



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

GRAZIELA MARQUES DE OLIVEIRA

**VIREMIA BAIXA PERSISTENTE EM PACIENTES VIVENDO COM O
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM UM MUNICÍPIO DO SUL DE
SANTA CATARINA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL**

FLORIANÓPOLIS

2024

GRAZIELA MARQUES DE OLIVEIRA

**VIREMIA BAIXA PERSISTENTE EM PACIENTES VIVENDO COM O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM UM MUNICÍPIO DO SUL DE SANTA
CATARINA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL**

Dissertação submetida ao Programa Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre. Prof.(a) orientadora Regina de Sordi.

FLORIANÓPOLIS

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Oliveira, Graziela Marques de

Viremia baixa persistente em pacientes vivendo com o vírus da imunodeficiência humana em um município do sul de Santa Catarina: um estudo observacional / Graziela Marques de Oliveira ; orientadora, Regina de Sordi, 2024.
72 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. HIV. 3. Viremia baixa persistente. 4. Mutação. 5. Genotipagem. I. Sordi, Regina de . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Farmacologia. III. Título.

GRAZIELA MARQUES DE OLIVEIRA

**VIREMIA BAIXA PERSISTENTE EM PACIENTES VIVENDO COM O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM UM MUNICÍPIO DO SUL DE SANTA
CATARINA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 25 de abril de 2024,
pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Luisa Mota da Silva

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado
adequado para obtenção do título de mestre em Mestrado Profissional em Farmacologia.

Insira neste espaço a
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a
assinatura digital

Prof.(a) Regina de Sordi, Dr.(a)
Orientador(a)

FLORIANÓPOLIS, 2024

A todas as pessoas que vivem com HIV e que lutam diariamente contra o preconceito e discriminação. Em especial as pessoas que participaram desta pesquisa. A vocês, dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, expresso minha profunda gratidão a Deus pela dádiva da vida. Sinto-me verdadeiramente abençoada por experimentar seu amor e sua força, que me amparam em todas as situações.

À memória dos meus pais, dedico um agradecimento especial por toda dedicação e amor incondicional em todos os momentos. A educação que me proporcionaram e todo o amor dedicado a mim são lembranças inesquecíveis.

Aos meus filhos, João Gustavo e Pedro Lucca, agradeço pelo apoio, incentivo e colaboração significativa na divisão das tarefas familiares e domésticas, facilitando imensamente a concretização deste trabalho.

Aos colegas do Mestrado Profissional, minha sincera gratidão pelas experiências compartilhadas e contribuições para o meu crescimento. As discussões produtivas moldaram uma versão diferente de mim, e conhecer cada um de vocês, mesmo diante de uma tela, foi enriquecedor.

Um agradecimento especial ao farmacêutico residente Alander, à minha sobrinha Fernanda e à equipe da farmácia que colaboraram com minha pesquisa. Mesmo diante de uma rotina exaustiva, não mediram esforços para auxiliar.

À Professora Regina, meu profundo agradecimento por me aceitar desde o primeiro contato, orientando-me com paciência e entusiasmo até o final.

A todos os professores do Mestrado Profissional, agradeço pela qualidade do trabalho de cada um e por ensinarem-me a pensar de maneira diferente, contribuindo para minha evolução. O acolhimento de nossas experiências profissionais e a orientação para desenvolver um raciocínio crítico foram fundamentais para melhorar o local onde atuamos.

A todos, meu sincero agradecimento por fazerem parte desta jornada acadêmica e pessoal.

"O que somos é um presente que a vida nos dá. O que nós seremos é um presente que daremos à vida."

(Herbert de Souza, 2020).

RESUMO

Pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em terapia antirretroviral (TARV) visam suprimir o vírus, mas algumas experimentam viremia baixa persistente, entre 50 e 1.000 cópias/mL, com diversas implicações virológicas. Este trabalho é um estudo observacional descritivo transversal que, através da análise de exames de genotipagem, carga viral (C.V) e histórico da farmacoterapia, buscou identificar e avaliar o perfil de resistência à TARV e a presença de mutações em pacientes com viremia baixa persistente (C.V < 1000 cópias) em um município da região sul de Santa Catarina. Foram incluídos no estudo 30 pacientes, dos quais 14 (46,7%) persistem com a viremia baixa há um ano, enquanto 23,3% apresentam dois anos de viremia detectável. A prevalência do esquema de TARV utilizado pelos pacientes foi de 43,3% com inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) associados com inibidores de protease (IP), seguido de 23,3% com ITRN associados com inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) e 23,3% com ITRN associados com inibidores da integrase (INI). Os exames de genotipagem resultaram indeterminados (RI) em 11 pacientes. Cerca de 34,1% das mutações aos antirretrovirais pertencem à classe dos ITRNN, enquanto 26,8% pertencem à classe ITRN. Entre as doenças associadas, a maioria dos pacientes pesquisados (73,3%) possui doenças crônicas associadas ao HIV. O perfil de pacientes com viremia baixa persistente esteve mais prevalente em mulheres do que em homens, com idade entre 41 a 50 anos. O principal subtipo circulante encontrado foi o C, e as principais mutações associadas à resistência foram M184V, T215Y, M41L, K70N e L74I da classe dos ITRN, e K103N, E138A, K103S, V106M, F227L e L100V na classe dos ITRNN. Nesse contexto, a resistência aos antirretrovirais é considerada um problema de saúde pública, pois compromete a eficácia e contribui para o insucesso da TARV. A avaliação precoce através do exame de genotipagem é necessária para desenvolver o manejo adequado desses pacientes. O profissional farmacêutico consegue avaliar a adesão à farmacoterapia e monitorar a carga viral no ato de cada dispensação. Assim, a solicitação do exame de genotipagem pelo farmacêutico para fins de monitoramento de resistência farmacológica em pacientes com viremia baixa persistente seria um instrumento para otimizar o manejo adequado do tratamento, a fim de garantir o uso racional de medicamentos. Neste sentido, foi desenvolvido um protocolo para solicitação de exames de genotipagem pelo profissional farmacêutico para monitorar a farmacoterapia do paciente e garantir a eficácia terapêutica. Também foi elaborado um infográfico sobre a cascata do cuidado contínuo e um material didático para as pessoas que vivem com HIV.

Palavras-chaves: HIV; Viremia baixa persistente; Genotipagem; Mutação; Falha virológica.

ABSTRACT

People living with human immunodeficiency virus (HIV) on antiretroviral therapy (ART) aim to suppress the virus, but some experience persistent low-level viremia, between 50 and 1,000 copies/mL, with various virological implications. This work is a cross-sectional descriptive observational study that, through the analysis of genotyping tests, viral load (V.L.), and pharmacotherapy history, sought to identify and assess the resistance profile to ART and the presence of mutations in patients with persistent low-level viremia (V.L. < 1000 copies) in a municipality in the southern region of Santa Catarina. Thirty patients were included in the study, of whom 14 (46.7%) have had persistent low-level viremia for a year, while 23.3% have had detectable viremia for two years. The prevalence of ART regimens used by patients was 43.3% with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) associated with protease inhibitors (PIs), followed by 23.3% with NRTIs associated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) and 23.3% with NRTIs associated with integrase inhibitors (INIs). Genotyping tests were indeterminate (RI) in 11 patients. About 34.1% of antiretroviral mutations belong to the NNRTI class, while 26.8% belong to the NRTI class. Among associated diseases, most patients surveyed (73.3%) have chronic diseases associated with HIV. The profile of patients with persistent low-level viremia was more prevalent in women than in men, aged between 41 and 50 years. The main circulating subtype found was C, and the main resistance-associated mutations were M184V, T215Y, M41L, K70N, and L74I in the NRTI class, and K103N, E138A, K103S, V106M, F227L, and L100V in the NNRTI class. In this context, antiretroviral resistance is considered a public health problem as it compromises efficacy and contributes to ART failure. Early evaluation through genotyping tests is necessary to develop appropriate management for these patients. The pharmaceutical professional can assess adherence to pharmacotherapy and monitor viral load at each dispensation. Thus, the pharmacist's request for genotyping tests for pharmacological resistance monitoring in patients with persistent low-level viremia would be an instrument to optimize proper treatment management, ensuring the rational use of medications. In this sense, a protocol was developed for the request of genotyping tests by the pharmaceutical professional to monitor the patient's pharmacotherapy and ensure therapeutic efficacy. An infographic on the cascade of continuous care and educational material for people living with HIV was also developed.

Keywords: HIV; Persistent low viremia; Genotyping; Mutation; Virological failure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura do HIV	15
Figura 2 – Fases clínicas da infecção pelo vírus HIV	16
Figura 3 – Ciclo replicativo do vírus HIV.....	17
Figura 4 – Representação esquemática da classificação do HIV.....	18
Figura 5 – Estimativa global de adultos e crianças vivendo com HIV em 2022.....	19
Figura 6 – Mecanismo de resistência aos ITRN por inibição estérica	23
Figura 7– Mecanismo de resistência aos ITRN por remoção	24
Figura 8 – Mecanismo de resistência aos ITRNN mediante inibição alostérica	26
Figura 9 – Mutações principais e acessórias da protease.....	28
Figura 10 – Desenho sobre a teoria da barreira genética para resistência do HIV-1 .	33
Figura 11 – Barreira genética crescente da esquerda para a direita	34
Figura 12 – Distribuição da maior carga viral total (cópias/mL) dos pacientes.....	45
Figura 13 – Classificação do tempo de viremia baixa em anos dos pacientes.....	46
Figura 14 – Frequência de tratamento por pacientes	46
Figura 15 – Frequência de Subtipos de HIV.....	47
Figura 16 – Frequência de mutações por classes de antirretrovirais	48
Figura 17 – Frequência de doenças associadas	53
Figura 18 – Outras classes de medicamentos utilizadas pelos pacientes.....	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classe antirretroviral ITRN.....	21
Quadro 2 – Classe antirretroviral ITRNN	24
Quadro 3 – Classe antirretroviral IP.....	27
Quadro 4 – Classe antirretroviral INI	29
Quadro 5 – Classe antirretroviral Inibidor de fusão.....	30
Quadro 6 – Classe antirretroviral Inibidor de entrada	31
Quadro 7 – Indicadores de resposta virológica ao HIV.....	36
Quadro 8 – Critérios para realização do teste de genotipagem.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das características sócio demográficas das pessoas que vivem com HIV no sul de Santa Catarina	43
Tabela 2 – Classificação da quantidade da carga viral total (cópias/mL) e linfócitos T CD4 dos pacientes	44
Tabela 3 – Mutações identificadas nos exames de genotipagem	48
Tabela 4 – Características dos pacientes e mutações encontradas no exame de genotipagem.....	50
Tabela 5 – Correlação entre número de mutação e interrupção de tratamento com doenças associadas	53
Tabela 6 – Características dos pacientes com exame de genotipagem.....	55
Tabela 7– Resumo dos pacientes pelo esquema de tratamento com antirretrovirais .	57
Tabela 8 – Correlação entre a carga viral com a quantidade de mutações encontradas	58
Tabela 9 – Correlação entre a carga viral com a quantidade de mutações encontradas.	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARV	Antirretroviral
ATV	Atazanavir
ATP	Adenosina trifostato
AZT	Zidovudina
ARV	Antirretroviral
CCR5	Correceptor de quimiocina R5
CV	Carga Viral
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
ddC	Zalcitabina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirina
FPV	Fosamprenavir
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Entricitabina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
ITRN	Inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
IE	Inibidor de entrada
INI	Inibidores de integrase
IP	Inibidor de protease
IDV	Indinavir
LPV	Lopinavir
LT-CD4+	Linfócito T CD4+
MVQ	Maraviroque
NFV	Nelfinavir

NVP	Nevirapina
OPAS	Organização Pan-americana da saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PVHIV	Pessoa vivendo com HIV
RNA	Ácido ribonucleico
RTV	Ritonavir
SICLOM®	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SQV	Saquinavir
SUS	Sistema Único de Saúde
TAM	Mutações análogas à timidina
TARV	Terapias Antirretrovirais
TDF	Fumarato de Tenofovir
TR	Transcriptase reversa
TPV	Tipranavir
T-20	Enfuvirtida

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV).....	15
1.2	CICLO REPLICATIVO E IMUNOPATOGENESE DA INFECÇÃO PELO HIV-1 17	
1.3	EPIDEMIOLOGIA DO HIV	18
1.4	FARMACOTERAPIA DO HIV.....	20
1.4.1	Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) .	21
1.4.1.1	<i>Mecanismo de ação</i>	22
1.4.1.2	<i>Mecanismo de resistência aos ITRN</i>	22
1.4.2	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN) 24	
1.4.2.1	<i>Mecanismo de ação</i>	25
1.4.2.2	<i>Mecanismo de resistência</i>	25
1.4.3	Inibidores da protease (IP)	27
1.4.3.1	<i>Mecanismo de ação</i>	27
1.4.3.2	<i>Mecanismo de resistência</i>	28
1.4.4	Inibidores de Integrase	29
1.4.4.1	<i>Mecanismo de ação</i>	29
1.4.4.2	<i>Mecanismo de resistência</i>	30
1.4.5	Inibidores de entrada, inibidor de fusão	30
1.4.5.1	<i>Mecanismo de ação</i>	31
1.4.5.2	<i>Mecanismo de resistência</i>	31
1.4.6	Inibidor de entrada, antagonista de CCR5	31
1.4.6.1	<i>Mecanismo de ação</i>	32
1.4.6.2	<i>Mecanismo de resistência</i>	32
1.5	POTÊNCIA E BARREIRA GENÉTICA.....	32
1.6	FALHA AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL	34
2	OBJETIVOS	39
2.1	OBJETIVO GERAL	39
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
3	DESENVOLVIMENTO	40
3.1	ASPECTOS ÉTICOS	40

3.2	TIPO DE ESTUDO	40
3.3	LOCAL DO ESTUDO	40
3.4	DEFINIÇÃO DA AMOSTRA	41
3.5	COLETA DOS DADOS	41
3.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	41
3.7	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	42
3.8	ANÁLISE DOS DADOS.....	42
4	RESULTADOS	43
5	DISCUSSÃO	59
6	CONCLUSÕES	64
	REFERÊNCIAS.....	66
	APÊNDICE A – COLETA DE DADOS.....	73
	APÊNDICE B – MATERIAL DIDÁTICO PARA AS PESSOAS QUE VIVEM COM HIV.	74
	APÊNDICE C – CASCATAS DO CUIDADO CONTÍNUO.....	75
	APÊNDICE D – PROTOCOLO DE SOLICITAÇÃO DE EXAMES DE GENOTIPAGEM PELO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO.....	76
	REFERÊNCIAS.....	99
	ANEXO 1 - FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE EXAMES DE GENOTIPAGEM DE HIV	103

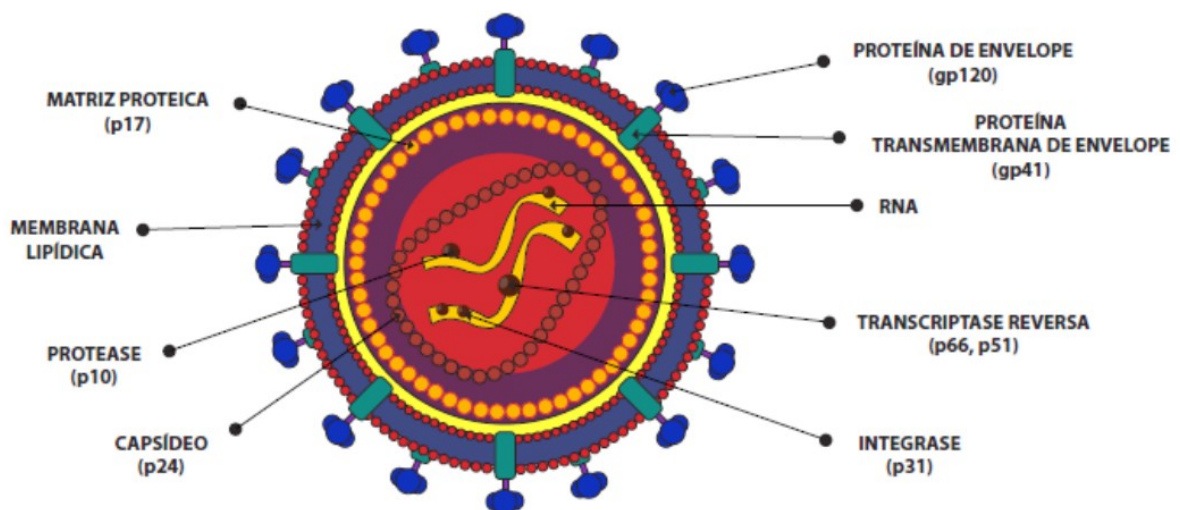
1 INTRODUÇÃO

1.1 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) que é uma doença que atinge o sistema imunológico, responsável pela defesa contra agentes causadores de doenças no organismo (TRINDADE et al., 2019). O médico e pesquisador Robert Charles Gallo, do Instituto Nacional do Câncer, nos Estados Unidos da América, e o médico e pesquisador Luc Montagnier, do Instituto Pasteur, em Paris, na França, e suas respectivas equipes, foram responsáveis pela descoberta do HIV em 1984 (FERNANDES; BRUNS, 2021).

O HIV pertence à família *Retroviridae*, isso porque contém o RNA de fita simples como seu material genético. A multiplicação do vírus acontece de forma lenta no hospedeiro, e por essa razão é classificado no gênero lentivirus. A Figura 1 apresenta a estrutura atual do HIV, e todo seu aparato de proteínas e material genético descrito pela literatura (BRASIL, 2018).

Figura 1 – Estrutura do HIV



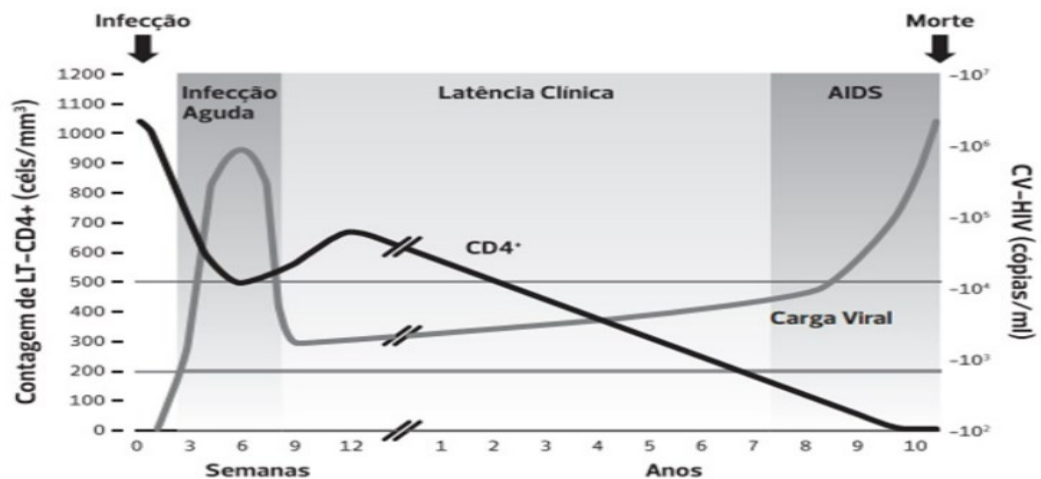
Fonte: (Brasil, 2018).

A infecção pelo HIV pode ocorrer através de relações sexuais, ao se compartilhar seringas, em acidentes com agulhas ou objetos cortantes infectados, na

transusão de sangue contaminado, na transmissão vertical da mãe infectada para o feto durante a gestação ou no trabalho de parto e durante a amamentação. Nesse contexto, o HIV somente é transmitido através de trocas de fluidos corporais como sêmen, secreção vaginal, sangue e leite materno (BRASIL, 2017a).

Uma vez que a infecção é estabelecida, o curso da infecção compreende três fases, cujas durações variam, dependendo da resposta imunológica e da carga viral. A primeira fase é a infecção aguda, manifestando-se com os primeiros sinais e sintomas inespecíficos da doença, ocorrendo entre a primeira e a terceira semana após a infecção (COHEN et al., 2011, MCMICHAEL et al., 2009). A fase subsequente, conhecida como infecção assintomática, pode estender-se por vários anos, até o surgimento de infecções oportunistas, como tuberculose, neurotoxoplasmose e neurocriptococose, além de algumas neoplasias, como linfomas não Hodgkin e sarcoma de Kaposi (GONÇALVES et al., 2017). A presença desses eventos define o estágio da AIDS (BRASIL, 2019). Cabe destacar que a evolução da doença é marcada pela diminuição de células linfócito T CD4+ (LT-CD4+) e o aumento da carga viral plasmática (ABBAS; PILLAI; LICHTMAN, 2015). A Figura 2 abaixo apresenta as três fases clínicas da infecção pelo HIV.

Figura 2 – Fases clínicas da infecção pelo vírus HIV



Fonte: BRASIL, (2018).

A infecção aguda ocorre nas primeiras semanas após o contágio pelo HIV. A viremia plasmática alcança níveis elevados, e o indivíduo é altamente infectante (linha cinza). Inicialmente ocorre queda importante da contagem de LT-CD4+. Com elevação em algumas semanas (após certo controle imunológico do indivíduo sobre o vírus), mas não há retorno aos níveis iniciais (linha preta).

