forma mais acelerada. Dessa forma, quanto menor o nadir de CD4 (menor CD4 detectável na vida da pessoa), maior a possibilidade de que variantes que utilizem o CXCR4 possam estar presentes, considerando-se o CD4 o marcador de progressão da doença e, indiretamente, o marcador do tempo de infecção de um paciente.

Testes de tropismo são imprescindíveis antes do uso dos antagonistas de CCR5, no intuito de detectar se a maioria dos vírus na quasispécie infectando o hospedeiro é composta de variantes R5. Os testes utilizados pela Renageno para detecção de tropismos são os testes genotípicos ou de genotropismo (4).

## 5.4 Sequenciamento genômico de populações minoritárias do HIV

A falta de sensibilidade dos métodos convencionais de determinação de resistência, seja por genotipagem ou fenotipagem, tem sido apontada como potencial limitação ao diagnóstico de resistência.

Os testes de genotipagem atuais revelam um perfil de misturas de vírus na população do paciente infectado. Quando se realiza uma genotipagem convencional, normalmente um grupo de mutações é identificado; porém, essas mutações nem sempre se encontram em um único vírus, podendo estar dispersas em vários vírus diferentes. Dessa forma, não se deve assumir necessariamente que um grande número de mutações esteja sempre associado à resistência ampla, vez que elas podem não estar presentes na mesma cepa viral – fato a ser considerado no planejamento do uso da atividade residual de alguns IP (4).

O Quadro 1 destaca as indicações para o teste de genotipagem.

**Quadro 1. Considerações para o uso adequado do teste de genotipagem**

CRITÉRIOS DE SOLICITAÇÃO	
Falha virológica confirmada; CV >500 cópias/mL; Uso regular de ARV por pelo menos 6 meses.	
Genotipagem convencional (TR e PR)	Solicitar em toda situação de falha virológica.
Integrase	Solicitar em caso de falha atual ou prévia a esquema incluindo inibidor de integrase.
Genotropismo	Solicitar na suspeita de resistência nas 3 classes.
GP41	Solicitar quando há falha na vigência do uso de T20.

Fonte: Brasil, 2018 (1).

## 6 Mutações de resistência aos antirretrovirais

Este capítulo relaciona as mutações de resistência de maior impacto no uso de ARV, conforme as classes terapêuticas.

Não se objetiva esgotar as possíveis mutações; recomenda-se observar as mudanças posteriores apresentadas nos algoritmos.

## 6.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN)

### M184V/I

- Perda de sensibilidade a 3TC e FTC;
- Diminuição da suscetibilidade a ddl e ABC;
- Hipersuscetibilidade a AZT e TDF.

### TAM (Mutações associadas aos análogos timidínicos)

#### Quadro 2. Mutações associadas aos análogos timidínicos

TAM	Mutações
TAM 1	M41L, L210W e T215Y
TAM 2	D67N, K70R, T215F e K219Q/E

Fonte: Diaz, 2011 (4).

- Diminuem a suscetibilidade a AZT e d4T e são selecionadas apenas por esses medicamentos;
- Também comprometem a ação do ABC, ddl e TDF, embora não sejam selecionadas por estes;
- As mutações 65R, 74V e 184V diminuem a excisão de AZT provocada pelas TAM, revertendo dessa forma a resistência adquirida.

### L74V/I

- Pode ser selecionada após falha a ABC e ddl;
- Causa perda de suscetibilidade variável a ABC e ddl;
- Pode melhorar a suscetibilidade ao AZT e TDF;
- Esquemas ARV em falha, incluindo ABC, sem AZT, podem levar à emergência de K65R ou L74V (L74V emerge mais frequentemente).

### K65R

- Pode emergir após falha a esquemas contendo ABC, TDF ou ddl na ausência de AZT;
- Leva a perda de suscetibilidade variável ao ABC, TDF, ddl, 3TC;
- Aumenta a suscetibilidade ao AZT (antagonismo bidirecional) na ausência de TAM e de Q151M.

### Mutações de multirresistências – T69ins, Q151M

- Alto nível de resistência para toda a classe dos ITRN.