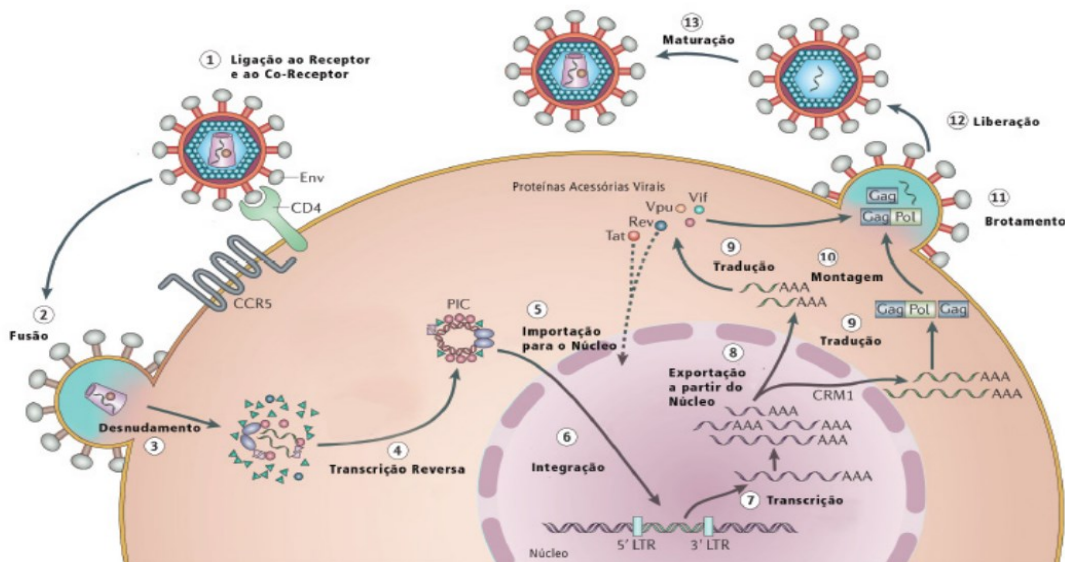
Na fase de latência clínica, o exame físico costuma ser normal, enquanto a contagem de LT-CD4+ permanece acima de 350 cels/mm³, com infecções semelhantes às da população imunocompetente.

O aparecimento de IO e neoplasias é definido de aids. Se a TARV não for instituída, inevitavelmente o indivíduo evolui para a morte.

1.2 CICLO REPLICATIVO E IMUNOPATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO HIV-1

O ciclo da replicação do HIV começa com a fusão da superfície celular do hospedeiro. Um capsídeo contendo o genoma e as proteínas do vírus entra na célula. A casca do capsídeo se desintegra e a proteína do HIV chamada transcriptase reversa transcreve o ácido ribonucleico (RNA) viral em ácido desoxirribonucleico (DNA) (ABBAS; PILLAI; LICHTMAN, 2015). O DNA viral entra no núcleo, onde a proteína integrase produzida pelo HIV integra o DNA viral ao DNA do hospedeiro. O DNA da célula infectada agora produz RNA viral, assim como proteínas que são necessárias para formar um novo HIV (FREED, 2001). O novo RNA viral e as proteínas do HIV movem-se para a superfície da célula, onde se forma um novo HIV imaturo. Finalmente, o vírus é liberado da célula e a proteína do HIV chamada protease cliva as proteínas recentemente sintetizadas para criar um vírus infeccioso maduro (NOVIKOVA et al., 2019). A Figura 3 representa o ciclo replicativo do HIV.

Figura 3 – Ciclo replicativo do vírus HIV



Fonte: adaptado de Engelman e Cherepanov (2012).

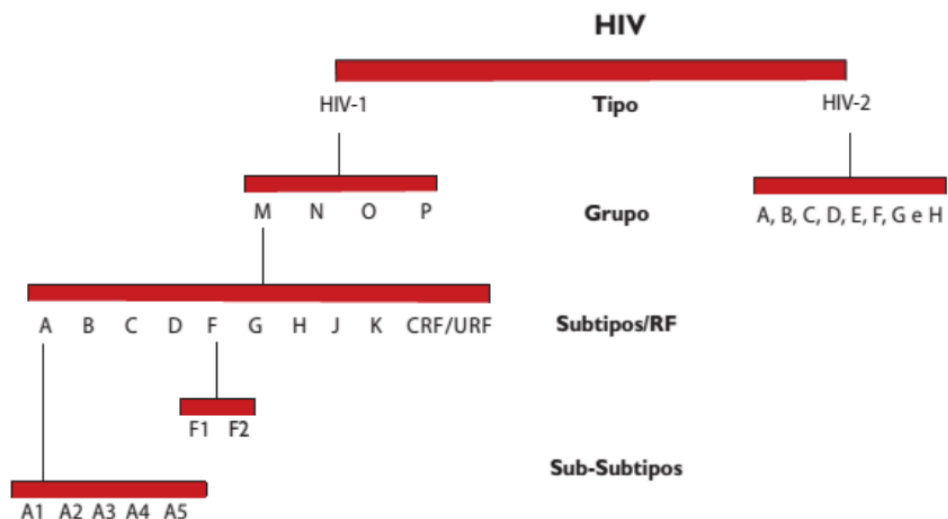
A infecção começa quando as glicoproteínas do envelope viral se ligam aos receptores CD4 e co-receptores na célula (etapa 1), levando à fusão das membranas e entrada do vírus (etapa 2). O desrevestimento parcial do núcleo viral (etapa 3) facilita a transcrição reversa (etapa 4), produzindo o complexo de pré-integração (PIC). Após a entrada no núcleo celular (etapa 5), a integrase (IN) do PIC forma o provírus integrado (etapa 6). A transcrição proviral (etapa 7) gera RNAm virais que são exportados do núcleo (etapa 8) para a produção de proteínas (etapa 9) e montagem de novas

partículas virais (etapa 10). O brotamento e liberação de partículas (etapas 11 e 12) são seguidos pela maturação mediada pela protease viral (PR) (etapa 13), criando partículas infecciosas. Cada etapa do ciclo de vida do HIV-1 é um alvo potencial para intervenção antiviral.

O HIV apresenta uma subdivisão genética em dois tipos, que podem ser observados na Figura 4, o HIV-1 e 2. O HIV-1, o mais prevalente globalmente, é subdividido em três grupos: M (main), O (outlier) e N (new) (GERETTI, 2006). O grupo M é o mais prevalente e se subdivide em subtipos denominados como A, B, C, D, F1, F2, G, H, J, K além de formas recombinantes circulantes (CRF) e formas recombinantes únicas (URF) (GIOVANETTI et al., 2020). Os vírus recombinantes são frutos de infecção dupla pelo HIV, sendo que as CRFs são vírus que se expandiram e se fixaram (vírus que deram certo), sendo encontrados em pessoas não relacionadas (DIAZ et al., 2011).

No Brasil predominam, em ordem de frequência, os genótipos B, BF, recombinantes do F e C. Na região Sul, em especial nos estados de SC e RS, o subtipo C é detectado com maior frequência (LIBRELOTTO et al., 2015).

Figura 4 – Representação esquemática da classificação do HIV



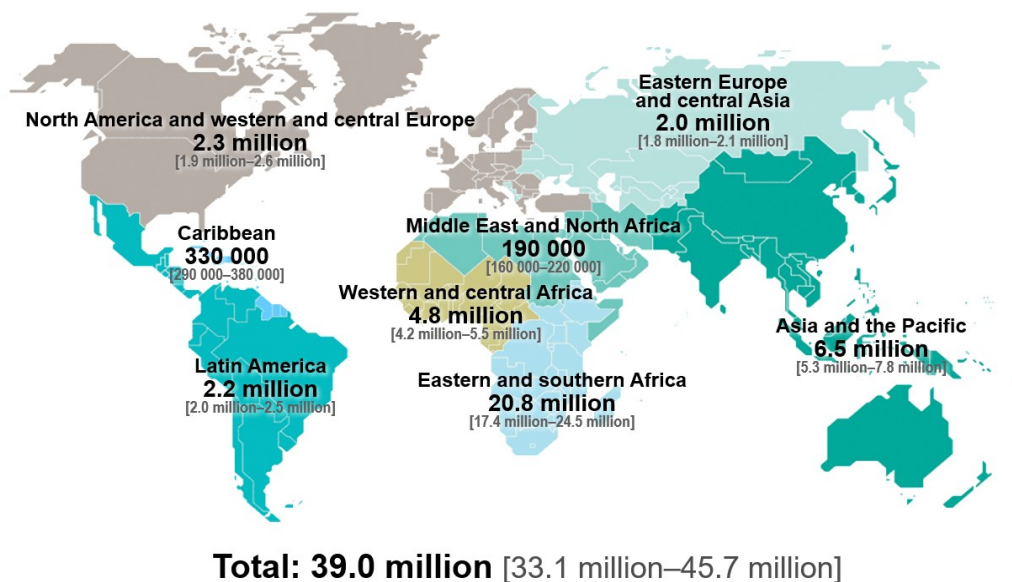
Fonte: Brasil (2018).

1.3 EPIDEMIOLOGIA DO HIV

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS), há 39 milhões de pessoas vivendo com o vírus HIV no mundo (Figura 5). Desse contingente

populacional, cerca de 1,3 milhão de pessoas foram diagnosticadas em 2022, mesmo ano em que foram registrados 630 mil óbitos. Desde o início da pandemia de AIDS, em 1983, mais de 85 milhões de pessoas foram diagnosticadas com HIV, sendo que 40 milhões morreram da doença ou de suas complicações (OPAS, 2023). A Figura 5 elaborada pela UNAIDS, programa conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/AIDS, aborda uma estimativa global de adultos e crianças vivendo com o vírus HIV, no ano de 2022.

Figura 5 – Estimativa global de adultos e crianças vivendo com HIV em 2022



Fonte: UNAIDS, (2024). (<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/core-epidemiology-slides>).

O maior número de indivíduos vivendo com HIV é no continente africano com mais de 20 milhões de indivíduos, seguido da Ásia com 6,5 milhões.

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, desde o início da pandemia já foram registrados um pouco mais de um milhão de pessoas infectadas pelo HIV. Em 2022, foram registrados 43.403 novos casos de pessoas vivendo com HIV, e foram registrados 10.994 óbitos por motivos relacionados à doença. Desde o início da pandemia da Covid - 19, no Brasil, o número de casos de HIV apresentou taxas de crescimento em cerca de 17%. Estima-se que desde o início da pandemia de AIDS (1980) até 31 de dezembro de 2022, foram notificados no Brasil 382.521 óbitos tendo o HIV ou AIDS como causa básica (BRASIL, 2023).

Em Santa Catarina, segundo dados da Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVE/SC), a média de casos diagnosticados por ano está em torno de 1.740 casos, sendo registrados 45.029 indivíduos em tratamento antirretroviral para o HIV até o ano de 2022. Dos indivíduos em tratamento, cerca de 65% são do sexo biológico masculino, a faixa etária predomina dos 30 a 49 anos, e a via sexual como a principal meio de transmissão (BRASIL, 2022).

O UNAIDS vislumbra a eliminação da AIDS como um problema de saúde pública até 2030, propondo alcançar as metas 95/95/95. Essas metas incluem: diagnosticar 95% das pessoas que vivem com HIV (PVHIV), garantir que 95% delas estejam em tratamento com antirretrovirais, e assegurar que 95% das pessoas em tratamento alcancem a supressão viral (COLL et al., 2023).

1.4 FARMACOTERAPIA DO HIV

As terapias antirretrovirais (TARV) marcaram uma revolução no tratamento da infecção pelo HIV, trazendo melhorias significativas nos resultados dos pacientes ao diminuir consideravelmente as taxas de mortalidade e incidência da AIDS (FOKA; MUFHANDU, 2023). Os primeiros tratamentos disponíveis no Brasil surgiram na década de 1980. Desde 1996, o Brasil distribui gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) os medicamentos antirretrovirais, e desde 2013, garante a terapia antirretroviral (TARV) a todas as pessoas que vivem com HIV independente da Carga Viral (CV) (SCHEFFER, 2013). A partir de 2017, o Ministério da Saúde do Brasil implementou o tenofovir/lamivudina + dolutegravir como o regime preferido de TARV de primeira linha (BRASIL, 2017b).

As classes de antirretrovirais foram desenvolvidas para atuar bloqueando em quase todas as etapas principais descritas no ciclo de vida do HIV (KEMNIC; GULICK, 2019). Apesar da TARV atual ser altamente eficaz, enfrenta desafios devido ao surgimento de variantes virais resistentes aos medicamentos (GARPELLI et al., 2017). Neste contexto, a TARV encontra-se dividida em seis principais classes e pode-se observar nas próximas sessões as suas particularidades, desde o mecanismo de ação atualmente elucidado, assim como as principais mutações e suas implicações clínicas.

1.4.1 Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)

Os ITRN são a classe mais antiga de antirretrovirais, mas continuam a ser amplamente utilizados no tratamento do HIV. Os medicamentos aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) são mostrados no Quadro 1.

Quadro 1 – Classe antirretroviral ITRN

Inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN)		
Medicamentos (sigla)	Nome comercial	Algumas mutações relatadas
Abacavir (ABC)**	Ziagen®	K65R, L74V, Y115F, M184V/I, M41L, D67N, T215Y, K219N/Q, A62V, K70R, V75I, F116Y, Q151M, L210W...etc.
Entricitabina (FTC)**	Emtriva®	M184V/I, K65R, T69, Q151M, K43Q/N, E203K, H208Y, D218E, K223Q/E, L228H/R...etc.
Lamivudina (3TC)**	Epivir®	M184V/I, E44D, V1181, M41L, D76N, M184V, T215Y, K219N, T215F, K70R, K65R, K219Q, L210W, A62V, L74V...etc.
Estavudina (d4T)**	Zerit®	M41L, M184V, T215Y, A62V, D67N, K70R, V75I, A98G, L100I, K103N, V106A, V108I, Y188L, G190S, P225H, V106A, F227L, M230L, L234I e Y318F, A98G, L100I, K103N, V106A, V108I, Y188L, G190S, P225H, V106A, F227L, M230L, L234I e Y318F, F116Y, Q151M, K219Q...etc.
Fumarato de tenofovir (TDF)**	Viread®	K65R, M41L, L210W, L74V, K70E/G/Q/T/N, S68G...etc.
Tenofovir alafenamida (TAF)**	Vemlidy®	
Didanosina (DDI)**	Videx EC®	L74V, A62V, D67N, K70R, V75L, F116Y, Q151M, K219Q, M41L, M184V, L210W, T215Y, T215F...etc.

Zidovudina (AZT)**	Retrovir®	K70R, T215T/F, M41L, K65R, D76N, M184V, T215Y, K219N, T215F...etc.
--------------------	-----------	--

Fonte: Adaptado de Foka e Mufhandu, 2023.

** Disponíveis pelo SUS.

1.4.1.1 **Mecanismo de ação**

Os fármacos desta classe atuam por meio na inibição da atividade da enzima transcriptase reversa (TR), responsável pela transcrição do genoma viral RNA para DNA, impedindo o retrovírus de se multiplicar (DIONNE, 2019). A ação ocorre de forma competitiva devido à estrutura semelhante aos nucleosídeos naturais, como adenosina (A), guanina (G), citosina (C) e timidina (T). Dessa forma, quando absorvidos pelas células infectadas são fosforilados em suas formas ativas de trifosfato e podem competir com os nucleosídeos naturais pela incorporação no DNA viral através da ação da transcriptase reversa (TR) (FOKA; MUFHANDU, 2023). Sendo assim, durante o processo da transcrição reversa, os ITRN substituem, de forma competitiva, os nucleotídeos verdadeiros. A zidovudina (AZT) e a estavudina (d4T) funcionam como análogas à timidina; a lamivudina (3TC) e a entricitabina (FTC) atuam como análogas à citosina; a didanosina (ddI) e o tenofovir (TDF) são análogos à adenosina; o abacavir (ABC) é análogo à guanosina.

1.4.1.2 **Mecanismo de resistência aos ITRN**

Os ITRN são fundamentais na maioria dos regimes da TARV de primeira e segunda linha para pacientes com HIV-1. O uso prolongado desses medicamentos pode levar ao desenvolvimento de resistência a um ou vários ITRN clinicamente utilizados. Historicamente, combinações de dois ITRN têm sido essenciais na TARV combinada, retardando o surgimento de vírus resistentes e prolongando a supressão viral em comparação com a monoterapia (HOLEC et al., 2017).

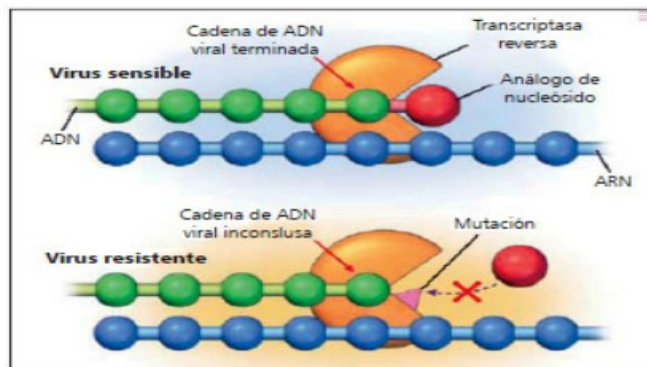
A resistência resulta de alterações estruturais no sítio ativo ou nas áreas funcionais. Essas adaptações permitem que o vírus funcione novamente com algum nível de eficiência na presença do medicamento (FOKA; MUFHANDU, 2023).

As estratégias pelas quais o HIV-1 consegue evitar a ação dos ITRN tem sido demonstrada por dois mecanismos distintos:

(1) habilidade de discriminar entre os substratos naturais e os inibidores competitivos, através do impedimento estérico ou redução química na ligação do análogo como mostra a Figura 6; esse mecanismo leva à diminuição da incorporação da medicação e são exemplos destas mutações a M184V, K65R, L74V, Q151M (AFANI; GALLARDO, 2011, GARBELLI et al., 2017, TANG, SHAFER, 2012);

(2) aumento da afinidade da enzima em eliminar o ITRN que se encontra ao final da cadeia com a função de impedir seu alongamento; a remoção do ITRN se dá por meio de uma reação de pirofosforólise mediada por adenosina trifosfato (ATP) (TANG, SHAFER, 2012).

Figura 6 – Mecanismo de resistência aos ITRN por inibição estérica



Fonte: Afani e Gallardo (2011).

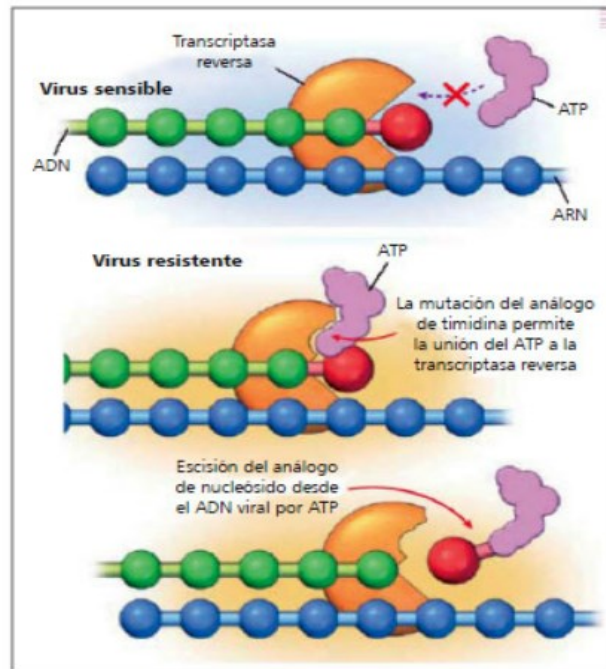
Esta figura ilustra o mecanismo de resistência aos ITRN por inibição estérica: alterações estruturais no sítio ativo da enzima impedem uma ligação eficaz dos ITRN, reduzindo assim sua eficácia.

No segundo mecanismo, conforme demonstrado na Figura 7, as mutações aumentam a capacidade de retirar o ITRN localizado no final da cadeia, impedindo assim o seu prolongamento. Essa enzima, com o uso do ATP do hospedeiro e por meio da atividade da pirofosfatase, remove o fósforo do ITRN incorporado. Uma vez que não possui o grupo hidroxila, o ITRN é então eliminado. Tais mutações também são chamadas de mutações análogas à timidina (TAMs) porque são selecionadas pelos análogos da timidina, zidovudina e estavudina, como M41L, D67N, K70R, L201W, T215Y e K219QE, e T69ins (AFANI; GALLARDO, 2011, GARBELLI et al., 2017, TANG;SHAFER, 2012).

Existem as TAMs do Tipo I e Tipo II. As TAMs do Tipo I incluem M41L, L210W e T215Y, resultando em níveis mais elevados de resistência fenotípica e clínica aos

análogos da timidina, além de resistência cruzada ao abacavir, didanosina e tenofovir. Por outro lado, as TAMs do Tipo II (D67N, K70R, T215F e K219Q/E) apresentam menor impacto (BARAKZAI, 2020).

Figura 7– Mecanismo de resistência aos ITRN por remoção



Fonte: Afani e Gallardo (2011).

Esta figura ilustra o mecanismo de resistência aos ITRN por pirofosforólise: através da hidrólise os ITRN incorporados à cadeia de DNA são removidos, o que permite a continuidade da cadeia.

1.4.2 Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN)

Os ITRNN são frequentemente utilizados em combinação com outros medicamentos antirretrovirais para controlar a infecção pelo HIV-1. Os ITRNN de primeira geração têm uma baixa barreira genética, onde uma única mutação pode conferir resistência cruzada entre esses medicamentos. Por outro lado, os ITRNN de segunda geração possuem uma maior barreira genética. O Quadro 2 apresenta os integrantes dessa classe (FOKA; MUFHANDU, 2023).

Quadro 2 – Classe antirretroviral ITRNN

Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN)		
Medicamentos (sigla)	Nome comercial	Algumas mutações relatadas

Doravirina (DOR)	Pifeltro [®]	A98G, L100I, K103N, V106A, V108I, Y188L, G190S, P225H, V106A, F227L, M230L, L234I e Y318F.
Efavirenz (EFV)**	Sustiva [®]	K103N, N348I, Y318F, K238N/T, L234I, Y232H, F227L, P225H, G190A/E/Q, Y188L e Y181C
Etravirina (ETR)**	Intelence [®]	V90I, A98G, L100I/V, K101E/H/P, V106A/I/M, L234I, E138A/G/K/Q, V179D/E/F/I/L/M/T, Y181C/I/S/V, Y188C/H/L, G190A/C/E/Q/S/T/V, P225H, F227C, M230L e K238 N/T
Rilpivirina (RPV)	Edurante [®]	V90I, L100I, K101E/P/T, V106A/I, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179F/I/L, Y181C/I/V, Y188I, G190E, H221Y, F227C/L e M230I/L
Delavirdina (DLV)	Rescriptor [®]	P236L, K103N, Y181C e Y318F
Dapivirina (DPV)	-	L100I e K103N
Nevirapina (NVP)**	Viramune [®]	N348I, P236L, L234I, Y232H, G190A/E/Q, M230L, F227L, K103N, P225H, Y188L, Y181C/I/V...etc.

Fonte: Adaptado de Foka e Mufhandu, 2023.

Legenda: ** Disponíveis pelo SUS.

1.4.2.1 **Mecanismo de ação**

Os ITRNN são compostos hidrofóbicos com estruturas variadas, que atuam obstruindo a replicação do HIV-1 ao impedir a transcrição reversa do RNA em DNA pela transcriptase reversa (ZHUANG et al., 2020).

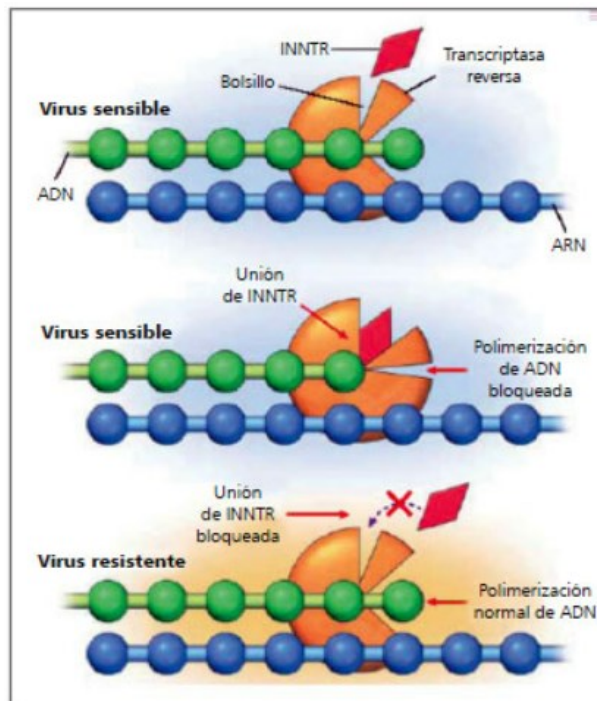
Esses medicamentos se ligam a sítios específicos da TR, localizados próximos ao seu sítio ativo. Diferente dos ITRN, os ITRNN não atuam de forma competitiva e não necessitam de metabolismo intracelular para serem eficazes. Exemplos de ITRNN de primeira geração incluem nevirapina e efavirenz, enquanto etravirina é de segunda geração (FOKA; MUFHANDU, 2023).

1.4.2.2 **Mecanismo de resistência**

O mecanismo de resistência aos inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNN) (figura 8) geralmente envolve mutações na região do gene da transcriptase reversa do HIV-1, onde os ITRNN se ligam. Essas mutações podem resultar em alterações estruturais na enzima, o que diminui ou impede a ligação dos ITRNN, reduzindo assim a eficácia ao tratamento (ZHUANG et al., 2020).

As mutações mais frequentes são: L100I, K101EHPRN, K103NSHTRQE, V106AM, I132ML Y181CIV, Y188LCH, G190ASEQ, F227LC, Y232H, M230LI, P236L, K238T, Y318F, V179ETL (GARBELLI et al., 2017; MUNERATO et al., 2010). Com exceção de L100I, essas mutações causam resistência de alto nível à nevirapina. Com exceção de V106A e Y181CIV, essas mutações causam resistência de nível intermediário ou elevado ao efavirenz. Com exceção de K103NS e V106AM, as mutações mais comuns dos ITRNN também estão associadas à diminuição da suscetibilidade à etravirina. No entanto, a resistência de alto nível à etravirina geralmente requer as mutações incomuns de 2 pb Y181I/V ou duas ou mais mutações de resistência aos ITRNN (TANG; SHAFER, 2012).

Figura 8 – Mecanismo de resistência aos ITRNN mediante inibição alostérica



Fonte: Afani e Gallardo (2011).

Esta figura ilustra o mecanismo de ação dos ITRNN por meio da inibição alostérica: modificações estruturais na enzima reduzem ou impedem a ligação dos ITRNN, comprometendo sua capacidade de inibir eficazmente a replicação.

1.4.3 Inibidores da protease (IP)

Os IP são utilizados e atuam sinergicamente com inibidores da transcriptase reversa ou inibidores da integrase (FOKA; MUFHANDU, 2023). Os IP aprovados estão listados no Quadro 3.

Quadro 3 – Classe antirretroviral IP

Inibidor da protease (IP)		
Medicamentos (sigla)	Nome comercial	Algumas mutações relatadas
Atazanavir (ATV)**	Reyataz®	32I, 33F, 46IL, 47V, 48VM, 50L, 54VTALM, 82ATFS, 84V, 88S, 90M...etc.
Darunavir (DRV)**	Prezista®	32I, 33F, 47VA, 50V, 54LM, 76V, 82F, 84V...etc.
Fosamprenavir (FPV)**	Lexiva®	32I, 33F, 46IL, 47VA, 50V, 54VTALM, 76V, 82ATFS, 84V, 90M...etc.
Ritonavir (RTV)**	Norvir®	10I, I54V, L63P, L76V, A71V, V82A/F, I84V K14R, K20I, E34Q, I47V, I54M, K55R, T74P e I84V
Saquinavir (SQV)**	Invirase®	48VM, 54VTALM, 82AT, 84V, 88S, 90M...etc.
Indinavir (IDV)**	Crixivan®	32I, 46IL, 47V, 54VTALM, 76V, 82ATFS, 84V, 88S, 90M...etc.
Lopinavir (LPV)**	Kaletra®	32I, 33F, 46IL, 47VA, 48VM, 50V, 54VTALM, 76V, 82ATFS, 84V, 90M...etc.
Nelfinavir (NFV)**	Viracept®	30N, 33F, 46IL, 47V, 48VM, 54VTALM, 82ATFS, 84V, 88DS, 90M...etc.
Tipranavir (TPV)**	Aptivus®	32I, 33F, 46IL, 47VA, 54VAM, 82TL, 84V...etc.

Fonte: Adaptado de Foka e Mufhandu, 2023.

** Disponíveis pelo SUS.

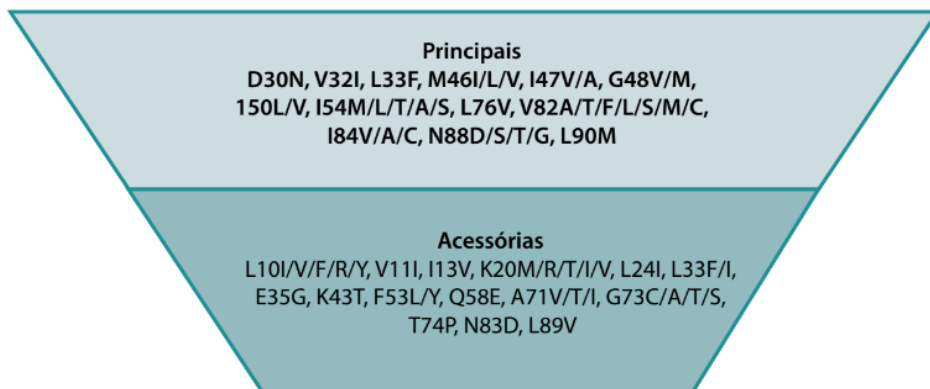
1.4.3.1 Mecanismo de ação

Definido previamente, os inibidores da protease (IP) imitam os substratos da enzima aspartil protease do HIV, a qual desempenha um papel crucial no processamento de proteínas virais. Os IP inibem seletivamente a clivagem das proteínas Gag-Pol codificadas do HIV em células infectadas pelo vírus, prevenindo a formação de partículas infecciosas maduras (FOKA; MUFHANDU, 2023).

1.4.3.2 **Mecanismo de resistência**

Os IPs têm uma elevada barreira genética à resistência (FOKA; MUFHANDU, 2023). Existem dois tipos de mutações de resistência aos IP: mutações principais e acessórias. Embora ambos os tipos diminuam a susceptibilidade a um ou mais IP, as mutações acessórias requerem a presença de mutações importantes para serem eficazes. Algumas mutações importantes, como D30N, V32I, M46I/L/V, G48V/M, I50V/L, I54V/TALM, L76V, V82A/T/F/L/S/M/C, I84V, N88S e L90M, aumentam a resistência de alto nível a apenas um IP, enquanto outras reduzem a suscetibilidade de mais de dois IP. Por exemplo, isso é observado com D30N e I50L, que afetam o Atazanavir e o Nelfinavir, respectivamente (NASTRI et al., 2023). A Figura 9 mostra as diferentes mutações principais e acessórias da protease.

Figura 9 – Mutações principais e acessórias da protease



Fonte: Brasil (2019).

A figura ilustra um diagrama classificando as mutações do HIV-1 em duas categorias: "Principais" e "Acessórias". As mutações principais aparecem mais precocemente, são localizadas no sítio ativo da enzima e diminuem a suscetibilidade ao IP que está sendo utilizado. 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.

1.4.4 Inibidores de Integrase

A integrase é uma enzima fundamental para a replicação do HIV. Os medicamentos que representam esta classe estão no Quadro 4 (BRASIL, 2018).

Quadro 4 – Classe antirretroviral INI

Inibidores da Integrase (INI)		
Medicamentos (sigla)	Nome comercial	Algumas mutações relatadas
Dolutegravir (DTG)**	Tivicay®	E92Q, N155H, G149A, S147G, G118R, S153F/Y, G193E, M50I, R263K, Q148H/K/R...etc.
Raltegravir (RAL)**	Isentress®	E92Q, S153Y/F, Q148H, N155H, E157Q, Y143H/R/C, S147G, Q148/H/R/K, L74M, Q95K/R, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, H183P, Y226C/D/F/H, S230R, D232N...etc.
Elvitegravir (EVG)	Vitekta®	T66A/I, E92G/Q, S147G, R263K, Q148R, E157Q, N155H, S153Y/F, S147G, Q148H/K/R, V151I...etc.
Cabotegravir (CAB)	Vocabria® e Apretude®	H51Y, T66A/I/K, G149A, L74M/I/F, S153Y/F, N155H, G140S, Q148H, T97A, G118R, F121C, Q148H/K/R E138K/A/T...etc.
Bictegravir (BIC)	Biktarvy®	R263K, M50I, R263K, E92Q, S153Y/F, Y143R, N155H, G149A, Q148H/K/R, Q148R...etc.

Fonte: Adaptado de Foka e Mufhandu, 2023.

** Disponíveis pelo SUS.

1.4.4.1 Mecanismo de ação

Os inibidores da integrase (INI) bloqueiam a inserção do provírus HIV no genoma da célula hospedeira. A enzima integrase liga-se ao DNA viral, formando uma estrutura circular. Essa é transportada para o núcleo celular, onde ocorre a integração do DNA viral ao DNA do hospedeiro (HAZUDA, 2010). Os INI, como o raltegravir (RAL) e o dolutegravir (DTG), se ligam a uma região específica da integrase, conhecida

como domínio catalítico, entre os aminoácidos 140 e 149. Isso impede a quebra do genoma do hospedeiro para a introdução do genoma do HIV (BRASIL, 2019).

1.4.4.2 *Mecanismo de resistência*

As resistências aos INI podem surgir devido a várias mutações que ocorrem nos locais ativos da integrase. Essas mutações se ligam e podem reduzir a afinidade do medicamento pela enzima, tornando-o menos eficaz. Apesar de reduzir a afinidade de ligação do fármaco, reduz também o fitness viral. Algumas mutações na integrase podem conferir resistência cruzada a outros medicamentos da mesma classe (FOKA; MUFHANDU, 2023).

Embora vários INI possam induzir diferentes mutações, os resíduos de aminoácidos associados à resistência estão localizados no sítio ativo da integrase, próximo aos resíduos envolvidos na coordenação dos cofatores metálicos. Isso sugere um mecanismo comum de sequestro de metal. Importante destacar que a resistência aos INI não compromete a suscetibilidade a outros agentes antirretrovirais, incluindo IP, ITRNN, ITRN e Inibidores de entrada (HAZUDA, 2010).

1.4.5 Inibidores de entrada, inibidor de fusão

Os inibidores de entrada (IE) impedem a entrada do HIV nas células de defesa do organismo (DIONNE, 2019). Essa é a primeira etapa do ciclo de replicação do HIV, na qual é crucial para determinar seu tropismo viral e sua capacidade de evadir o sistema imunológico humano. O HIV utiliza uma complexa série de passos para entrar na célula hospedeira, evitando a resposta imune do hospedeiro. A ligação do envelope proteico do HIV (Env) ao receptor celular CD4 e, em seguida, a um co-receptor celular, desencadeia a fusão das membranas, iniciando a infecção (WILEN; TILTON; DOMS, 2012). O quadro 5 apresenta o único representante disponível dessa classe.

Quadro 5 – Classe antirretroviral Inibidor de fusão

Inibidores de entrada, inibidor da fusão		
Medicamentos (sigla)	Nome comercial	Algumas mutações relatadas

Enfuvirtida (T-20)**	Fuzeon®	A30V, L33V, L34M, G36D/E/S/V, I37V, V38A/E, Q39H/R, Q40H, N42T/D, N43D, L44M, L45M, R46M, L54M, N140I, T18A, Q40H, L45M, T268A, N126K, E137K, S138A...etc
----------------------	---------	---

Fonte: Adaptado de Foka e Mufhandu, 2023.

** Disponível pelo SUS.

1.4.5.1 **Mecanismo de ação**

A enfuvirtida (T20) é um análogo peptídico da porção HR2 da gp41, seu mecanismo de ação envolve a ligação competitiva à porção HR1 da gp41, impedindo alterações conformacionais no complexo gp41-gp120 após a ligação do HIV-1 aos receptores celulares. Isso evita a aproximação e fusão entre o vírus e a célula hospedeira (AFANI; GALLARDO, 2011).

1.4.5.2 **Mecanismo de resistência**

A resistência à enfuvirtida está associada a mutações encontradas especificamente no sítio de ligação da gp41, abrangendo os códons 36 a 45. Quando ocorre uma única mutação no local da enfuvirtida, a susceptibilidade é reduzida 10 vezes, enquanto duas mutações resultam numa redução da eficácia de aproximadamente 100 vezes. As mutações mais comumente observadas relacionadas à enfuvirtida são G36D/E/V, V38E/A, Q40H, N42T e N43D (FOKA; MUFHANDU, 2023).

1.4.6 Inibidor de entrada, antagonista de CCR5

O maraviroc (MVC) é o representante desta classe, indicado para pacientes portadores de cepas com tropismo R5, e está representado no Quadro 6.

Quadro 6 – Classe antirretroviral Inibidor de entrada

Inibidores de entrada, antagonista de CCR5		
Medicamentos (sigla)	Nome comercial	Algumas mutações relatadas

Maraviroc (MVC)**	Selzentry®	G11R, P13R, I408A, A316T, I323V, A319S, A25K, I315S, I317S, V169M, N192K, L317W, D462N, N463T, S464T, N465D, L820I, I829V, Y837C...etc.
-------------------	------------	---

Fonte: Adaptado de Foka e Mufhandu, 2023.

** Disponível pelo SUS.

1.4.6.1 Mecanismo de ação

A ligação de um co-receptor de quimiocina, seja CCR5 ou CXCR4, desempenha um papel crucial no processo pelo qual o HIV entra na célula alvo e dá início à infecção. Os antagonistas do co-receptor CCR5 interferem na interação entre a glicoproteína gp-120 do HIV e o receptor de quimiocina CCR5 e impedem a fusão do HIV com a célula hospedeira. Dessa forma, a entrada é inibida por um mecanismo não competitivo ou alostérico (QI, et al., 2020).

1.4.6.2 Mecanismo de resistência

A falha virológica da terapia com maraviroc deve-se fundamentalmente à mudança no tropismo das cepas virais do paciente para X4, ou tropismo duplo, determinado pela proliferação de cepas minoritárias e, menos frequentemente, por uma *mudança* no tropismo viral das cepas R5. Foram descritas mutações na gp120 do envelope do HIV-1 em pacientes que permanecem com tropismo R5 e que apresentam falência virológica (QI et al., 2020). O perfil de resistência ao Maraviroc é muito complexo, mas a maioria das mutações ocorrem na região *da alça* V3 e nas regiões V2, C3 e V4 da gp120, bem como na gp41 (NASTRI et al., 2023).

1.5 POTÊNCIA E BARREIRA GENÉTICA

O sucesso da TARV depende diretamente da potência do esquema antirretroviral e da sua capacidade de durabilidade. A durabilidade, por sua vez, corresponde à chamada barreira genética que impede a resistência ao esquema terapêutico (DIAZ, 2016).

A potência *in vivo* corresponde a capacidade de redução da CV em um curto espaço de tempo que determinado fármaco promove em monoterapia, todavia o conceito de potência pode ser analisado também na associação desses fármacos. Por sua vez, o potencial de durabilidade é a capacidade de manutenção da supressão virológica. A durabilidade da manutenção da supressão virológica está diretamente relacionado à barreira genética de cada medicamento. Entende-se como barreira genética a facilidade que o vírus desenvolve resistência ao medicamento em uso. Quanto mais precoce a resistência surge durante o tratamento com o fármaco, menor será sua barreira genética, ou seja, significa que o vírus precisaria de poucas mutações, ou mesmo de apenas uma mutação para diminuir a eficácia daquele ARV (DIAZ, 2016).

Um exemplo de alta barreira genética foi demonstrado pelo estudo Flamingo, onde comparou a barreira genética do DTG ao DRV-r em pacientes virgens de tratamento, ambos associados a dois ITRN. A falência virológica confirmada ocorreu em dois (<1%) pacientes em cada grupo (CLOTET, et al 2014).

As Figuras 10 e 11 a seguir mostram as informações de potência e barreira genética.

Figura 10 – Desenho sobre a teoria da barreira genética para resistência do HIV-1

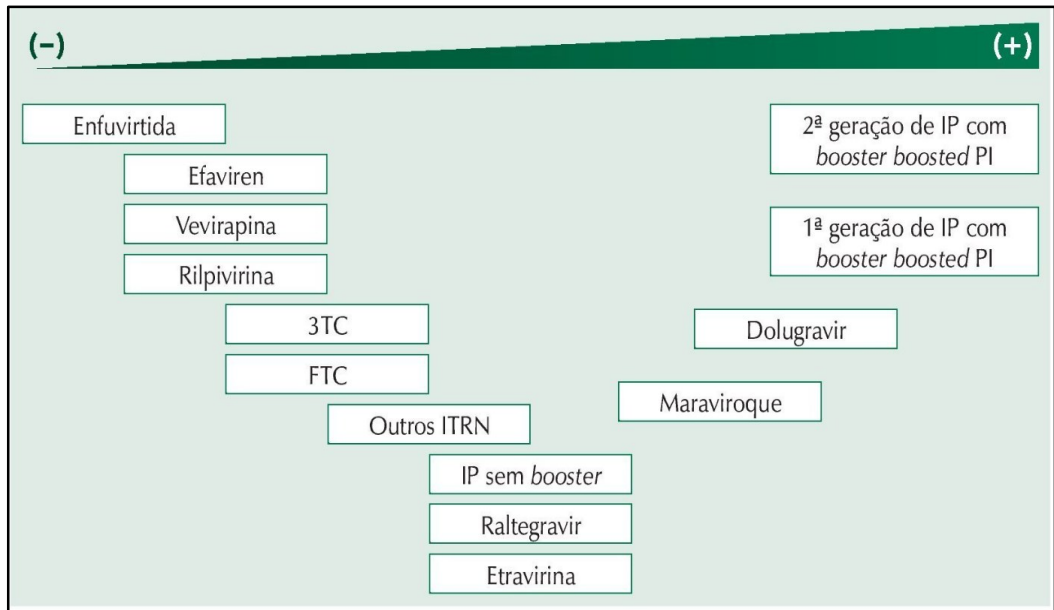


Fonte: Diaz (2016).

A figura descreve como a resistência do HIV aos medicamentos antirretrovirais pode ser afetada pela barreira genética, representada pelos degraus (mutações) e a linha vermelha (limiar de resistência).

Essa figura representa a teoria da barreira genética, onde cada degrau expressa uma mutação, e a linha vermelha demonstra o limiar que, quando ultrapassado, culmina em resistência.

Figura 11 – Barreira genética crescente da esquerda para a direita



Fonte: Fonte: Diaz (2016).

Barreira genética para desenvolvimento de resistência aos antirretrovirais em vírus sem mutações prévias de resistência. Barreira genética crescente da esquerda para a direita.

1.6 FALHA AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

Na última década, avanços na TARV levaram a um aumento progressivo nas taxas de resposta terapêutica. Com os esquemas antirretrovirais modernos, pelo menos 80% dos pacientes apresentam CV-HIV inferior a 50 cópias/mL após um ano de tratamento e a maioria mantém a supressão viral nos anos seguintes (BRASIL, 2018). No entanto, mesmo após a implementação da TARV, um baixo nível de RNA do HIV-1, conhecido como viremia baixa persistente, ainda pode ser identificado em 3% a 10% dos pacientes (BAI et al., 2022).