**Quadro 3. Resumo da resistência aos ITRN**

ITRN	Principais mutações de resistência a ITRN												
	Não-TAM					TAM						MDR	
	184	65	70	74	115	41	67	70	210	215	219	69	151
<b>3TC</b>	V/I	R										Ins	M
<b>ABC</b>	V/I	R	E	V/I	F	L			W	F/Y		Ins	M
<b>TDF</b>		R	E		F	L		R	W	F/Y		Ins	M
<b>AZT</b>						L	N	R	W	F/Y	Q/E	Ins	M

Fonte: Stanford University, 2018 (9).

**6.2 Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN)**

Existem dois padrões mutacionais dos ITRNN:

- K103N, V106M, Y188L;
- L100I, V106A, Y188I/C, G190S/A.

Uma peculiaridade dos ITRNN é que a maioria dos códons de resistência são comuns a vários antirretrovirais da 1ª geração da classe. Assim, quando ocorre uma mutação, normalmente perde-se a primeira geração inteira dessa classe de fármacos.

Para a etravirina, utiliza-se o peso das mutações apresentadas, conforme escore do estudo DUET.

**Quadro 4. Peso das mutações para a etravirina – Estudo DUET**

Peso	Mutações
3	Y181I/V
2,5	L100I, K101P, Y181C, M230L
1,5	V106I, E138A, V179F, G190S
1	V90I, A98G, K101E/H, V179D/T, G190A

Fonte: Madruga et al., 2007 (10).

Nota: Resposta baseada no escore total:

0 – 2: 74% (alta resposta)

2,5 – 3,5: 52% (resposta intermediária)

>4: 38% (resposta progressivamente reduzida)

Outra opção é utilizar o escore avançado (Monogram), que abrange um número superior de mutações. Para sua interpretação, um escore total >4 indica resistência.

**Quadro 5. Peso das mutações para a etravirina – Monogram**

Peso	Mutações
4	L100I, K101P, Y181C/I/V
3	E138A/G, V179E, G190Q, M230L, K238N
2	K101E, V106A/I, E138K, V179L, Y188L, G190S
1	V90I, A98G, K101H, K103R, V106M, E138Q, V179D/F/I/M/T, Y181F, V189I, G190A/E/T, H221Y, P225H, K238T

Fonte: Vingerhoets et al., 2010 (11).

**Quadro 6. Resumo da resistência aos ITRNN**

ITRNN	Principais mutações de resistência a ITRNN								
	100	101	103	106	138	181	188	190	230
<b>NVP</b>	I	E/P	N/S	A/M		C/I/V	L/C/H	A/S/E	L
<b>EFV</b>	I	E/P	N/S	A/M		C/I/V	L/C/H	A/S/E	L
<b>ETR</b>	I	E/P			A/G/K/Q	C/I/V	L	A/S/E	L

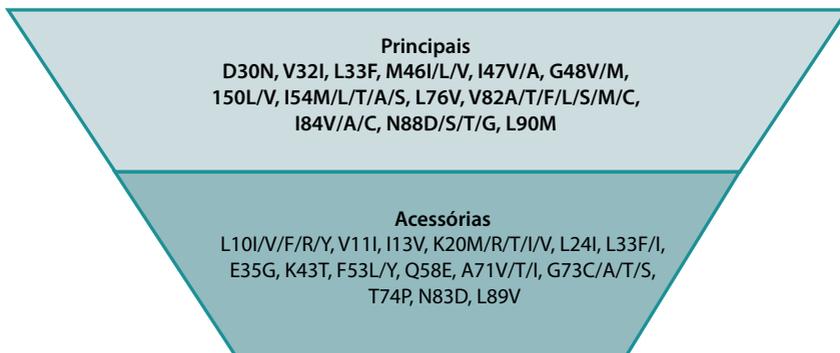
Fonte: Stanford University, 2018 (9).

**6.3 Inibidores da protease (IP)**

A resistência aos IP pode ocorrer pelo acúmulo de mutações principais e/ou acessórias, considerando-se a alta barreira genética apresentada pelos ARV dessa classe.

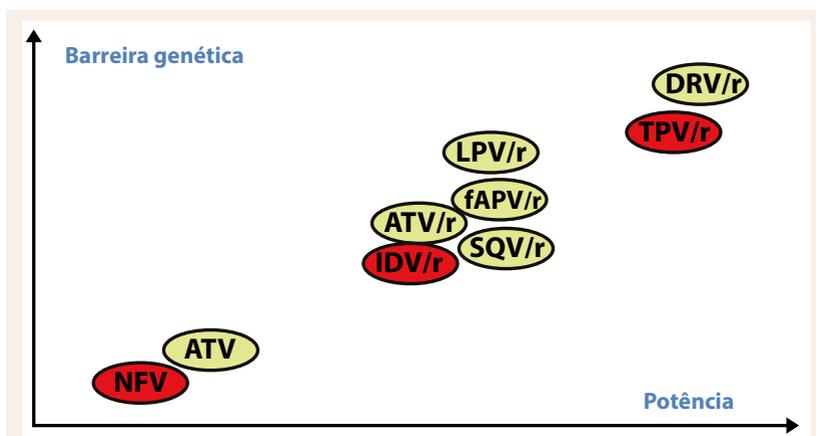
As mutações principais aparecem mais precocemente, são localizadas no sítio ativo da enzima e diminuem a suscetibilidade ao IP que está sendo utilizado. Levam também à diminuição na capacidade replicativa do vírus.

As mutações acessórias localizam-se fora do sítio ativo da protease e têm menor influência no desenvolvimento de resistência, dependendo da presença de outras mutações. No entanto, podem contribuir para recuperar a capacidade replicativa perdida pela mutação principal (4, 5, 6, 7, 8, 9).

**Figura 18. Mutações principais e acessórias da protease**

Fonte: Johnson, 2013 (8).

A diminuição do tempo de ligação do IP ao sítio de clivagem da protease pode ser revertida pelo incremento na disponibilidade do fármaco, que é obtida com o uso de ritonavir como potencializador do outro IP. O ritonavir inibe o citocromo CY-p450, diminuindo a metabolização do IP utilizado concomitantemente. Ocorre então um incremento nos níveis basais, sem alteração significativa no pico sérico. Essa estratégia leva a um aumento na barreira genética para resistência aos antirretrovirais, que representa a “proximidade genética” para o desenvolvimento de resistência completa aos ARV.

**Figura 19. Barreira genética dos IP**

Fonte: Johnson, 2013 (8).

O TPR apresenta um padrão distinto de mutações de resistência. As principais mutações selecionadas por outros IP, como a 30N (nelfinavir), 48V (saquinavir), 50L (atazanavir), 50V (amprenavir), 82A (indinavir), 88S (atazanavir), 90M (saquinavir e nelfinavir), não afetam a sua atividade. As principais mutações relacionadas ao tipranavir são: I47V, Q58E, T74P, V82L/T, N83D, I84V.

O darunavir possui alta afinidade com a protease, além de apresentar uma flexibilidade estrutural em que pequenas mudanças na forma do sítio catalítico não diminuem a habilidade de se ligar fortemente à enzima. As principais mutações para o DRV são: I47V, I50V, I54L/M.

#### Quadro 7. Resumo da resistência a IP

IP	Principais mutações de resistência a IP											
	32	33	46	47	48	50	54	76	82	84	88	90
<b>ATV/r</b>	I	F	I/L	V	V/M	L	V/T/A/L/M		A/F/T/S	V	S	M
<b>DRV/r</b>	I	F		V/A		V	L/M	V	F	V		
<b>LPV/r</b>	I	F	I/L	V/A	V/M	V	V/T/A/L/M	V	A/F/T/S	V		M

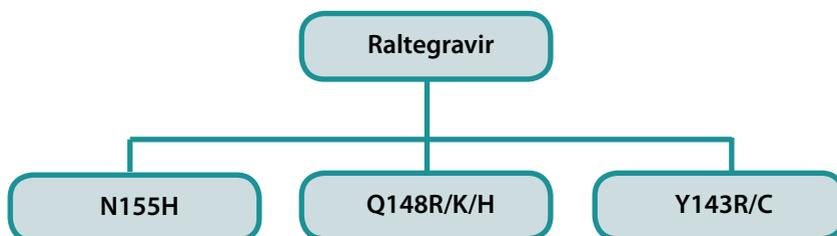
Fonte: Stanford University, 2018 (9).