Importante considerar a capacidade adaptativa de um vírus em determinado meio, assim como sua capacidade replicativa, esse fenômeno denomina-se Fitness viral. Quanto maior o fitness, maior a capacidade replicativa do vírus e, conseqüentemente, maior a CV no paciente (DELGADO et al., 2023). 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 viral (DIAZ, 2016).

O manejo precoce da falha virológica e a introdução oportuna do novo esquema antirretroviral são fundamentais para evitar a progressão da doença e preservar opções terapêuticas (BAI et al., 2022). A falha no tratamento antirretroviral é caracterizada pela persistência da replicação viral após seis meses de TARV ou pelo rebote viral após um período de supressão (ESBER et al., 2019).

Os testes moleculares padrão frequentemente utilizados para a quantificação do RNA viral no plasma apresentam limites de detecção variando entre 20 e 50 cópias/mL. Durante a supressão viral, os resultados são descritos como “inferior ao limite mínimo” quando uma quantidade muito reduzida e não quantificável de cópias virais é identificada, ou como “não detectado” quando nenhum RNA viral é observado. Do ponto de vista clínico, ambos os resultados indicam uma supressão viral satisfatória e eficácia do esquema ARV em vigor. (SEYEDALINAGHI et al., 2023).

Define-se como falha virológica o resultado confirmado de carga viral (CV-HIV) superior a 200 cópias/mL. A detecção esporádica de viremia baixa (inferior a 200 cópias/mL) representa, na maioria dos casos, replicação do vírus selvagem a partir de células latentes infectadas (reservatórios virais) (BRASIL, 2018). A replicação transitória, caracterizada por uma única medida de CV-HIV detectável em níveis baixos entre medidas em que a CV-HIV não é detectada, é usualmente definida como “blip” e não constitui falha virológica (HAN et al., 2024). Sendo assim, “Blips”, em geral, não estão associados a falhas subsequentes. Por outro lado, quando essa viremia baixa persistir poderá indicar o surgimento de resistência e antecipar a falha na TARV (BAI et al., 2022). O quadro abaixo caracteriza os diferentes indicadores de resposta virológica ao HIV.

Quadro 7 – Indicadores de resposta virológica ao HIV

Resposta Virológica	Descrição
Supressão Viral	HIV-1 RNA inferior ao limite mínimo (LM) ou não detectado (ND)
“Blip” virológico	HIV-1 RNA > 50 e < 200 cópias/ml (isolada)
Baixa viremia	HIV-1 RNA < 200 cópias/mL (persistente)
Falha virológica	HIV-1 RNA > 200 cópias/ml (persistente)

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

A presença de replicação viral durante a TARV, conhecida como supressão viral parcial, leva a um acúmulo progressivo de mutações no genoma viral. Esse processo eventualmente confere resistência não apenas aos medicamentos em uso, mas também aos outros pertencentes à mesma classe terapêutica. Esse cenário resulta em uma diminuição das opções terapêuticas disponíveis para o manejo eficaz da infecção (SEYEDALINAGHI et al., 2023).

Por outro lado, mesmo com supressão viral máxima, 15% a 30% das pessoas que iniciam TARV mostram-se como não respondedores imunológicos, ou seja, apresentam deficiência na recuperação da contagem de LT-CD4+. A ausência de resposta imunológica é mais comum quando o início da TARV é tardio, a contagem inicial de LT-CD4+ é muito baixa e em PVHIV com idade avançada. No entanto, a supressão viral máxima e sustentada é um fator protetor contra infecções oportunistas, mesmo quando a resposta imunológica é parcial (GAARDBO, 2012).

Entretanto, existem fatores que dificultam o alcance da eficácia, e a adesão inadequada do paciente à TARV é a principal delas. A baixa adesão, relaciona-se, sobretudo a fatores psicossociais, como depressão, uso de substâncias psicoativas, dificuldade de acesso e comorbidades ou doenças oportunistas ativas, além de fatores relacionados ao medicamento como, esquecimento da tomada dos ARV, à complexidade da posologia ou a ocorrência de efeitos adversos (GUTIÉRREZ et al., 2019; SCOTT et al., 2016). Durante períodos de adesão irregular, os níveis séricos

baixos dos medicamentos não conseguem suprimir completamente a replicação viral e podem emergir de subpopulações virais resistentes (GERETTI et al., 2006).

Esquemas inadequados, como potência insuficiente, baixa barreira genética e interações medicamentosas, estão associados a um maior risco de falha na TARV, assim como comorbidades que podem afetar a absorção adequada dos medicamentos (HERNANDEZ et al., 2017). A resistência viral aos ARV, tanto adquirida quanto primária, pode ser identificada por meio de testes laboratoriais que detectam as mutações no material genético viral. O método mais comumente utilizado é a genotipagem do HIV, que identifica as mutações específicas de acordo com as classes de ARV (BRASIL, 2019; KANTOR, GUPTA, 2023).

O exame de genotipagem é um importante mecanismo de detecção de resistência farmacológica, e quando realizado de forma precoce pode reduzir as chances de acúmulo de mutações (CAO et al., 2023). O exame é disponibilizado pelo SUS, e só devem realizar o exame os pacientes em uso de TARV e que apresentam falha virológica confirmada, conforme o quadro 8 (BRASIL, 2018). Importante destacar que os pacientes que apresentam carga viral detectável abaixo de 500 cópias/mL não são contemplados pelo SUS, o que dificulta analisar as mutações e possíveis resistências ao tratamento naqueles não contemplados. Além disso, o exame de genotipagem consiste em amplificar o material genético viral do plasma do paciente, e quanto menor a carga viral, pode gerar um resultado indeterminado (ALGAYD, 2018). Por outro lado, algumas indústrias farmacêuticas têm fomentado exames de genotipagem na rede privada para os pacientes com viremia detectável abaixo de 500 cópias/mL, embora o acesso ainda seja bastante limitado.

Quadro 8 – Critérios para realização do teste de genotipagem

Critérios para realização do teste de genotipagem:

- PVHA em uso de TARV;
- Falha virológica confirmada: 2 exames consecutivos com CV-HIV detectável, sendo o último exame com CV-HIV >500 cópias/mL.

Fonte: Brasil (2018).

Neste ínterim, este estudo salienta para a importância da análise da genotipagem independentemente do valor da carga viral, pois com esta medida é

possível identificar precocemente a presença de mutações associadas a resistência, o que possibilitaria o manejo adequado das pessoas com viremia baixa persistente que vivem com HIV.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar e avaliar o perfil de resistência à terapia antirretroviral e a presença de mutações com base nos resultados de genotipagem do HIV em pacientes que vivem com HIV e que possuem viremia persistente (C.V < 1000 cópias) em um município da região sul de Santa Catarina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes que estão em uso de TARV e que possuem com viremia baixa persistente no município de Criciúma/SC;
- Avaliar os fatores associados à ocorrência de viremia baixa persistente.
- Verificar se há uma correlação entre os dados epidemiológicos e os resultados de exames laboratoriais (genotipagem, carga viral e possíveis trocas de TARV);
- Desenvolver um material didático como estratégia de Educação em Saúde para que as pessoas que vivem com HIV possam gerenciar sua saúde e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida.
- Desenvolver um infográfico da cascata do cuidado contínuo com dados da supressão viral das pessoas que vivem com HIV no município.
- Elaborar um protocolo para que o profissional farmacêutico possa solicitar exames de genotipagem e carga viral, a fim de monitorar a farmacoterapia.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi desenvolvido com o devido respeito às normas éticas da Resolução nº 466 de 12 dezembro de 2012, do Ministério da Saúde, que trata das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisas que têm como objetivo defender os interesses do Ser Humano, em sua totalidade ou partes dele ou que inclua o uso de suas informações (BRASIL, 2012). Dessa forma, o projeto deste estudo foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEPSH-UFSC) através do envio por meio da Plataforma Brasil. O número do CAAE (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética) é 61804422.5.0000.0121 e o número da aprovação do parecer é 5694915.

3.2 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional descritivo transversal.

3.3 LOCAL DO ESTUDO

Esse estudo foi realizado na Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM) do Programa de Atenção Municipal às IST/HIV/AIDS – PAMDHA, que está localizado e vinculado ao Centro de Vigilância em Saúde do município de Criciúma/SC. A UDM é referência no atendimento dos pacientes HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais, Hanseníase e ISTs. Além dos atendimentos de profilaxia pós-exposição ao HIV (PEP), profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP) e todas as outras patologias que contemplam o componente estratégico da Assistência Farmacêutica do município. Atualmente a UDM possui aproximadamente 2200 pacientes em tratamento, e as dispensas são feitas no (SICLOM®) Sistema de Controle Logístico de Medicamentos. Os atendimentos da equipe multiprofissional do PAMDHA são registrados no prontuário eletrônico do município (Celk®).

3.4 DEFINIÇÃO DA AMOSTRA

A amostra deste estudo é composta por pessoas que vivem com HIV, com viremia baixa persistente (pelo menos dois resultados consecutivos de C.V <1000 cópias/mL) rastreadas pelo SICLOM®.

Um total de 2.213 pacientes foram analisados pelo SICLOM®, e destes 161 (7%) pacientes interromperam o tratamento, ou seja, mais de 100 dias sem retirar a TARV. Além disso, foram identificados uma média de 138 (6,72%) de pacientes com carga viral menor que 1000 cópias. Desses pacientes, 87 (4,23%) apresentaram uma carga viral detectada isolada e 16 (0,78%) carga viral transitória, não preenchendo um dos critérios do estudo. Por fim, a amostra elegível para o estudo foi de 35 (1,70%) pacientes.

O início da coleta ocorreu imediatamente após a aprovação do projeto no CEPESH, e os dados foram coletados nos prontuários eletrônicos do município (Celk®).

3.5 COLETA DOS DADOS

Após a autorização da Prefeitura Municipal de Criciúma e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEPSH-UFSC), a coleta dos dados ocorreu através dos prontuários na Celk®. Foram coletados dados epidemiológicos dos pacientes como sexo biológico (o sexo masculino será designado pela letra “M” o feminino pela letra “F”), idade, raça, data do diagnóstico, outras doenças, e medicamentos em uso, conforme **Apêndice A**. Foram coletadas informações de exames laboratoriais de contagem de LT – CD4 + e carga viral (**Apêndice A**). Também foram avaliados os exames de genotipagem, a fim de verificar possíveis mutações e resistências aos medicamentos (**Apêndice A**).

3.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com CID B.24;
- Pacientes em uso regular de TARV;
- Pacientes maiores de 18 anos;

- Pacientes com viremia baixa persistente (pelo menos dois resultados consecutivos de C.V <1000 cópias/mL) e que realizaram exame de genotipagem;

3.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes inativos ou em abandono de TARV;
- Pacientes com viremia baixa isolada ou transitória (blip);
- Não preencheram os critérios de inclusão.

3.8 ANÁLISE DOS DADOS

As informações extraídas através dos prontuários, posteriormente foram compiladas e inseridas em planilhas no programa *Microsoft Office Excel* para quantificação e interpretação, sendo as variáveis organizadas e apresentadas por distribuição em tabelas e gráficos. As análises estatísticas foram realizadas pelo *Software SPSS – Statistical Package for Social Science* versão 29.0.2.0.

4 RESULTADOS

Um total de 2,213 pacientes foram analisados pelo SICLOM®. Trinta pacientes (n =30) com critérios de inclusão elegíveis foram contabilizados no estudo para a pesquisa. Dessa amostra, todos realizaram o exame de genotipagem, no entanto, 11 pacientes obtiveram resultado indeterminado. Dessa forma, cabe ressaltar que os resultados indeterminados e a não realização da genotipagem em todas as classes caracteriza-se como limitação do estudo.

A amostragem total foi distribuída pelas informações sócio demográficas junto com a porcentagem total. Os dados da Tabela 1 mostram que a maioria dos pacientes são do gênero feminino (53,3%), entre 41 a 50 anos (26,7%), de raça branca (70,0%).

Tabela 1 – Distribuição das características sócio demográficas das pessoas que vivem com HIV no sul de Santa Catarina

Gênero	N	(%)
Feminino	16	53,3%
Masculino	14	46,7%
Total	30	100,0%

Idade	N	(%)
De 21 a 30 anos	2	6,7%
De 31 a 40 anos	4	13,3%
De 41 a 50 anos	8	26,7%
De 51 a 60 anos	7	23,3%
De 61 a 70 anos	7	23,3%
De 71 a 80 anos	2	6,7%

Total	30	100,0%
-		
Raça	N	(%)
Branca	21	70,0%
Parda	1	3,3%
Preta	1	3,3%
Branca-albina	7	23,3%
Total	30	100,0%

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Ao observar a carga viral e o CD4 dos pacientes, é possível identificar que a maior parte (n=18) apresentou uma viremia baixa persistente entre 50 a 199 cópias/mL e o CD4 maior que 500 células/mL, correspondendo a 60% e 50% respectivamente do total. Além disso, 16,7% (n=5) dos pacientes estavam na faixa de 200 a 499 cópias/mL, enquanto 23,3% (n=7) apresentaram carga viral entre 500 a 1000 cópias/mL (Tabela 2).

Tabela 2 – Classificação da quantidade da carga viral total (cópias/mL) e linfócitos T CD4 dos pacientes

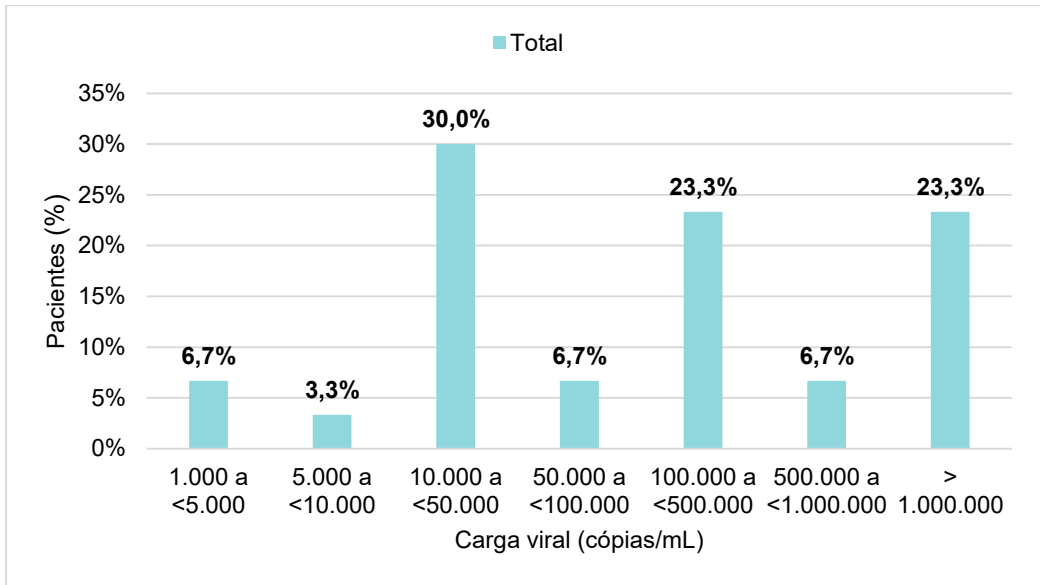
Linfócitos T CD4 (células/mm³)	N	%
< que 200	1	3,3%
de 200 a 350	8	26,7%
de 350 a 500	6	20,0%
> que 500	15	50,0%
Carga Viral (cópias/mL)		

50 a 199	18	60,0%
200 a 499	5	16,7%
500 a 1000	7	23,3%

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Quando analisada a maior carga viral, mais da metade dos pacientes com viremia baixa persistente obtiveram durante o curso da sua doença uma carga viral superior a 100.000 cópias/mL. Cabe ressaltar que 23,3% dos pacientes apresentaram em algum momento mais de 1.000.000 cópias/mL (Figura 12).

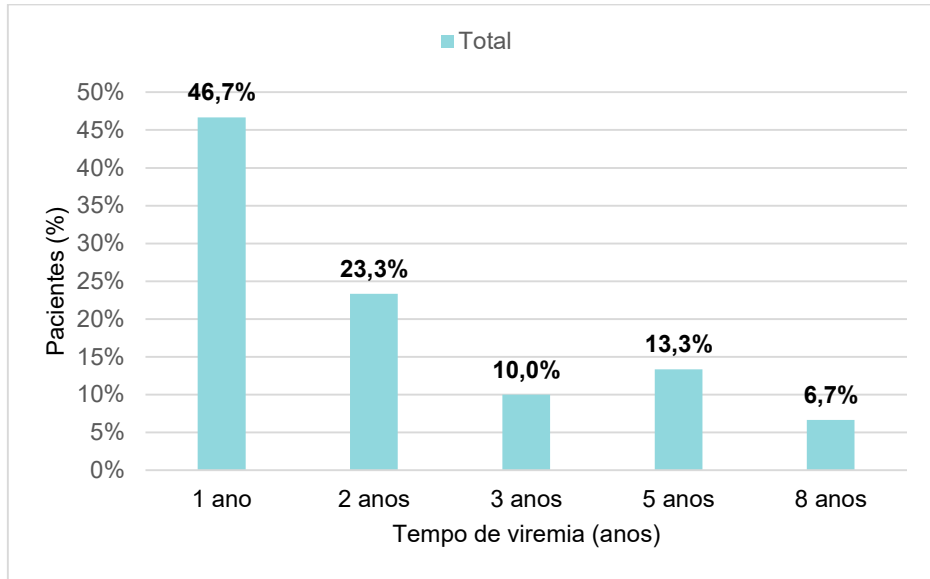
Figura 12 – Distribuição da maior carga viral total (cópias/mL) dos pacientes



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Além de classificar por subgrupos os resultados dos exames de carga viral, observou-se que aproximadamente metade dos indivíduos pesquisados (46,7%), persiste com a viremia baixa há pelo menos um ano, enquanto 23,3% apresentam dois anos de viremia detectável. Além disso, 10% têm três anos, 13,3% persistem com viremia por pelo menos cinco anos, e 6,7% apresentam viremia há pelo menos oito anos (Figura 13).

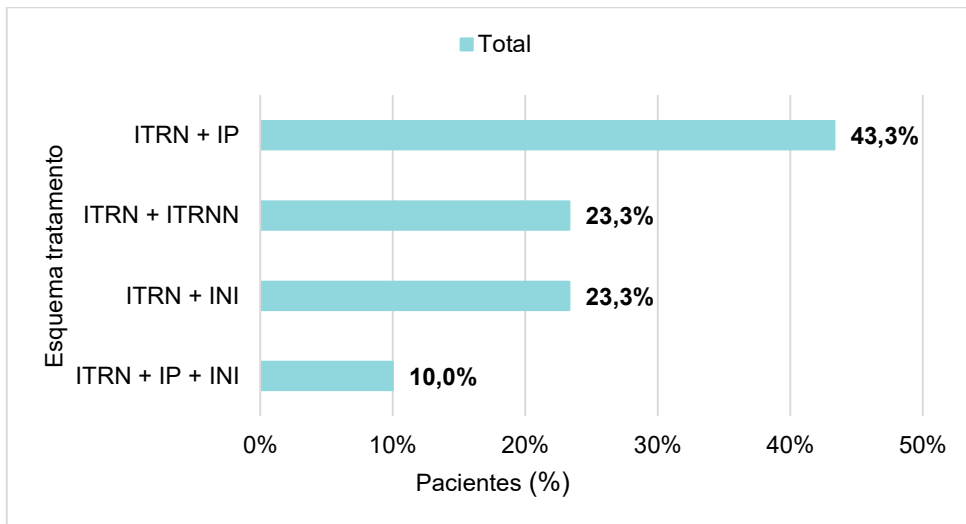
Figura 13 – Classificação do tempo de viremia baixa em anos dos pacientes



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

A prevalência do esquema de TARV utilizado pelos pacientes foi de 43,3% com ITRN + IP, seguido de ITRN + ITRNN e ITRN + INI com 23,3% cada. Os outros 10% utilizam o esquema envolvendo ITRN + IP + INI (Figura 14).

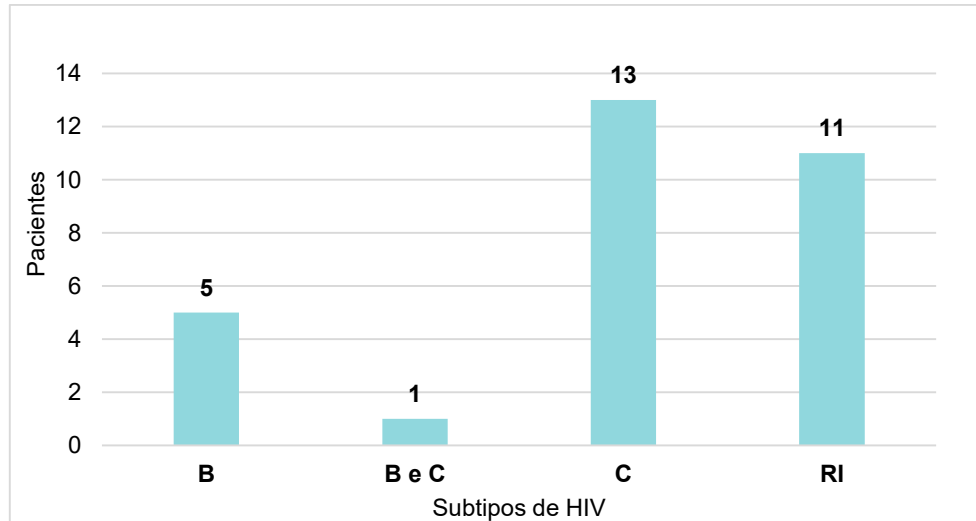
Figura 14 – Frequência de tratamento por pacientes



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Os subtipos de HIV mais prevalentes foram o tipo C (n=13), seguidos do subtipo B (n=5), e um indivíduo apresentou simultaneamente os subtipos B e C. Os exames de genotipagem resultaram indeterminado (RI) em 11 pacientes.

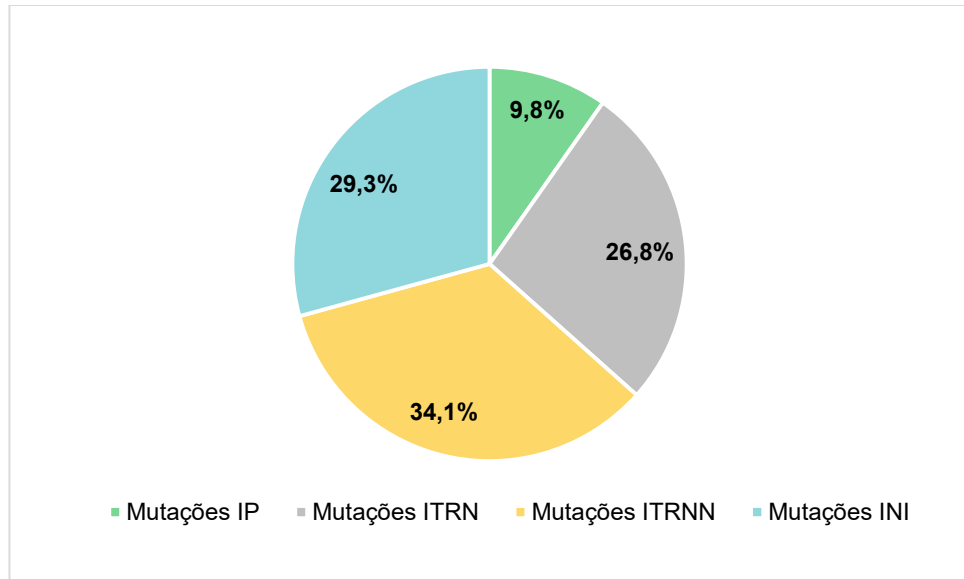
Figura 15 – Frequência de Subtipos de HIV



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Além de analisar os subtipos de HIV mais prevalentes, a frequência de mutações por classe de antirretrovirais está na Figura 16. Importante ressaltar que para essa análise, os resultados indeterminados para genotipagem não foram considerados. No total foram identificadas 41 mutações, sendo que 34,1% das mutações aos antirretrovirais pertencem à classe dos ITRNN. Cerca de 26,8% das mutações à classe do ITRN. As mutações aos INI corresponderam a 29,3%, enquanto 9,8% mutações aos antirretrovirais da classe do IP.

Figura 16 – Frequência de mutações por classes de antirretrovirais



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Os tipos de mutações que os pacientes apresentaram foram descritos na tabela 3. Das mutações encontradas contra os INI, 19,5% foi a frequência da mutação L101I. As mutações G140R e T124A foram identificadas em 2,4% e a mutação M50I em 4,9%. Na classe de IP, as mutações encontradas foram: K20T, L10F, L10V, L90M e T74S e cada uma foi identificada em 2,4%. A mutação M184V, resistente aos ITRN, esteve presente em 17,1%, enquanto com 2,4% cada foram: K70N, L74I, M41L, T215Y. Na classe dos ITRNN, a mutação K103N foi frequente em 9,8%, já as mutações E138A, F227L e V106M em 4,9%. Por fim, E138K, K103S e L100V foram identificadas em 2,4%, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3 – Mutações identificadas nos exames de genotipagem

Classes	Mutação	N	%
INI	G140R	1	2,4%
	L101I	8	19,5%
	M50I	2	4,9%
	T124A	1	2,4%
IP	K20T	1	2,4%
	L10F	1	2,4%
	L10V	1	2,4%

	L90M	1	2,4%
	T74S	1	2,4%
	<hr/>		
	K70N	1	2,4%
	L74I	1	2,4%
ITRN	M184V	7	17,1%
	M41L	1	2,4%
	T215Y	1	2,4%
	<hr/>		
	E138A	2	4,9%
	E138K	1	2,4%
	F227L	2	4,9%
ITRNN	K103N	4	9,8%
	K103S	1	2,4%
	L100V	1	2,4%
	V106M	2	4,9%
	<hr/>		
	Total	41	100%

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Considerando tais dados, a Tabela 4 dispõe do histórico de cada paciente, as respectivas classes de tratamento em uso, quantidade de trocas da TARV, indicadores da resposta virológica conforme a literatura atual, as mutações encontradas e classificadas conforme legenda. Todas as mutações foram analisadas pelo banco de dados de resistência a medicamentos contra HIV da Universidade de *Stanford*. Esse é um programa *on-line* que auxilia na interpretação.

Tabela 4 – Características dos pacientes e mutações encontradas no exame de genotipagem

Código	ARV em uso	Quantidade de trocas de TARV	Carga Viral (cópias/mL)	Desfecho	Mutações IP	Mutações ITRN	Mutações ITRNN	Mutações INI	Subtipo
5	ITRN + INI	Nenhuma	366	Falência Virológica	Sem mutação	Sem mutação	E138A	NR	B
8	ITRN + INI	5	183	Baixa Viremia	L10V, T74S	Sem mutação	Sem mutação	L101I	C
11	ITRN + INI	Nenhuma	150	Baixa Viremia	Sem mutação	Sem mutação	K103N	Sem mutação	C
12	ITRN + INI	4	110	Baixa Viremia	RI	RI	RI	L101I	C
13	ITRN + INI	3	298	Falência Virológica	Sem mutação	Sem mutação	Sem mutação	M50I	B
15	ITRN + INI	2	184	Baixa Viremia	RI	RI	RI	RI	RI
29	ITRN + INI	Nenhuma	67	Baixa Viremia	Sem mutação	Sem mutação	Sem mutação	L101I	B e C
2	ITRN + IP	4	980	Falência Virológica	Sem mutação	M184V	E138K	NR	C
3	ITRN + IP	5	647	Falência Virológica	K20T	M184V	K103N, E138A	NR	C
7	ITRN + IP	3	96	Baixa Viremia	RI	RI	RI	L101I, T124A	B
10	ITRN + IP	4	174	Baixa Viremia	Sem mutação	Sem mutação	Sem mutação	Sem mutação	C

14	ITRN + IP	2	1000	Falência Viroológica	L90M	M184V	K103S	NR	C
16	ITRN + IP	5	63	Baixa Viremia	RI	RI	RI	L101I	C
17	ITRN + IP	2	74	Baixa Viremia	RI	RI	RI	RI	C
19	ITRN + IP	3	528	Falência Viroológica	Sem mutação	M184V	K103N	NR	RI
21	ITRN + IP	5	145	Baixa Viremia	RI	RI	RI	RI	RI
25	ITRN + IP	Nenhuma	102	Baixa Viremia	RI	RI	RI	RI	RI
26	ITRN + IP	3	61	Baixa Viremia	RI	RI	RI	RI	RI
28	ITRN + IP	3	87	Baixa Viremia	RI	RI	RI	L101I	C
30	ITRN + IP	3	139	Baixa Viremia	RI	RI	RI	RI	RI
4	ITRN + IP + INI	2	686	Falência Viroológica	L10F	Sem mutação	Sem mutação	NR	C
20	ITRN + IP + INI	3	128	Baixa Viremia	RI	RI	RI	RI	RI
27	ITRN + IP + INI	6	233	Falência Viroológica	Sem mutação	M184V, T215Y, M41L	Sem mutação	Sem mutação	RI
1	ITRN + ITRNN	3	662	Falência Viroológica	Sem mutação	M184V	V106M, L100V, F227L	NR	B
6	ITRN + ITRNN	1	73	Baixa Viremia	RI	RI	RI	RI	C
9	ITRN + ITRNN	Nenhuma	107	Baixa Viremia	RI	RI	RI	L101I, M50I	B

18	ITRN + ITRNN	Nenhuma	687	Falência Viroológica	Sem mutação	M184V, K70N, L74I	K103N, V106M, F227L	L101I, G140R	C
22	ITRN + ITRNN	Nenhuma	248	Falência Viroológica	RI	RI	RI	RI	RI
23	ITRN + ITRNN	Nenhuma	293	Falência Viroológica	RI	RI	RI	RI	RI
24	ITRN + ITRNN	1	128	Baixa Viremia	RI	RI	RI	RI	RI

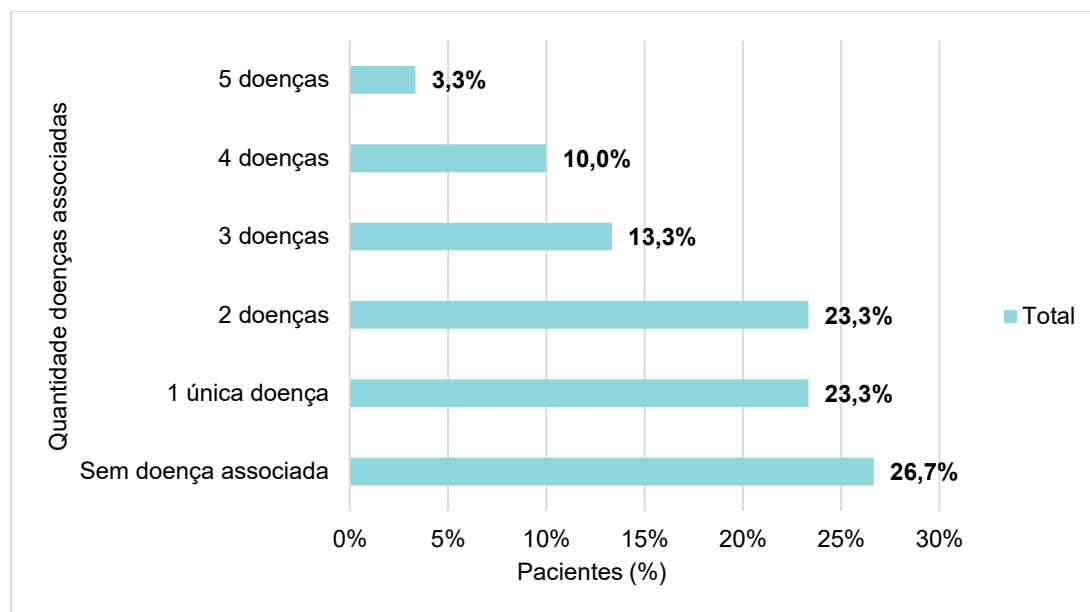
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Legenda: RI: Resultado Indeterminado; NR: Não realizado.

- Mutações conferidoras de resistência a classe de ARV já utilizada;
- Mutações conferidoras de resistência a classe de ARV nunca utilizada;
- Mutações conferidoras de resistência a classe de ARV em uso;
- Mutações conferidoras de diminuição de sensibilidade ao medicamento em uso;
- Mutação conferidoras de diminuição de sensibilidade em medicamento nunca utilizado.

Dentre as doenças associadas, a maioria dos pacientes pesquisados (73,3%) possui doenças associadas ao HIV, sendo que 23,3% possuem uma patologia associada, seguido de 23,3% com duas doenças, 13,3% com três, 10% com quatro, e 3,3% com cinco doenças, conforme na Figura 17.

Figura 17 – Frequência de doenças associadas



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Na Tabela 5, observou-se uma correlação negativa de moderada a forte entre o número de mutações e a interrupção de tratamento ($R=-0,617$). A interrupção de tratamento foi considerada como um período superior a 100 dias sem retirar a TARV. Por outro lado, a correlação entre o número de mutações e o número de doenças associadas resultou em um valor de p maior que 0,05, indicando que não há relação significativa entre essas duas variáveis.

Tabela 5 – Correlação entre número de mutação e interrupção de tratamento com doenças associadas

Correlações			Número Mutações	Interrup. Tratamento	Doenças assoc.
R de Spearman	Número Mutações	Coeficiente de Correlação	1,000	-,617**	-,054
		Sig. (2 extremidades)	.	,005	,826

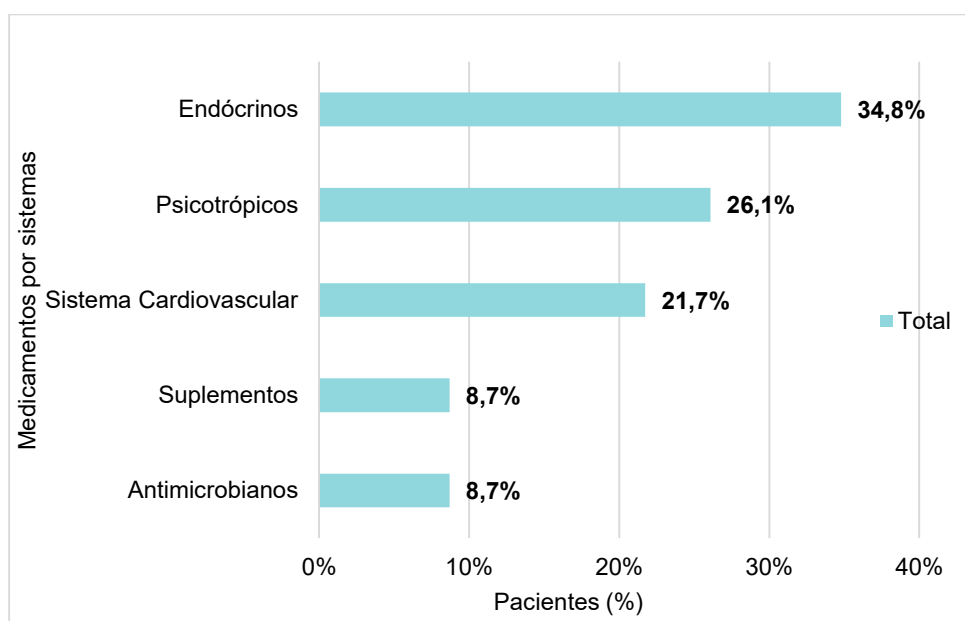
N	19	19	19
---	----	----	----

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Legenda: ** A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

A metade dos pacientes $n = 15$ (50%) utiliza outros tipos de medicamentos (polifarmácia). Nota-se que 34,8% dos medicamentos utilizados são para problemas endócrinos, seguidos de medicamentos psicotrópicos com 26,1%, problemas cardiovasculares 21,7% e suplementos e antimicrobianos com 8,7%, respectivamente.

Figura 18 – Outras classes de medicamentos utilizadas pelos pacientes



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Os dados dos 19 pacientes que obtiveram resultados no exame de genotipagem, foram dispostos na Tabela 6 de acordo com as informações do tipo de antirretroviral em uso, o sexo, o subtipo do HIV, quantidade de mutação, classificação de carga viral, quantidade de trocas de antirretrovirais e o tempo de infecção.

Pode-se observar que nesse grupo a maioria dos pacientes são do sexo masculino (n=12), com a predominância do subtipo C (n=12). Já na classificação da carga viral houve a mesma frequência no grupo de 50 a 199 cópias/mL e 500 a 1.000 cópias/mL (respectivamente 8 e 8 pacientes). Em relação às quantidades de trocas variaram de 0 a 6 trocas e o tempo de infecção variaram de 2 a 29 anos.

Tabela 6 – Características dos pacientes com exame de genotipagem

Código	Antirretroviral em uso	Sexo	Subtipo	Qt. Mutação	Classe CV	Qt. De trocas	Tempo de Infecção
5	TDF + 3TC + DTG	Masculino	B	1	200 a 499	0	4
8	TDF + 3TC + DTG	Feminino	C	3	50 a 199	5	16
11	TDF + 3TC + DTG	Masculino	C	1	50 a 199	0	2
12	TDF + 3TC + DTG	Feminino	C	1	50 a 199	4	22
13	TDF + 3TC + DTG	Masculino	B	1	200 a 499	3	19
29	TDF + 3TC +DTG	Masculino	B e C	1	50 a 199	0	4
2	TDF + 3TC + ATV + RTV	Masculino	C	2	500 a 1000	4	18

3	TDF + 3TC + ATV + RTV	Feminino	C	4	500 a 1.000	5	23
7	TDF + 3TC + ATV + RTV	Masculino	B	2	50 a 199	3	11
10	TDF + 3TC + DRV + RTV	Masculino	C	0	50 a 199	4	27
14	TDF + 3TC + ATV + RTV	Masculino	C	3	500 a 1000	2	10
16	TDF + 3TC + DRV + RTV	Feminino	C	1	50 a 199	5	29
19	AZT + 3TC +ATV + RTV	Masculino	RI	2	500 a 1000	3	23
28	AZT + 3TC + DRV + RTV	Feminino	C	1	500 a 1000	3	16
4	AZT + 3TC + DRV + RTV + DTG	Feminino	C	1	500 a 1000	2	5
27	TDF + 3TC + ATV + RTV + DTG	Masculino	RI	3	200 a 499	6	27
1	TDF + 3TC + EFV	Feminino	B	4	500 a 1000	3	16
9	TDF + 3TG + EFV	Masculino	B	2	50 a 199	0	11
18	TDF + 3TC + EFV	Masculino	C	8	500 a 1000	0	9

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Na Tabela 7 foram distribuídos os pacientes pela quantidade de mutações com o esquema de tratamento antirretroviral em uso. Pode-se observar que a maior quantidade de mutações (n=14) ocorreu em apenas 3 pacientes que utilizam o esquema TDF + 3TC + EFV. Em contrapartida, 5 pacientes em uso do esquema TDF + 3TC + DTG tiveram apenas 7 mutações.

Tabela 7– Resumo dos pacientes pelo esquema de tratamento com antirretrovirais

Antirretrovirais em uso	Número de pacientes por esquema de tratamento antirretroviral	Número de mutações
TDF + 3TC +DTG	1	1
TDF + 3TC + EFV	3	14
TDF + 3TC + DTG	5	7
TDF + 3TC + DRV + RTV	2	1
TDF + 3TC + ATV +RTV + DTG	1	3
TDF + 3TC + ATV + RTV	4	11
AZT + 3TC +ATV + RTV	1	2
AZT + 3TC + DRV + RTV + DTG	1	1
AZT + 3TC + DRV + RTV	1	1
Total	19	41

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Na Tabela 8, foi conduzida uma análise de correlação utilizando o método de Spearman para investigar a possível influência da quantificação da carga viral com a presença de mutações. A análise foi realizada considerando apenas os 19 pacientes que obtiveram resultado no exame de genotipagem. Os valores da correlação ($R = 0,528$) indicaram uma correlação fraca a moderada positiva entre a carga viral total dos pacientes e a quantidade de mutações encontradas.

Tabela 8 – Correlação entre a carga viral com a quantidade de mutações encontradas

		Correlações		CV Total	Número mutações
R de Spearman	CV Total	Coeficiente de Correlação	de	1,000	,528*
		Sig. (2 extremidades)	(2)	.	,020
		N		19	19

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Legenda: ** A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades).

Na Tabela 9, a correlação de Spearman foi realizada para avaliar a relação entre o número de mutações e as variáveis da carga viral mais alta, quantidade de trocas e tempo de infecção. Os valores de p (Sig.) obtidos foram maiores que 0,05, indicando que não há qualquer relação entre estes parâmetros neste estudo.

Tabela 9 – Correlação entre a carga viral com a quantidade de mutações encontradas.

		Correlações				
			Números mutações	Pior CV	Qnt. De trocas	Tempo de Infecção
R de Spearman	Número mutações	Coeficiente de Correlação	1,000	-,021	,136	,024
		Sig. (2 extremidades)	.	,932	,580	,922
		N	19	19	19	19

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Legenda: ** A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo procurou-se avaliar as pessoas que vivem com HIV e que mantinham viremia baixa persistente, com pelo menos dois resultados consecutivos de C.V <1000 cópias/mL e sob o uso da terapia antirretroviral.

A causa da viremia baixa persistente em PVHIV permanece obscura e questões não resolvidas dificultam o manejo desses indivíduos (CRESPO-BERMEJO et al., 2021). Porém, vários são os fatores que podem estar envolvidos, entre eles estão: adesão aos ARV, esquemas de tratamento inadequados e vírus resistentes.

Segundo a literatura, pacientes com baixa viremia têm maior risco de falha virológica e estado pró-inflamatório em comparação com aqueles com viremia suprimida. A terapia antirretroviral (TARV) reduz a inflamação sistêmica e a ativação imunológica. Portanto, buscar uma supressão da viremia parece uma medida razoável (VILLALOBOS, et al, 2020).

A proporção entre o sexo dos participantes foi 1,14 mulheres para cada 1 homem. Tal resultado diverge da distribuição de infecção pelo HIV por sexo no Brasil. No Boletim Epidemiológico de 2023 essa proporção era de 1 mulher para cada 2,5 homens. Pode-se especular que tal resultado tenha sido encontrado pelo fato de que a região Sul apresentou a menor razão dos sexos, a proporção de 1 mulher para 1,8 homens ou por haver uma maior vinculação feminina ao sistema de saúde, fato esse que permite uma identificação precoce da carga viral detectável.

Cerca de 60% dos pacientes apresentaram uma viremia baixa persistente entre 50 a 199 cópias/mL. Pacientes com viremia persistente de até 200 cópias/mL estão sujeitos a desenvolver falha virológica (ELVSTAM et al., 2023). Segundo JOYA et al., (2019), pacientes com viremia nessa faixa possuem um risco 3 vezes maior do que pacientes indetectáveis. Contudo, neste estudo há uma correlação fraca a moderada positiva entre a carga viral total dos pacientes e a quantidade de mutações encontrada. E em relação às variáveis da carga viral mais alta, quantidade de trocas e tempo de infecção também foi observado que não há qualquer relação nesse estudo.

Mais da metade dos pacientes (70%) apresentaram uma contagem de CD4 dentro dos valores de referência. Estes resultados foram encontrados por JOYA e

colaboradores (2019), e presumem uma melhor proteção contra infecções oportunistas.