### 6.4 Inibidores da integrase (INI)

As mutações de resistência na integrase permitem uma melhor discriminação entre a ligação com o inibidor e os substratos fisiológicos.

Nos estudos BENCHMRK (8) foram descritas três vias mutacionais para o RAL. A resistência ao RAL está associada com a presença de mutações na integrase em pelo menos três vias distintas, sendo definida por duas ou mais mutações, incluindo uma mutação principal, entre Q148H/K/R, N155H ou Y143R/H/C, e uma ou mais mutações adicionais (12).

#### Figura 20. Vias mutacionais do RAL



Fonte: Johnson, 2013 (8).

São necessárias mutações adicionais a essas vias para o desenvolvimento de resistência completa. A barreira genética do RAL pode ser considerada como intermediária entre os ITRNN (baixa) e os IP/r (alta).

As mutações acessórias descritas na via Q148H/K/R incluem L74M mais E138A, E138K ou G140S.

O padrão mais comum de mutação nesse caminho é Q148H mais G140S, que também confere maior perda de sensibilidade aos medicamentos.

As mutações descritas na via N155H incluem L74M, E92Q e T97A (7, 9, 12).

#### **L74M**

- A L74M é selecionada em pacientes recebendo RAL e EVG e naqueles resgatados com DTG após falha com RAL.
- Isoladamente não tem repercussão, mas reduz a suscetibilidade do RAL em combinação com outras mutações.
- Em combinação com mutações nos códons 140 e 148, reduz a suscetibilidade ao DTG.

#### **E92Q**

- A E92Q é selecionada em pacientes recebendo RAL e EVG.
- Reduz a suscetibilidade a RAL e DTG.

#### **T97A**

- A T97A é selecionada em pacientes recebendo RAL, EVG e DTG.
- Isoladamente tem pouco efeito, mas em associação a outras mutações impacta negativamente sobre RAL e DTG.

#### **E138K/A**

- As E138K/A são selecionadas em pacientes recebendo RAL, EVG e DTG, normalmente em combinação com mutação no códon 148, o que impacta negativamente sobre RAL e EVG (reduz a suscetibilidade em 100x) e também sobre DTG (reduz a suscetibilidade em 10x).

#### **G140S**

- A G140S é uma mutação que ocorre em associação à mutação no códon 148 em pacientes recebendo RAL e EVG, e que, em combinação, reduz a suscetibilidade em mais de 100x para essas drogas e em 10x para o DTG.

#### **Y143C/R**

- As Y143C/R são selecionadas em pacientes recebendo RAL e reduzem a suscetibilidade a essa droga entre 5x (143C) e 20x (143R).
- Em associação à mutação 97A ou outras mutações acessórias, reduzem a suscetibilidade ao RAL em mais de 100x.

**Q148H/K/R**

- As Q148H/K/R são mutações selecionadas em pacientes recebendo RAL e EVG.
- Já foram identificadas em pacientes recebendo DTG em monoterapia ou resgate.
- A Q148H reduz a suscetibilidade a RAL e EVG entre 5 e 10x e as Q148R/K reduzem a suscetibilidade a RAL e EVG entre 30 e 100x.
- Com G140S/A, as Q148H/R/K reduzem RAL e EVG em mais de 100x.
- As Q148H/K/R isoladas têm efeito mínimo sobre o DTG, mas em combinação com E138K ± G140SA ocorre redução de suscetibilidade em até 10x.
- A combinação de Q148H/R/K + (E138K ± G140S/A) + uma ou duas mutações adicionais, tal como N155H ou as acessórias L74M e T97A, leva a níveis mais altos de redução da suscetibilidade a DTG.

**G149A**

- A G149A é selecionada em pacientes recebendo DTG, previamente experimentados com RAL, que em combinação com mutações nos códons 140 e 148 aumenta a suscetibilidade ao DTG.

**N155H**

- A N155H é selecionada em pacientes recebendo RAL e EVG, reduzindo a suscetibilidade a essas drogas entre 10 e 30x. A N155H também é selecionada em pacientes recebendo DTG.