Quando analisada a maior carga viral, mais da metade dos pacientes com viremia baixa persistente obtiveram durante o curso da sua doença uma carga viral superior a 100.000 cópias/mL, enquanto 23,3% dos pacientes apresentaram em algum momento mais de 1.000.000 cópias/mL. Alguns estudos sugerem que a baixa viremia vem de ciclos contínuos de replicação num local de santuário onde os níveis são baixos, de células infectadas de longa vida, que foram infectadas antes do tratamento (DAHL et al., 2010). Importante destacar que um dos maiores desafios para eliminar o vírus HIV seria a completa destruição dos reservatórios virais, conhecidos como “santuários”. Siliciano e Siliciano (2020) consideram que todos os indivíduos tratados apresentam algum nível de viremia proveniente do reservatório latente. Em casos onde há uma quantidade elevada de células infectadas latentes, presume-se que a liberação do vírus possa ocorrer através da ativação dessas células no reservatório latente.

Além de classificar por subgrupos os resultados dos exames de carga viral, observou-se que aproximadamente metade dos indivíduos pesquisados (46,7%), persiste com a viremia baixa há pelo menos um ano. Dez por cento apresentam por três anos, 13,3% por cinco anos e 6,7% apresentam viremia há pelo menos oito anos. Zhang e colaboradores encontraram um risco aumentado para desenvolver falha virológica de acordo com a duração da viremia baixa persistente. Os pacientes com viremia baixa entre 3 a 6 meses apresentam 7,4% de risco aumentado, entre 6 a 12 meses com 6,3%, e 11,6% nos pacientes com 12 meses ou mais (ZHANG et al., 2020). Já nesse estudo, não encontramos qualquer relação entre a carga viral mais alta, o tempo de infecção, ou o número de trocas dos antirretrovirais, com o número de mutações encontradas no exame de genotipagem.

A prevalência do esquema de TARV utilizado pelos pacientes foi de 43,3% com ITRN + IP, seguido de ITRN + ITRNN e ITRN + INI com 23,3% cada. Os outros 10% utilizam o esquema envolvendo ITRN + IP + INI. Os IP foram associados previamente com maior probabilidade de apresentar uma viremia detectável, quando comparados aos INI e ITRNN (DARCIS et al., 2020). Nossos resultados estão de acordo com BRATTGARD e colaboradores, em que identificaram mais pacientes com viremia baixa persistente naqueles que utilizavam IP. Por outro lado, Chen e colegas

encontraram um risco similar de desenvolver uma viremia baixa persistente em quem utiliza IP ou INI (CHEN et al., 2021). Os INI foram associados como fator de proteção de viremia baixa persistente e de falha virológica (BRATTGARD et al., 2022; LAO et al., 2024).

Este estudo a partir das genotipagens evidenciou o predomínio do subtipo C com um n=13, seguido do subtipo B com um n=5. Este resultado está em conformidade com outros estudos da região Sul do Brasil que indicam o Subtipo C com maior frequência (GRÄF et al., 2016). No Brasil o subtipo B é mais predominante, exceto na região Sul, com predominância do subtipo C (LIBRELOTTO et al., 2015). O Subtipo C é o mais prevalente globalmente, e estudos relacionam esse subtipo com uma progressão mais lenta da infecção pelo HIV, o que pode facilitar sua transmissão, especialmente em prolongar a fase assintomática da doença (GARTNER et al., 2020). HÄGGBLOM e colaboradores encontraram um risco elevado de falha virológica em pacientes com o subtipo C quando comparado a pacientes subtipo B, especialmente quando submetidos a regimes de farmacoterapia com inibidores de protease. Modelos moleculares envolvendo as mutações na protease do tipo C sugerem uma diminuição da afinidade com os fármacos no sítio de ação, o que poderia explicar esse fenômeno (HÄGGBLOM et al., 2020).

Outro resultado importante foi a presença de mutações a todas as classes de antirretrovirais estudadas e presença de falha terapêutica. A mutação mais frequente da classe dos ITRN foi a M184V. Tal fato é explicado pela baixa barreira genética da lamivudina que facilita a emergência desta mutação. Essa mutação M184V, selecionada pelo 3TC, leva a uma perda da sensibilidade ao 3TC e FTC e diminui a suscetibilidade a ddl e ABC. Em contrapartida ocorre 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 (DIAZ, 2016, STANFORD, 2024).

Já nos pacientes que utilizam ITRNN, a mutação que teve maior destaque foi a K103N. Essa mutação é frequente nos pacientes que evoluem com falha terapêutica usando EFV. Nesse contexto, o aparecimento dessa mutação vem associado à perda da primeira geração inteira da classe de fármacos (STANFORD, 2024). Esse fármaco fez parte do esquema de primeira linha de tratamento do HIV no Brasil até 2017, justificando, portanto, a elevada frequência da mutação K103N (MIRAPALHETE, 2018).

Em relação aos IP, as mutações que apareceram em igual frequência foram a K20T, L10F, L10V, L90M e T74S. Destaca-se a L90M, uma mutação principal que ocorre em praticamente todos os IP, possui alta taxa de resistência cruzada, sendo mais prevalente em pacientes com HIV do subtipo não B. Essa mutação se dá no sítio ativo da enzima protease, diminuindo a suscetibilidade ao IP que está sendo utilizado, afeta principalmente o ATV, e em menor grau o LPV (BRASIL, 2019). Já as demais mutações são acessórias, potencializando a mutação principal, especialmente a mutação L10F que também reduz a suscetibilidade ao DRV (STANFORD, 2024).

Já as mutações aos INI apresentadas foram: G140R, L101I; M50I T124A. As mutações da integrase L101I e T124A, que estão na via in vitro para resistência ao inibidor da integrase, foram encontradas em 7 e 1 pacientes, respectivamente. Essas mutações podem levar à resistência ao DTG, sendo a presença de L101I e T124A, juntamente com a mutação 153F (ausente nesta amostra), está associada a uma modesta diminuição na susceptibilidade ao DTG (aproximadamente 1,9 vezes) (DIAZ et al, 2023; STANFORD, 2024).

Dentre as doenças associadas, a maioria dos pacientes pesquisados (73,3%) possuem doenças associadas ao HIV, sendo que 23,3% possuem uma patologia associada, seguido de 23,3% com duas doenças, 13,3% com três patologias. A doença crônica mais prevalente foi a Diabetes Mellitus tipo 2, seguida de hipertensão e hipercolesterolemia. Esses resultados estão de acordo com ROOMANEY et al., (2022). Uma hipótese plausível seria o ganho de peso com início dos ARV pelos pacientes, o que pode deixá-los em quadros de sobrepeso e obesidade. O mecanismo farmacológico possivelmente desencadeado pelos ARV não é totalmente compreendido, mas sugere-se que ao frear um quadro catabólico inflamatório desencadeado pelo HIV, o indivíduo entra em um estado anabólico (KUMAR; SAMARAS, 2018). Além disso, ELVSTAM et al., (2022) identificaram que uma alta viremia é um fator de risco para doenças cardiovasculares, enquanto uma viremia baixa persistente não obteve diferença estatística significativa comparado aqueles indivíduos indetectáveis.

Pacientes com morbidades crônicas não transmissíveis, como diabetes, hipertensão e hipercolesterolemia utilizam medicamentos para tais condições clínicas, constituindo um quadro de polifarmácia. O quadro de polifarmácia em indivíduos com HIV já foi previamente relatado na literatura (MARIN et al., 2023). O risco da

polifarmácia pode comprometer a adesão farmacológica do paciente, além de contribuir para o surgimento de interações medicamentosas (COURLET et al., 2019).

Uma alternativa proposta por MORRIS, BRIANARS e KRAUS (2019) é a presença do farmacêutico clínico, responsável pelo monitoramento da farmacoterapia, análise dos exames de carga viral, solicitação de exames de genotipagem para monitoramento da farmacoterapia, análise de interações medicamentosas, além de avaliar a adesão ao tratamento. Com base neste trabalho, foi realizado um protocolo para solicitação de exames de genotipagem pelo profissional farmacêutico a fim de monitorar a farmacoterapia. Importante destacar que apenas a criação do protocolo não torna o farmacêutico apto a realizar tal procedimento, sendo necessário submetê-lo ao órgão competente para apreciação, que neste caso é o Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde.

Como limitação do estudo, apontamos um elevado número de resultados indeterminados nos exames de genotipagem, o que inviabilizou a análise de possíveis mutações naqueles pacientes, assim como impossibilitou uma correlação mais precisa da amostra.

6 CONCLUSÕES

O perfil de resistência à terapia antirretroviral em pacientes com viremia baixa persistente esteve mais prevalente em mulheres do que em homens, com idade entre 41 a 50 anos. O principal subtipo circulante encontrado foi o C, e as principais mutações associadas à resistência foram a M184V, K70N, L74I, M41L e T215Y da classe dos ITRN, e as mutações K103N, E138A, F227L, E138K, K103S, L100V e V106M na classe dos ITRNN, o que demonstra a importância de tratamentos mais robustos, ou seja, com alta barreira genética, como IP ou INI.

A maior parte da amostra apresentou contagem de linfócitos T CD4>500 células/mm³ e a carga viral <200 cópias.

Praticamente metade da amostra (46,7%) apresentou uma viremia baixa persistente há pelo menos 1 ano, 13,3% há 5 anos, e 6,7% com 8 anos ou mais. O risco de pacientes não indetectáveis é o surgimento de mutações à TARV, a frustração pelo paciente diante da farmacoterapia, além de possuir risco de transmissibilidade do vírus. Em nosso estudo, não encontramos qualquer relação entre o tempo de infecção, ou o número de trocas dos antirretrovirais, com o número de mutações encontradas no exame de genotipagem.

Nesse contexto, a resistência aos ARV é considerada um problema de saúde pública, pois compromete a eficácia e contribui para o insucesso da TARV e a avaliação precoce através do exame de genotipagem se faz necessário para desenvolver o manejo adequado desses pacientes. O profissional farmacêutico consegue avaliar a adesão da farmacoterapia, analisar a carga viral dos pacientes no ato de cada dispensação dos antirretrovirais, e desse modo, a solicitação do exame de genotipagem pelo farmacêutico para fins de monitoramento de resistência farmacológica seria um instrumento poderoso para otimizar o manejo adequado pelo profissional prescritor, a fim de atingir os objetivos do tratamento.

Com base neste estudo foi desenvolvido um material didático como estratégia de Educação em Saúde para que as pessoas que vivem com HIV possam gerenciar sua saúde e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida (**Apêndice B**). Além disso foi desenvolvido um infográfico da cascata do cuidado contínuo com dados da supressão viral das pessoas que vivem com HIV no município, a fim de divulgar para outros profissionais de saúde envolvidos no cuidado com PVHIV (**Apêndice C**).

Por fim, foi desenvolvido um protocolo para solicitação de exames de genotipagem pelo profissional farmacêutico com o intuito de melhorar e monitorar a farmacoterapia (**Apêndice D**).

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; PILLAI, S.; LICHTMAN, A. H. *Imunologia Celular e Molecular*. 2000.
- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. J.; PILLAI, S. *Imunologia celular e molecular. Imunologia celular e molecular*, p. 536–536, 2015.
- AFANI S, A.; GALLARDO O, A. M. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. **Revista Chilena de Infectología**, v. 28, n. 5, p. 461–469, 2011.
- ALGAYD, A. M. A. Efetividade geral do teste de genotipagem do HIV-1 em Minas Gerais, Brasil nos anos de 2010, 2014 e 2016. **Repositório UFMG**. 2018. Disponível em: <<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-B59GLT>>. Acesso em: 25 de mar. 2024.
- BAI, R. et al. Low-level Viremia in Treated HIV-1 Infected Patients: Advances and Challenges. **Current HIV Research**, v. 20, n. 2, p. 111–119, 12 ago. 2022.
- BARAKZAI, I. **Drug resistance mutations in newly diagnosed HIV-infected infants and in children and adolescents with virological failure on ART**. 2020. Tese de Doutorado. University of the Free State. Disponível em: <<https://scholar.ufs.ac.za/items/6a0b546e-c7e5-4c7e-a4f0-d62eb9bfc2e6>>. Acesso em: 27 mar. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais**. 2017a
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. **Relatório PCDT HIV 2017**. Brasília, 2017.b
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2023**. Brasília, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023>>. Acesso em: 18 dez. 2023.
- BRASIL. **Manual Técnico para Avaliação de Exames de Genotipagem**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 64 p. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2019/manual-tecnico-para-avaliacao-de-exames-de-genotipagem-do-hiv/view> Acesso em : 10.dez.2023
- BRASIL. DIVE - Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina. **INFOGRÁFICO - Dados de HIV/Aids em Santa Catarina de 2011 a 2022**. [S. l.], 2022. Disponível em: <<https://dive.sc.gov.br/index.php/hiv-aids>>. Acesso em: 11 dez. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, 2018. Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv->

aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web>. Acesso em: 18 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual Técnico para o Diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças**. 2018. Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf>. Acesso em: 15 de dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção as Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília, 2019. Disponível em: <<https://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2022/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>>. Acesso em: 18 dez. 2023.

BRATTGARD, H. et al. **Factors associated with low-level viraemia in people with HIV starting antiretroviral therapy: a Swedish observational study**. Plos one, v. 17, n. 5, p. e0268540, 2022.

CAO, B. et al. HIV-1 RNA and DNA Genotyping Drug Resistance Detection in Patients with Low-Level Viremia in Liangshan, China. **AIDS research and human retroviruses**, v. 39, n. 8, p. 429–435, 1 ago. 2023.

CHEN, G.-J. et al. Incidence and impact of low-level viremia among people living with HIV who received protease inhibitor- or dolutegravir-based antiretroviral therapy. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 105, p. 147–151, abr. 2021.

CLOTET, B. et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. **The Lancet**, v. 383, n. 9936, p. 2222–2231, jun. 2014.

COHEN, M. S. et al. Acute HIV-1 Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 20, p. 1943–1954, 19 maio 2011.

COLL, P. et al. Achieving the UNAIDS goals by 2030 in people living with HIV: A simulation model to support the prioritization of health care interventions. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)**, v. 41, n. 10, p. 589-595, 2023.

COURLET, P. et al. Polypharmacy, Drug–Drug Interactions, and Inappropriate Drugs: New Challenges in the Aging Population With HIV. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, n. 12, 1 dez. 2019.

CRESPO-BERMEJO, C. et al. Persistent low-Level viremia in persons living with HIV undertreatment: An unresolved status. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 2919–2931, 1 dez. 2021.

DAHL, V. et al. HIV reservoirs, latency, and reactivation: Prospects for eradication. **Antiviral Research**, v. 85, n. 1, p. 286–294, jan. 2010.

DA SILVA, Robson Pierre Nascimento et al. Pharmacotherapeutic profile,

polypharmacy and its associated factors in a cohort of people living with HIV in Brazil. **AIDS Research and Therapy**, v. 20, n. 1, p. 57, 2023.

DARCIS, G. et al. Detectability of HIV Residual Viremia despite Therapy Is Highly Associated with Treatment with a Protease Inhibitor-Based Combination **Antiretroviral Therapy**. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 3, p. e01902-19, 21 fev. 2020.

DIAZ, R. S. Guia para o Manuseio de Resistência Antirretroviral. 1. ed. São Paulo - SP: Permanyer Brasil, 2011.

DIAZ, R, S. Potência e barreira genética dos medicamentos e esquemas antirretrovirais. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 2, n. 3, p. 70–81, 1 jul. 2016.

DIAZ, R. S. et al. Dolutegravir-associated resistance mutations after first-line treatment failure in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, 24 maio 2023.

DELGADO, M et al. Viral Fitness Landscapes Based on Self-organizing Maps. In: Viral Fitness and Evolution: Population Dynamics and Adaptive Mechanisms. **Cham: Springer International Publishing**, p. 95-119, 2023.

DIONNE, Brandon. Key principles of antiretroviral pharmacology. **Infectious Disease Clinics**, v. 33, n. 3, p. 787-805, 2019.

ELVSTAM, O. et al. All-Cause Mortality and Serious Non-AIDS Events in Adults With Low-level Human Immunodeficiency Virus Viremia During Combination Antiretroviral Therapy: Results From a Swedish Nationwide Observational Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 12, p. 2079–2086, 9 abr. 2020.

ELVSTAM, O. et al. Associations between HIV viremia during antiretroviral therapy and cardiovascular disease. **AIDS**, v. 36, n. 13, p. 1829–1834, 22 jun. 2022.

ELVSTAM, O. et al. Virologic Failure Following Low-level Viremia and Viral Blips During Antiretroviral Therapy: Results From a European Multicenter Cohort. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 1, p. 25–31, 4 jan, 2023.

ESBER, A. et al. Persistent Low-level Viremia Predicts Subsequent Virologic Failure: Is It Time to Change the Third 90?. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 5, p. 805–812, 2019.

FERNANDES, Í.; BRUNS, M. A. DE T. Revisão Sistematizada da Literatura Científica Nacional Acerca da História do HIV/AIDS. **Revista Brasileira de Sexualidade Humana**, v. 32, n. 1, p. 60–67, 2021.

FOKA, T, E, F.; MUFHANDU, T, H. Current ARTs, Virologic Failure, and Implications for AIDS Management: A Systematic Review. **Viruses**, v. 15, n. 8, p. 1732–1732, 13 ago. 2023.

FREED, E. O. HIV-1 Replication. **Somatic Cell and Molecular Genetics**, v. 26, n. 1/6,

p. 13–33, 2001.

GAARDBO, J. C. et al. Incomplete Immune Recovery in HIV Infection: Mechanisms, Relevance for Clinical Care, and Possible Solutions. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2012, p. 1–17, 2012.

GARBELLI, A. et al. How to win the HIV-1 drug resistance hurdle race: running faster or jumping higher?. **Biochemical Journal**, v. 474, n. 10, p. 1559–1577, 26 abr. 2017.

GARTNER, M. J. et al. Understanding the mechanisms driving the spread of subtype C HIV-1. **EBioMedicine**, v. 53, p. 102682, mar. 2020.

GERETTI, A. M. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 1–7, fev. 2006.

GIOVANETTI, M. et al. Molecular Epidemiology of HIV-1 in African Countries: A Comprehensive Overview. **Pathogens**, v. 9, n. 12, p. 1072, 21 dez. 2020.

GONÇALVES, P. et al. HIV-associated Kaposi sarcoma and related diseases. **AIDS**, v. 31, n. 14, p. 1903–1916, set. 2017.

GUTIÉRREZ, I, G et al. Calidad de vida y variables psicológicas que afectan la adherencia al tratamiento anti-retroviral en pacientes mexicanos con infección por VIH/SIDA. **Revista chilena de infectología**, v. 36, n. 3, p. 331–339, 1 jun. 2019.

GRÄF, T. et al. Comprehensive Characterization of HIV-1 Molecular Epidemiology and Demographic History in the Brazilian Region Most Heavily Affected by AIDS. **Journal of Virology**, v. 90, n. 18, p. 8160–8168, 15 set. 2016.

HERNANDEZ, A. L. et al. HIV integrase genotypic testing and resistance in the United States—9 US Jurisdictions. In 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) (pp. 13-16). 2017.

HOLEC, AD et al., Inibidores da Transcriptase Reversa de Nucleotídeos: Uma Revisão Completa, Situação Atual e Perspectiva Futura como Terapêutica do HIV. **Curr. Res. HIV**, 15, 411–421. 2017.

JOYA, C. et al. Persistent Low-level Viremia While on Antiretroviral Therapy Is an Independent Risk Factor for Virologic Failure. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 69, n. 12, p. 2145–2152, 27 nov. 2019.

KANTOR, R.; GUPTA, R. K. We should not stop considering HIV drug resistance testing at failure of first-line antiretroviral therapy. **The Lancet HIV**, v. 10, n. 3, p. e202–e208, mar. 2023.

KEMNIC, T. R.; GULICK, P. G. HIV Antiretroviral Therapy. **National Library of Medicine**. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513308>>. Acesso em: 6 de abr.de 2024.

LAO, X. et al. Incidence of low-level viremia and its impact on virologic failure among people living with HIV who started an integrase strand transfer inhibitors: a longitudinal cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, 2 jan. 2024.

LIBRELOTTO, C. S. et al. HIV-1 epidemiology and circulating subtypes in the countryside of South Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, p. 249–257, 2015.

MARIN, S. et al. The management of polypharmacy in people living with HIV. **AIDS reviews**, v. 25, n. 1, 22 mar. 2023.

MCMICHAEL, A. J. et al. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, n. 1, p. 11–23, 11 dez. 2009.

MIRAPALHETE, A. P. S. C. Caracterização do exame de genotipagem do HIV-1 no estado de Santa Catarina. **repositorio.animaeducacao.com.br**, 2018.

MORRIS, J. L.; BRIARS, L. A.; KRAUS, D. M. Characterization of clinical pharmacy services in a pediatric HIV clinic. **JACCP: journal of the American College of Clinical Pharmacy**, v. 2, n. 5, p. 455–461, 7 fev. 2019.

MUNERATO, P. et al. HIV Type 1 Antiretroviral Resistance Mutations in Subtypes B, C, and F in the City of São Paulo, Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 26, n. 3, p. 265–273, 5 ago. 2010.

NASTRI, B. M. et al. HIV and Drug-Resistant Subtypes. **Microorganisms**, v. 11, n. 1, p. 221, 15 jan. 2023.

KUMAR, S.; SAMARAS, K. The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 27 nov. 2018.

HÄGGBLUM, Amanda et al. Virological failure in patients with HIV-1 subtype C receiving antiretroviral therapy: an analysis of a prospective national cohort in Sweden. **The lancet HIV**, v. 3, n. 4, p. e166-e174, 2016.

HAN, Win Min et al. Investigating rates and predictors of viral blips, low-level viraemia and virological failure in the Australian HIV observational database. **Tropical Medicine & International Health**, v. 29, n. 1, p. 42-56, 2024.

HAZUDA, D. J. Resistance to inhibitors of the human immunodeficiency virus type 1 integration. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 5, p. 513–518, out. 2010.

SEYEDALINAGHI, S. et al. Current ART, determinants for virologic failure and implications for HIV drug resistance: an umbrella review. **AIDS Research and Therapy**, v. 20, n. 1, p. 74, 2023.

SCHEFFER, M. COQUETEL: A incrível história dos antirretrovirais e do tratamento da aids no Brasil. 1. ed. Impresso: Hucitec, 2013. 224 p. v. 1. ISBN 9788564806504.

SCOTT SUTTON, S. et al. Impact of Pill Burden on Adherence, Risk of Hospitalization, and Viral Suppression in Patients with HIV Infection and AIDS Receiving Antiretroviral Therapy. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 36, n. 4, p. 385–401, abr. 2016.

SILICIANO, J. D.; SILICIANO, R. F. Nonsuppressible HIV-1 viremia: a reflection of how the reservoir persists. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 11, p. 5665–5667, 2 nov. 2020.

STANFORD University: HIV Drug Resistance Database. *In*: HIVseq Program: Mutations Analysis. [S. l.], 2024. Disponível em: <<https://hivdb.stanford.edu/hivseq/by-patterns/>>. Acesso em: 19 jan. 2024.

TRINDADE, F. F. et al. Perfil epidemiológico e análise de tendência do HIV/AIDS. **Journal Health Npeps**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 153-165, 2019. Universidade do Estado do Mato Grosso - UNEMAT. <http://dx.doi.org/10.30681/252610103394>.

MCCOLL, D. J.; CHEN, X. Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: Bringing IN a new era of antiretroviral therapy. **Antiviral Research**, v. 85, n. 1, p. 101–118, jan. 2010.

NOVIKOVA, M. et al. Multiple Roles of HIV-1 Capsid during the Virus Replication Cycle. **Virologica Sinica**, v. 34, n. 2, p. 119–134, abr. 2019.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. HIV/AIDS. *In*: HIV/AIDS. [S. l.], 2023. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/hivaids#:~:text=Estima%2Dse%20que%20existem%2038,at%C3%A9%20o%20fim%20de%202019>>. Acesso em: 18 dez. 2023.

QI, B. et al. Advances of CCR5 antagonists: From small molecules to macromolecules. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 208, p. 112819, 15 dez. 2020.

ROOMANEY, R. A. et al. Aging with HIV: Increased Risk of HIV Comorbidities in Older Adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 4, p. 2359, 18 fev. 2022.

TANG, M. W.; SHAFER, R. W. HIV-1 Antiretroviral Resistance. **Drugs**, v. 72, n. 9, p. e1–e25, jun. 2012.

VILLALOBOS, C. et al. Drug resistance mutations in proviral DNA of HIV-infected patients with low level of viremia. **Journal of Clinical Virology**, v. 132, p. 104657, nov. 2020.

WILEN, C. B.; TILTON, J. C.; DOMS, R. W. HIV: Cell Binding and Entry. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 2, n. 8, p. a006866–a006866, 10 abr. 2012.

ZHANG, T. et al. Factors associated with high-risk low-level viremia leading to virologic failure: 16-year retrospective study of a Chinese antiretroviral therapy cohort. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, 17 fev. 2020.

ZHUANG, C. et al. Development of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): our past twenty years. **Acta Pharmaceutica Sinica. B**, v. 10, n. 6, p. 961–978, 1 jun. 2020.

APÊNDICE A – COLETA DE DADOS

INFORMAÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS

Paciente (Código prontuário)	Sexo biológico (M ou F)	Idade	Raça	Escolaridade	Data do diagnóstico HIV	Medicam entos (exceto TARV)	Outras doenças

INFORMAÇÕES SOBRE A CARGA VIRAL

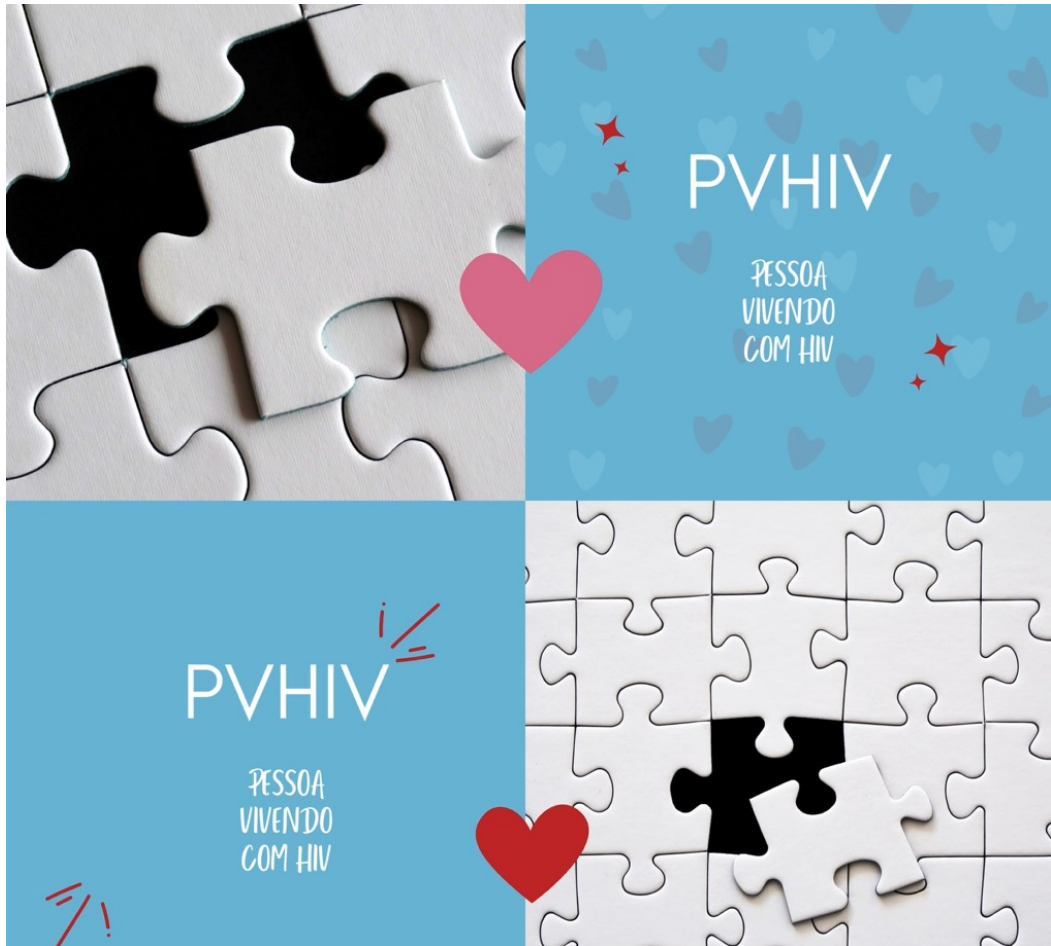
Paciente (Código prontuário)	Contag em de LT – CD4+	Carga Viral (50 - 199)	Carga Viral (200 - 499)	Carga Viral (500 - 1000)	Tempo da Viremia baixa persistente (meses, anos)

INFORMAÇÕES DE GENOTIPAGEM

Paciente (Código prontuári o)	Genotipage m (S/I/R)	Mutações	Classe TARV

Legenda: S = Suscetível; I = Intermediário; R = Resistente

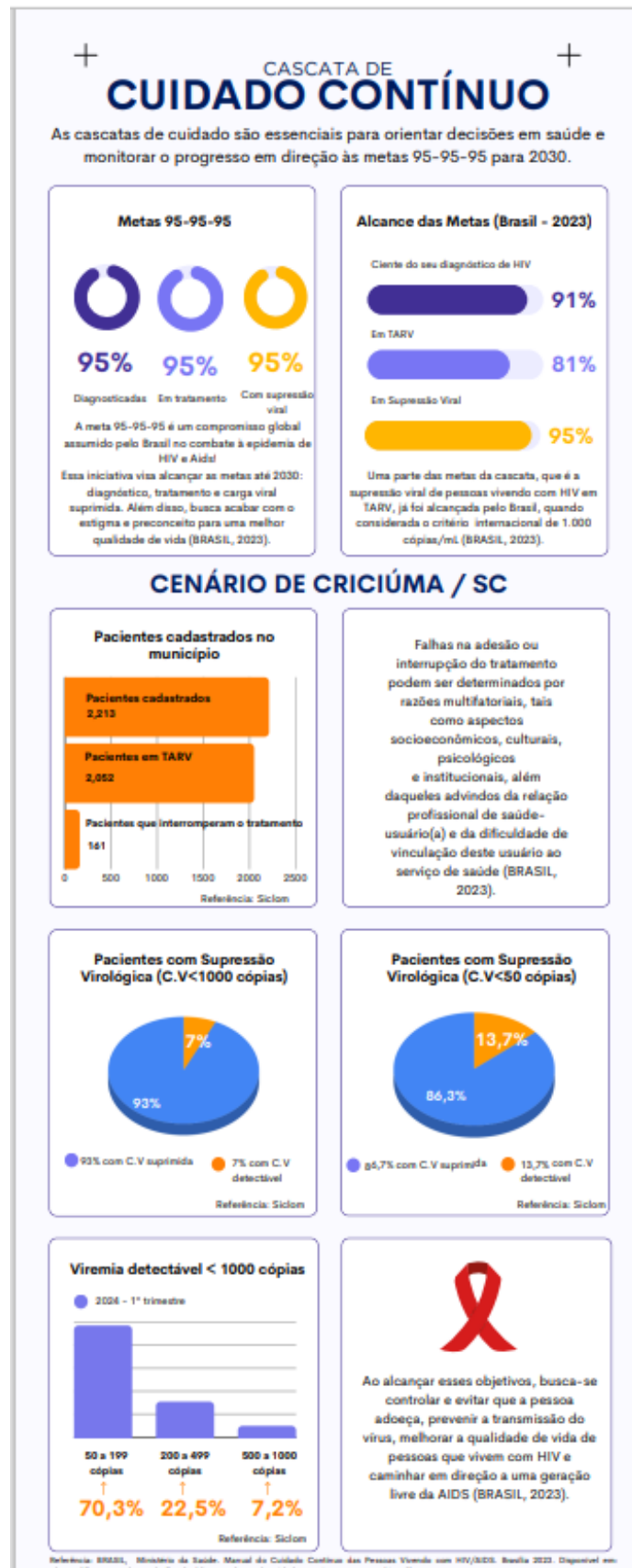
APÊNDICE B – MATERIAL DIDÁTICO PARA AS PESSOAS QUE VIVEM COM HIV.



Link de acesso do vídeo:

<https://youtu.be/YbzcY-z2bUE>

APÊNDICE C – CASCATA DO CUIDADO CONTÍNUO



**APÊNDICE D – PROTOCOLO DE SOLICITAÇÃO DE EXAMES DE
GENOTIPAGEM PELO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

**PROTOCOLO DE SOLICITAÇÃO DE EXAMES DE GENOTIPAGEM PARA
MONITORAMENTO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PELO PROFISSIONAL
FARMACÊUTICO**

FLORIANÓPOLIS, 2024

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada à fonte e que não seja para venda ou qualquer outro fim comercial. A responsabilidade pela cessão dos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

1ª edição - 2024

LISTA DE ABREVIACOES

3TC	Lamivudina
ATP	Adenosina trifostato
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ABC	Abacavir
AZT	Zidovudina
ATV	Atazanavir
ARV	Antirretrovirais
CCR5	Correceptor de quimiocina R5
DNA	cido desoxirribonucléico
DRV	Darunavir
ddl	Didanosina
d4T	Estavudina
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirina
FPV	Fosamprenavir
FTC	Entricitabina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
IDV	Indinavir
IE	Inibidor de entrada
INI	Inibidores de Integrase
IP	Inibidor de Protease
ITRN	Inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
IP	Inibidor de Protease
LPV	Lopinavir
TAM	Mutações análogas  timidina
MVQ	Maraviroque
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
RNA	cido ribonucleico

RTV	Ritonavir
SICLOM [®]	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SQV	Saquinavir
SUS	Sistema Único de Saúde
T-20	Enfuvirtida
TARV	Terapia antirretroviral
TDF	Fumarato de Tenofovir
TPV	Tipranavir
TR	Transcriptase reversa
T-20	Enfuvirtida

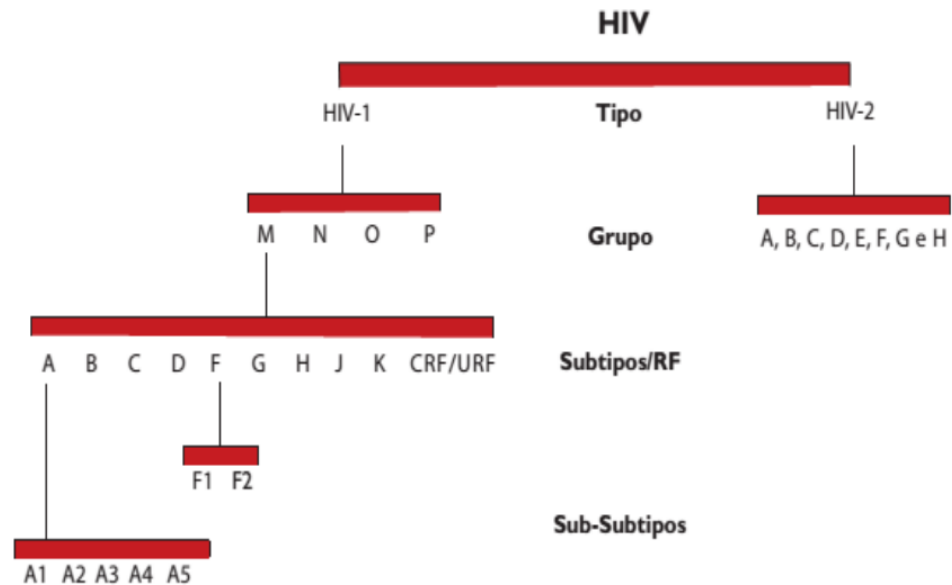
1. INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é o causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) que é uma doença que atinge o sistema imunológico, responsável pela defesa contra agentes causadores de doenças no organismo (TRINDADE et al., 2019). O HIV pertence à família Retroviridae, e contém o ácido ribonucleico (RNA) de fita simples como seu material genético. A multiplicação do vírus acontece de forma lenta no hospedeiro, e por essa razão é classificado no gênero Lentivirus.

O HIV apresenta uma subdivisão genética em dois tipos, que podem ser observados na Figura 1, o HIV-1 e 2. O HIV-1, o mais prevalente globalmente, é subdividido em três grupos: M (main), O (outlier) e N (new) (GERETTI, 2006). O grupo M é o mais prevalente e se subdivide em subtipos denominados como A, B, C, D, F1, F2, G, H, J, K além de formas recombinantes circulantes (CRF) e formas recombinantes únicas (URF) (GIOVANETTI et al., 2020). Os vírus recombinantes são frutos de infecção dupla pelo HIV, sendo que as CRFs são vírus que se expandiram e se fixaram (vírus que deram certo), sendo encontrados em pessoas não relacionadas (DIAZ et al., 2011).

No Brasil predominam, em ordem de frequência, os genótipos B, BF, recombinantes do F e C. Na região Sul, em especial nos estados de SC e RS, o subtipo C é detectado com maior frequência (LIBRELOTTO et al., 2015).

Figura 1 – Representação esquemática da classificação do HIV



Fonte: Brasil (2018).

A atuação clínica do farmacêutico no Brasil está regulamentada pela Resolução/CFF nº585/2013. Assim, os farmacêuticos poderão ser grandes aliados no monitoramento da farmacoterapia através da solicitação de exames para esta finalidade, como exames de carga viral e de genotipagem, ambos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O exercício farmacêutico no âmbito da solicitação de exames de genotipagem se insere no contexto de atuação em serviços públicos de saúde, resguardado pela Resolução/CFF nº 713, de 25 de novembro de 2021 (CFF, 2021):

O farmacêutico que atua nos serviços públicos de saúde poderá desempenhar todas as atribuições e executar todos os procedimentos e serviços previstos em programas, protocolos, diretrizes ou normas técnicas do Ministério da Saúde, secretarias estaduais e/ ou municipais de saúde, desde que disponha de estrutura necessária e tenha recebido capacitação adequada a respeito do respectivo programa.

A Lei Federal nº 13.021/2014 também reforçou o mister da atuação clínica desse profissional, sinalizando em seu artigo 2º que:

Entende-se por Assistência Farmacêutica o conjunto de ações e de serviços que visem a assegurar a assistência terapêutica integral e a promoção, a proteção e a recuperação da saúde nos estabelecimentos públicos e privados que desempenhem atividades farmacêuticas, tendo o medicamento como insumo essencial e visando ao seu acesso e ao seu uso racional.

O provimento da Assistência Farmacêutica é indissociável da garantia de assistência terapêutica integral, sobretudo no SUS, e o farmacêutico, como o seu principal executor, deve viabilizá-la. No desempenho de suas atribuições clínicas, os farmacêuticos também podem solicitar exames laboratoriais para fins de monitoramento da farmacoterapia, a fim de viabilizar seu uso racional.

2. SOLICITAÇÃO E MONITORAMENTO DO EXAME DE CARGA VIRAL

Considerando o OFÍCIO CIRCULAR Nº 54/2023/CGAHV/.DATHI/SVSA/MS de 09 de agosto de 2023, em que trata sobre a aprovação da solicitação de acesso dos farmacêuticos que atuam na rede de cuidado às pessoas vivendo com HIV/AIDS do Sistema Único de Saúde ao Sistema Laudo, em referência à NOTA TÉCNICA Nº 181/2023-CGAHV/.DATHI/SVSA/M, foi possibilitado ao profissional farmacêutico a solicitação dos exames de carga viral do HIV e contagem de linfócitos T CD4+ (BRASIL, 2023).

O farmacêutico deve solicitar os exames de carga viral aos pacientes que estiverem com carga viral detectável, e que não tenham realizado o exame recentemente, conforme o protocolo e as diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde vigente. Em caso de suspeita de falha virológica, o farmacêutico deverá solicitar os exames complementares, como de genotipagem.

3. FALHA AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

Na última década, avanços na terapia antirretroviral (TARV) levaram a um aumento progressivo nas taxas de resposta terapêutica. Com os esquemas antirretrovirais modernos, pelo menos 80% dos pacientes apresentam CV-HIV inferior a 50 cópias/mL após um ano de tratamento e a maioria mantém a supressão viral nos anos seguintes (BRASIL, 2018). No entanto, mesmo após a implementação da TARV,

um baixo nível de RNA do HIV-1, conhecido como viremia baixa persistente, ainda pode ser identificado em 3% a 10% dos pacientes (BAI et al., 2022).

O manejo precoce da falha virológica e a introdução oportuna do novo esquema antirretroviral são fundamentais para evitar a progressão da doença e preservar opções terapêuticas (BAI et al., 2022).

A falha no tratamento antirretroviral é caracterizada pela persistência da replicação viral após seis meses de TARV ou pelo rebote viral após um período de supressão (ESBER et al., 2019).

Os testes moleculares padrão frequentemente utilizados para a quantificação do RNA viral no plasma apresentam limites de detecção variando entre 20 e 50 cópias/mL. Durante a supressão viral, os resultados são descritos como "inferior ao limite mínimo" quando uma quantidade muito reduzida e não quantificável de cópias virais é identificada, ou como "não detectado" quando nenhum RNA viral é observado. Do ponto de vista clínico, ambos os resultados indicam uma supressão viral satisfatória e eficácia do esquema de antirretrovirais (ARV) em vigor (SEYEDALINAGHI et al., 2023).

Define-se como falha virológica o resultado confirmado de carga viral (CV-HIV) superior a 200 cópias/mL. A detecção esporádica de viremia baixa (inferior a 200 cópias/mL) representa, na maioria dos casos, replicação do vírus selvagem a partir de células latentes infectadas (reservatórios virais) (BRASIL, 2018). A replicação transitória, caracterizada por uma única medida de CV-HIV detectável em níveis baixos entre medidas em que a CV-HIV não é detectada, é usualmente definida como "blip" e não constitui falha virológica (HAN et al., 2024). Sendo assim, "blips", em geral, não estão associados a falhas subsequentes. Por outro lado, quando a viremia baixa persistir, poderá indicar o surgimento de resistência e antecipar a falha na TARV (BAI et al., 2022). O Quadro 1 caracteriza os diferentes indicadores de resposta virológica ao HIV.

Quadro 1 – Indicadores de resposta virológica ao HIV

Resposta Virológica	Descrição
Supressão Viral	HIV-1 RNA inferior ao limite mínimo (LM) ou não detectado (ND)
Blip virológico	HIV-1 RNA > 50 e < 200 cópias/ml (isolada)
Baixa viremia	HIV-1 RNA < 200 cópias/mL (persistente)
Falha virológica	HIV-1 RNA > 200 cópias/ml (persistente)

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

A presença de replicação viral durante a TARV, conhecida como supressão viral parcial, leva a um acúmulo progressivo de mutações no genoma viral. Esse processo eventualmente confere resistência não apenas aos medicamentos em uso, mas também aos outros pertencentes à mesma classe terapêutica. Esse cenário resulta em uma diminuição das opções terapêuticas disponíveis para o manejo eficaz da infecção (SEYEDALINAGHI et al., 2023).

4. CLASSES DE ANTIRRETROVIRAIS E MECANISMO DE RESISTÊNCIA À TARV

a. INIBIDORES DE TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGO DE NUCLEOSÍDEO (ITRN)

Os ITRN são a classe mais antiga de antirretrovirais, mas continuam a ser amplamente utilizados no tratamento do HIV. Os medicamentos aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) são mostrados no Quadro 2.