**S230R**

- A S230R é selecionada em pacientes recebendo RAL e em esquemas contendo DTG com falha virológica, reduzindo a suscetibilidade ao DTG em 3x.

**R263K**

- A R263K é selecionada em pacientes falhados com DTG e reduz a suscetibilidade à droga em 2x.

**Quadro 8. Resumo da resistência a INI**

INI	Principais mutações de resistência a INI								
	66	92	118	138	140	143	148	155	263
<b>RAL</b>	A/I/K	Q	R	K/A/T	S/A/C	R/C/H	H/R/K	H	K
<b>DTG</b>	K	Q	R	K/A/T	S/A/C		H/R/K	H	K

Fonte: Stanford University, 2018 (9).

## 7 Interpretação do teste de genotipagem

Compreender os resultados dos testes de resistência aos medicamentos é uma das tarefas mais complexas no cuidado às PVHIV.

Há muitas mutações relacionadas às drogas (MRD) e elas se apresentam em padrões distintos que causam diferentes níveis de resistência.

Algumas MRD são responsáveis apenas por baixos níveis de resistência a determinado fármaco, porém este não estaria contraindicado caso os demais componentes do esquema permanecessem completamente ativos (1).

O quadro a seguir apresenta orientações a respeito da interpretação dos resultados apresentados no teste de genotipagem.

### Quadro 9. Interpretação dos resultados do teste de genotipagem

Situação	Interpretação
O teste de genotipagem pode apresentar valor preditivo positivo alto.	Uma vez detectadas mutações de resistência, é muito provável que o medicamento não apresente ação ou tenha ação reduzida <i>in vivo</i> . Vale ressaltar que os ITRN têm importante atividade residual, isto é, mantêm atividade antiviral mesmo na presença de mutações de resistência.
O teste de genotipagem pode apresentar valor preditivo negativo baixo.	A ausência da detecção da resistência não significa necessariamente que o medicamento esteja ativo. Na ausência de pressão seletiva (suspensão do medicamento para o qual há resistência), ou em situações de CV-HIV baixa, subpopulações virais portadoras de mutações de resistência podem não ser detectadas.
A exposição aos ARV, as falhas virológicas e as genotipagens prévias devem ser consideradas.	Mutações selecionadas no passado podem desaparecer na ausência do medicamento; contudo, reaparecem rapidamente quando o medicamento é reintroduzido. A resistência é cumulativa; portanto, todas as mutações detectadas em diferentes testes de um mesmo paciente devem ser somadas.
Os resultados devem ser considerados "atuais" até 6 meses após a coleta de amostra para o teste.	Considerando-se o ritmo médio do acúmulo de novas mutações na vigência de falha, após um período de 6 meses podem surgir novas mutações e ocorrer perda adicional de opções de tratamento.
A interpretação do teste e a escolha do melhor esquema de resgate são complexas e demandam experiência no manejo da falha virológica.	Recomenda-se que os esquemas de resgate sejam estruturados a partir da orientação de MRG, capacitados e atualizados periodicamente pelo MS. Medicamentos de uso restrito devem ter sua prescrição aprovada pela câmara técnica estadual.

Fonte: DCCI/SVS/MS.

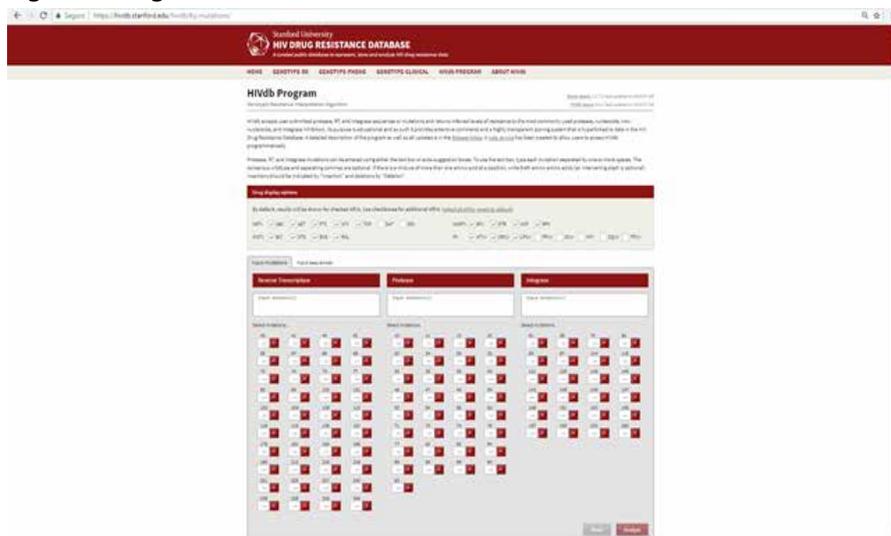
As informações sobre o histórico de tratamentos, motivos de trocas (caso tenham ocorrido), comorbidades e uso de outras medicações são imprescindíveis para o auxílio na construção de esquemas de resgate, conforme a possibilidade oferecida pela genotipagem.

Diferentes algoritmos estão disponíveis para consulta, podendo ser acessados por meio eletrônico, auxiliando na interpretação desses resultados.

O algoritmo nacional referenciado pela Renageno está disponível em <http://algoritmo.aids.gov.br/>

A Universidade Stanford também oferece um programa de interpretação on-line, disponível em <http://hivdb.stanford.edu>. Esse programa aceita as sequências para TR, PR e integrase, trazendo como resultado a lista dos escores de penalidades para cada MRD, e estima, a partir desse escore, a redução de suscetibilidade para cada ARV.

**Figura 21. Algoritmo Stanford HIVdb**



Fonte: Stanford University, 2018 (9).

Apresenta-se a seguir um exemplo de uso desse algoritmo.

Caso: PVHIV em uso de TDF/3TC/EFV apresenta falha virológica confirmada e realiza exame de genotipagem.

O resultado do teste de genotipagem é o seguinte:

Mutações na TR: K65R, A98G, K103N, M184V, P225H.

Mutações na PR: L10I, E35D, R41K, A71T, V77I.

Inserindo-se esses dados no sistema HIVdb Program:

Figura 22. Preenchimento das mutações no algoritmo Stanford HIVdb

Fonte: Stanford University, 2018 (9).

Após registrar as mutações, clicar em <Analyze>.

Figura 23. Interpretação das mutações pelo algoritmo Stanford HIVdb – PR

**Stanford University**  
**HIV DRUG RESISTANCE DATABASE**  
*A curated public database to represent, store and analyze HIV drug resistance data.*

HOME GENOTYPE RX GENOTYPE PHENO GENOTYPE CLINICAL HIVDS PROGRAM ABOUT HIVDB SUPPORT HIVDB

Drug Resistance Interpretation: PR

PI Major Resistance Mutations: None  
 PI Accessory Resistance Mutations: None  
 Other Mutations: L50, E30S, A71Y, V77I

**Protease Inhibitors**

Atazanavir (ATV/r)	Susceptible
Darunavir (DRV/r)	Susceptible
Ispiranavir (IPV/r)	Susceptible

**PI Coformulations**

Other

- L50/V/r are polymorphic, PI-selected accessory mutations that increase the replication of viruses with other PI-resistance mutations.
- A71Y/r is polymorphic, PI-selected accessory mutations that increase the replication of viruses with other PI-resistance mutations.

Mutation Scoring: PR

PI	ATV/r	DRV/r	IPV/r
Total	0	0	0

Fonte: Stanford University, 2018 (9).

Figura 24. Interpretação das mutações pelo algoritmo Stanford HIVdb – TR

Drug Resistance Interpretation: RT:						
NRTI Resistance Mutations:	<b>K65R, M184V</b>					
NRTI Resistance Mutations:	<b>A98G, K103N, R225M</b>					
Other Mutations:	None					
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors						
Abacavir (ABC)	High-Level Resistance					
Zidovudine (AZT)	Susceptible					
Emtricitabine (FTC)	High-Level Resistance					
Lamivudine (3TC)	High-Level Resistance					
Tenofovir (TDF)	Intermediate Resistance					
Non nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors						
Doravirine (DOR)	Intermediate Resistance					
Efavirenz (EFV)	High-Level Resistance					
Etravirine (ETR)	Potential Low-Level Resistance					
Nevirapine (NVP)	High-Level Resistance					
Rilpivirine (RPV)	Low-Level Resistance					
RT Comments						
<b>NRTI</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>M184V/I</b> cause high-level <i>in vitro</i> resistance to 3TC and FTC and low-level resistance to ddI and ABC. However, <b>M184V/I</b> are not contraindications to continued treatment with 3TC or FTC because they increase susceptibility to AFT, TDF and d4T and are associated with clinically significant reductions in HIV-1 replication.</li> <li><b>K65R</b> causes intermediate, high-level resistance to TDF, ddI, ABC and d4T and low/intermediate resistance to 3TC and FTC. <b>K65R</b> increases susceptibility to AZT.</li> </ul>						
<b>NRTI</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>K103N</b> is a non-polymorphic mutation that causes high-level reductions in NVP and EFV susceptibility.</li> <li><b>R225M</b> is a non-polymorphic EFV-selected mutation that usually occurs in combination with K103N. The combination of R225M and K103N synergistically reduces NVP, EFV and DOR susceptibility.</li> <li><b>A98G</b> is a non-polymorphic accessory mutation associated with low-level reduced susceptibility to each of the NRTIs.</li> </ul>						
Mutation Scoring: RT						
NRTI	ABC	AZT	FTC	3TC	TDF	
M184V	12	-20	00	00	-10	
K65R	40	-15	00	00	00	
Total	50	-25	00	00	10	
NRTI	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV	
K103N	30	45	0	40	0	
R225M	10	10	10	30	10	
K103N	0	00	0	00	0	
Total	40	55	10	70	10	

Fonte: Stanford University, 2018 (9).

O resultado apresentado pelo algoritmo indica:

- Mutações que conferem resistência aos ITRN, exceto ao AZT, que se encontra sensibilizado pelas mutações K65R e M184V.
- Resistência aos ITRNN de primeira geração e escore DUET para ETR = 1, indicando boa resposta.
- Protease livre de mutações que confirmam resistência aos medicamentos da classe.

Frente ao encontrado, faz-se a sugestão de esquema de resgate, podendo-se sugerir até quatro esquemas distintos. Essas opções devem ser racionalizadas de forma a auxiliar o médico prescritor e não o confundir.

## Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
4. DIAZ, R. S. **Guia para o manuseio da resistência antirretroviral**. São Paulo: Permanyer Brasil Publicações, 2011.
5. CLUTER, D. S. et al. HIV-1 drug resistance and resistance testing. **Infect. Genet. Evol.**, [S.l.], v. 46, p. 292-307, dez. 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27587334>>. Acesso em: 10 ago. 2018.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach**. 2. ed. Geneva: WHO, 2016. Disponível em <<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.
7. WENSING, A. M. et al. 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. **Top. Antivir. Med.**, [S.l.], v. 24, p. 132-133, 2017.
8. JOHNSON, V. A. et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013. **Top. Antivir. Med.**, [S.l.], v. 21, n. 1, p. 6-14, 2013 fev./mar. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596273>>. Acesso em: 10 ago. 2018.
9. STANFORD UNIVERSITY. **HIV drug resistance database** [on-line]. Disponível em: <<https://hivdb.stanford.edu/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.
10. MADRUGA, J.V. et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, [S.l.], v. 370, p. 29-38, 2007.

11. VINGERHOETS, J. et al. Similar predictions of etravirine sensitivity regardless of genotypic testing method used: comparison of available scoring systems. **Antiviral Therapy**, [S.l.], v. 17, p. 1571-79, 2012.
12. ERON, J. J. et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. **Lancet Infect. Dis.**, [S.l.], v. 13, n. 7, p. 587-96, jul 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664333>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS DA PUBLICAÇÃO

Capa:

Formato: A5 - 4 pg

Cor: 4/4

Papel: Couchê Fosco 250 g

Encadernação: Canoá

Acabamento: BOPP

Miolo:

Formato: A5 - 60 pg

Cor: 4/4

Papel: Couchê Fosco 90 g/m<sup>2</sup>

Gráfica:

Tiragem: 500