Quadro 2 – Classe antirretroviral ITRN

Inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN)		
Medicamentos (sigla)	Nome comercial	Algumas mutações relatadas
Abacavir (ABC)**	Ziagen®	K65R, L74V, Y115F, M184V/I, M41L, D67N, T215Y, K219N/Q, A62V, K70R, V75I, F116Y, Q151M, L210W...etc.
Emtricitabina (FTC)**	Emtriva®	M184V/I, K65R, T69, Q151M, K43Q/N, E203K, H208Y, D218E, K223Q/E, L228H/R...etc.
Lamivudina (3TC)**	Epivir®	M184V/I, E44D, V118I, M41L, D76N, M184V, T215Y, K219N, T215F, K70R, K65R, K219Q, L210W, A62V, L74V...etc.
Estavudina (d4T)**	Zerit®	M41L, M184V, T215Y, A62V, D67N, K70R, V75I, A98G, L100I, K103N, V106A, V108I, Y188L, G190S, P225H, V106A, F227L, M230L, L234I e Y318F, A98G, L100I, K103N, V106A, V108I, Y188L, G190S, P225H, V106A, F227L, M230L, L234I e Y318F, F116Y, Q151M, K219Q...etc.
Fumarato de tenofovir (TDF)**	Viread®	K65R, M41L, L210W, L74V, K70E/G/Q/T/N, S68G...etc.
Tenofovir alafenamida (TAF)**	Vemlidy®	
Didanosina (DDI)**	Videx EC®	L74V, A62V, D67N, K70R, V75L, F116Y, Q151M, K219Q, M41L, M184V, L210W, T215Y, T215F...etc.
Zidovudina (AZT)**	Retrovir®	K70R, T215T/F, M41L, K65R, D76N, M184V, T215Y, K219N, T215F...etc.

Fonte: Adaptado de Foka e Mufhandu, 2023.

** Disponíveis pelo SUS.

i. Mecanismo de ação

Eles atuam por meio na inibição da atividade da enzima transcriptase reversa (TR), responsável pela transcrição do genoma viral RNA para ácido desoxirribonucleico (DNA), impedindo o retrovírus de se multiplicar (DIONNE, 2019).

A ação dos medicamentos dessa classe atua de forma competitiva devido à estrutura semelhante aos nucleosídeos naturais, como adenosina (A), guanina (G), citosina (C) e timidina (T). Desta forma, quando absorvidos pelas células infectadas são fosforilados em suas formas ativas de trifosfato e podem competir com os nucleotídeos naturais pela incorporação no DNA viral através da ação da TR (FOKA; MUFHANDU, 2023).

Sendo assim, durante o processo da transcrição reversa, os ITRN substituem, de forma competitiva, os nucleosídeos verdadeiros. A zidovudina (AZT) e a estavudina

(d4T) funcionam como análogas à timidina; a lamivudina (3TC) e a entricitabina (FTC) atuam como análogas à citosina; a didanosina (ddI) e o tenofovir (TDF) são análogos à adenosina; o abacavir (ABC) é análogo à guanosina.

Essa classe de antirretrovirais (ARV) são medicamentos de base preferidos devido ao seu mecanismo eficiente de bloqueio da transcriptase reversa, no entanto possuem efeitos adversos que requerem potencial monitorização (HOLEC et al., 2017). Os ITRN não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), o que resulta em menos interações medicamentosas.

ii. Mecanismo de resistência aos ITRN

Os ITRN são fundamentais na maioria dos regimes da TARV de primeira e segunda linha para pacientes com HIV-1. O uso prolongado desses medicamentos pode levar ao desenvolvimento de resistência a um ou vários ITRN clinicamente utilizados. Historicamente, combinações de dois ITRN têm sido essenciais na TARV combinada, retardando o surgimento de vírus resistentes e prolongando a supressão viral em comparação com a monoterapia (HOLEC et al., 2017).

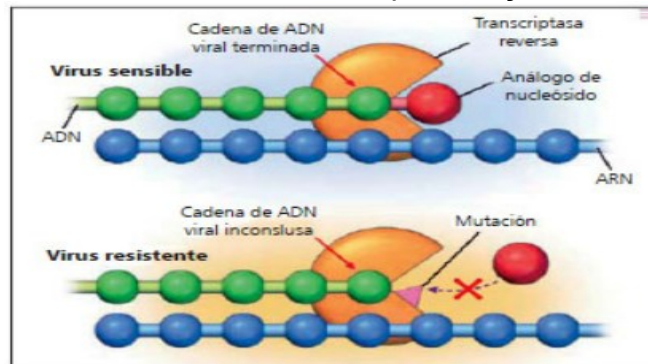
A resistência resulta de alterações estruturais no sítio ativo ou nas áreas funcionais. Essas adaptações permitem que o vírus funcione novamente com algum nível de eficiência na presença do medicamento (FOKA; MUFHANDU, 2023).

As estratégias pelas quais o HIV-1 consegue evitar a ação dos ITRN tem sido demonstrada por dois mecanismos distintos:

(1) ocorre através da habilidade de discriminar entre os substratos naturais e os inibidores competitivos, através do impedimento estérico ou redução química na ligação do análogo como mostra a Figura 2. Esse mecanismo leva à diminuição da incorporação da medicação e são exemplos destas mutações a M184V, K65R, L74V, Q151M (AFANI; GALLARDO, 2011, GARBELLI et al., 2017, TANG, SHAFER, 2012);

(2) acontece com o aumento da afinidade da enzima em eliminar o ITRN que se encontra ao final da cadeia com a função de impedir seu alongamento. A remoção do ITRN se dá por meio de uma reação de pirofosforólise mediada por adenosina trifosfato (ATP) (TANG, SHAFER, 2012).

Figura 2 – Mecanismo de resistência a ITRN por inibição estérica



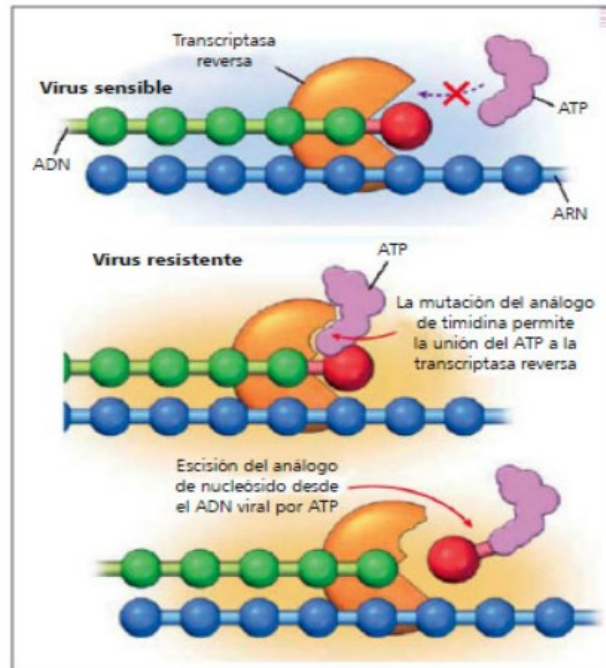
Fonte: Afani e Gallardo (2011).

Esta figura ilustra o mecanismo de resistência aos ITRN por inibição estérica: alterações estruturais no sítio ativo da enzima impedem uma ligação eficaz dos ITRN, reduzindo assim sua eficácia.

No segundo mecanismo, como demonstrado na Figura 3, as mutações aumentam a capacidade de retirar o ITRN localizado no final da cadeia, impedindo assim o seu prolongamento. Essa enzima, com o uso do ATP do hospedeiro e por meio da atividade da pirofosfatase, remove o fósforo do ITRN incorporado. Uma vez que não possui o grupo hidroxila, o ITRN é então eliminado. Tais mutações também são chamadas de mutações análogas à timidina (TAMs) porque são selecionadas pelos análogos da timidina, zidovudina e estavudina, como M41L, D67N, K70R, L201W, T215Y e K219QE, e T69ins (AFANI; GALLARDO, 2011, GARBELLI et al., 2017, TANG; SHAFER, 2012).

Existem as TAMs do Tipo I e Tipo II. As TAMs do Tipo I incluem M41L, L210W e T215Y, resultando em níveis mais elevados de resistência fenotípica e clínica aos análogos da timidina, além de resistência cruzada ao abacavir, didanosina e tenofovir. Por outro lado, os TAMs do Tipo II (D67N, K70R, T215F e K219Q/E) apresentam menor impacto (BARAKZAI, 2020).

Figura 3 – Mecanismo de resistência aos ITRN por remoção



Fonte: Afani e Gallardo (2011).

Esta figura ilustra o mecanismo de resistência aos ITRN por pirofosforólise: através da hidrólise os ITRN incorporados à cadeia de DNA são removidos, o que permite a continuidade da cadeia.

b. INIBIDORES DE TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGO DE NUCLEOSÍDEO (ITRNN)

Os ITRNN são frequentemente utilizados em combinação com outros medicamentos antirretrovirais para controlar a infecção pelo HIV-1. Os ITRNN de primeira geração têm uma baixa barreira genética, onde uma única mutação pode conferir resistência, levando à resistência cruzada entre esses medicamentos. Por outro lado, os ITRNN de segunda geração possuem uma maior barreira genética. O Quadro 3 apresenta os principais integrantes dessa classe (FOKA; MUFHANDU, 2023).

Quadro 3 – Classe antirretroviral ITRNN

Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN)		
Medicamentos (sigla)	Nome comercial	Algumas mutações relatadas
Doravirina (DOR)	Pifeltro®	A98G, L100I, K103N, V106A, V108I, Y188L, G190S, P225H, V106A, F227L, M230L, L234I e Y318F.

Efavirenz (EFV)**	Sustiva®	K103N, N348I, Y318F, K238N/T, L234I, Y232H, F227L, P225H, G190A/E/Q, Y188L e Y181C
Etravirina (ETR)**	Intelligence®	V90I, A98G, L100I/V, K101E/H/P, V106A/I/M, L234I, E138A/G/K/Q, V179D/E/F/I/L/M/T, Y181C/I/S/V, Y188C/H/L, G190A/C/E/Q/S/T/V, P225H, F227C, M230L e K238 N/T
Rilpivirina (RPV)	Edurante®	V90I, L100I, K101E/P/T, V106A/I, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179F/I/L, Y181C/I/V, Y188I, G190E, H221Y, F227C/L e M230I/L
Delavirdina (DLV)	Rescriptor®	P236L, K103N, Y181C e Y318F
Dapivirina (DPV)	-	L100I e K103N
Nevirapina (NVP)**	Viramune®	N348I, P236L, L234I, Y232H, G190A/E/Q, M230L, F227L, K103N, P225H, Y188L, Y181C/I/V...etc.

Fonte: Adaptado de Foka e Mufhandu, 2023.

** Disponíveis pelo SUS.

i. Mecanismo de ação

São compostos hidrofóbicos com estruturas variadas, que atuam obstruindo a replicação do HIV-1 ao impedir a transcrição reversa do RNA em DNA pela transcriptase reversa (ZHUANG et al., 2020).

Esses medicamentos se ligam a sítios específicos da TR, localizados próximos ao seu sítio ativo. Diferentemente dos ITRN, os ITRNN não atuam de forma competitiva e não necessitam de metabolismo intracelular para serem eficazes. Exemplos de ITRNN de primeira geração incluem nevirapina e efavirenz, enquanto etravirina é de segunda geração (FOKA; MUFHANDU, 2023).

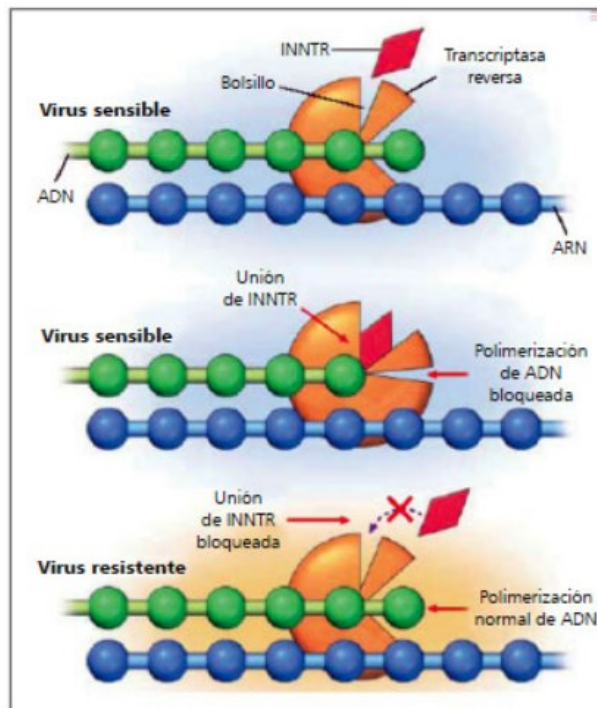
ii. Mecanismo de resistência

O mecanismo de resistência aos inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNN) (Figura 4) geralmente envolvem mutações na região do gene da transcriptase reversa do HIV-1, onde os ITRNN se ligam. Essas mutações podem resultar em alterações estruturais na enzima, o que diminui ou impede a ligação dos ITRNN, reduzindo assim a eficácia ao tratamento (ZHUANG et al., 2020).

As mutações mais frequentes são: L100I, K101EHPRN, K103NSHTRQE, V106AM, I132ML Y181CIV, Y188LCH, G190ASEQ, F227LC, Y232H, M230LI, P236L, K238T, Y318F, V179ETL (GARBELLI et al., 2017; MUNERATO et al., 2010).

Com exceção de L100I, estas mutações causam resistência de alto nível à nevirapina. Com exceção de V106A e Y181CIV, essas mutações causam resistência de nível intermediário ou elevado ao efavirenz. Com exceção de K103NS e V106AM, as mutações mais comuns dos ITRNN também estão associadas à diminuição da suscetibilidade à etravirina e/ou rilpivirina. No entanto, a resistência de alto nível à etravirina geralmente requer as mutações incomuns de 2 pb Y181I/V ou duas ou mais mutações de resistência aos ITRNN (TANG; SHAFER, 2012).

Figura 19 – Mecanismo de resistência aos ITRNN mediante inibição alostérica



Fonte: Afani e Gallardo (2011).

Esta figura ilustra o mecanismo de ação dos ITRNN por meio da inibição alostérica: modificações estruturais na enzima reduzem ou impedem a ligação dos ITRNN, comprometendo sua capacidade de inibir eficazmente a replicação.

c. INIBIDORES DA PROTEASE (IP)

Os IP são utilizados e atuam sinergicamente com inibidores da transcriptase reversa ou inibidores da integrase (FOKA; MUFHANDU, 2023). Os IP aprovados estão listados no Quadro 4.

Quadro 4 – Classe antirretroviral IP

Inibidor da protease (IP)		
Medicamentos (sigla)	Nome comercial	Algumas mutações relatadas
Atazanavir (ATV)**	Reyataz®	32I, 33F, 46IL, 47V, 48VM, 50L, 54VTALM, 82ATFS, 84V, 88S, 90M...etc.
Darunavir (DRV)**	Prezista®	32I, 33F, 47VA, 50V, 54LM, 76V, 82F, 84V...etc.
Fosamprenavir (FPV)**	Lexiva®	32I, 33F, 46IL, 47VA, 50V, 54VTALM, 76V, 82ATFS, 84V, 90M...etc.
Ritonavir (RTV)**	Norvir®	10I, I54V, L63P, L76V, A71V, V82A/F, I84V K14R, K20I, E34Q, I47V, I54M, K55R, T74P e I84V
Saquinavir (SQV)**	Invirase®	48VM, 54VTALM, 82AT, 84V, 88S, 90M...etc.
Indinavir (IDV)**	Crixivan®	32I, 46IL, 47V, 54VTALM, 76V, 82ATFS, 84V, 88S, 90M...etc.
Lopinavir (LPV)**	Kaletra®	32I, 33F, 46IL, 47VA, 48VM, 50V, 54VTALM, 76V, 82ATFS, 84V, 90M...etc.
Nelfinavir (NFV)**	Viracept®	30N, 33F, 46IL, 47V, 48VM, 54VTALM, 82ATFS, 84V, 88DS, 90M...etc.
Tipranavir (TPV)**	Aptivus®	32I, 33F, 46IL, 47VA, 54VAM, 82TL, 84V...etc.

Fonte: Adaptado de Foka e Mufhandu, 2023.

** Disponíveis pelo SUS.

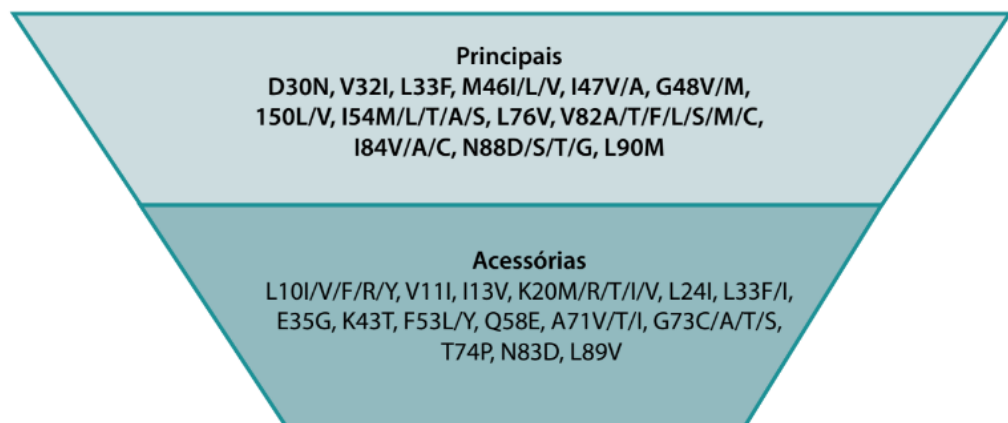
i. Mecanismo de ação

Os IP imitam os substratos da enzima aspartil protease do HIV, a qual desempenha um papel crucial no processamento de proteínas virais. Os IP inibem seletivamente a clivagem das proteínas Gag-Pol codificadas do HIV em células infectadas pelo vírus, prevenindo a formação de partículas infecciosas maduras (FOKA; MUFHANDU, 2023).

ii. Mecanismo de resistência

Os IP têm uma elevada barreira genética à resistência (FOKA; MUFHANDU, 2023). Existem dois tipos de mutações de resistência aos IP: mutações principais e acessórias. Embora ambos os tipos diminuam a susceptibilidade a um ou mais IP, as mutações acessórias requerem a presença de mutações importantes para serem eficazes. Algumas mutações importantes, como D30N, V32I, M46I, G48V, I50V, I54V, L76V, V82A, I84V, N88S e L90M, aumentam a resistência de alto nível a apenas um IP, enquanto outras reduzem a suscetibilidade de mais de dois IP. Por exemplo, isso é observado com D30N e I50L, que afetam o Atazanavir e o Nelfinavir, respectivamente (NASTRI et al., 2023). A Figura 5 mostra as diferentes mutações principais e acessórias da protease.

Figura 5 – Mutações principais e acessórias da protease



Fonte: Brasil (2019).

A figura ilustra um diagrama classificando mutações do HIV-1 em duas categorias: "Principais" e "Acessórias". As mutações principais aparecem mais precocemente, são localizadas no sítio ativo da enzima e diminuem a suscetibilidade ao IP que está sendo utilizado. 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.

d. INIBIDORES DE INTEGRASE (INI)

A integrase é uma enzima fundamental para a replicação do HIV. Os medicamentos que representam esta classe estão no Quadro 5 (BRASIL, 2018).

Quadro 5 – Classe antirretroviral INI

Inibidores da Integrase (INI)		
Medicamentos (sigla)	Nome comercial	Algumas mutações relacionadas

Dolutegravir (DTG)**	Tivicay®	E92Q, N155H, G149A, S147G, G118R, S153F/Y, G193E, M50I, R263K, Q148H/K/R...etc.
Raltegravir (RAL)**	Isentress®	E92Q, S153Y/F, Q148H, N155H, E157Q, Y143H/R/C, S147G, Q148/H/R/K, L74M, Q95K/R, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, H183P, Y226C/D/F/H, S230R, D232N...etc.
Elvitegravir (EVG)	Vitekta®	T66A/I, E92G/Q, S147G, R263K, Q148R, E157Q, N155H, S153Y/F, S147G, Q148H/K/R, V151I...etc.
Cabotegravir (CAB)	Vocabria® e Apretude®	H51Y, T66A/I/K, G149A, L74M/I/F, S153Y/F, N155H, G140S, Q148H, T97A, G118R, F121C, Q148H/K/R, E138K/A/T...etc.
Bictegravir (BIC)	Biktarvy®	R263K, M50I, R263K, E92Q, S153Y/F, Y143R, N155H, G149A, Q148H/K/R, Q148R...etc.

Fonte: Adaptado de FOKA; MUFHANDU, 2023.

** Disponíveis pelo SUS.

i. Mecanismo de ação

Os inibidores da integrase (INI) bloqueiam a inserção do provírus HIV no genoma da célula hospedeira. A enzima integrase liga-se ao DNA viral, formando uma estrutura circular. Essa é transportada para o núcleo celular, onde ocorre a integração do DNA viral ao DNA do hospedeiro (HAZUDA, 2010). Os INI, como o raltegravir (RAL) e o dolutegravir (DTG), se ligam a uma região específica da integrase, conhecida como domínio catalítico, entre os aminoácidos 140 e 149. Isso impede a quebra do genoma do hospedeiro para a introdução do genoma do HIV (BRASIL, 2019).

ii. Mecanismo de resistência

As resistências aos INI podem surgir devido a várias mutações que ocorrem nos locais ativos da Integrase. Essas mutações se ligam e podem reduzir a afinidade do medicamento pela enzima, tornando-o menos eficaz. Apesar de reduzir a afinidade de ligação do fármaco, reduz também o fitness viral. Algumas mutações na integrase podem conferir resistência cruzada a outros medicamentos da mesma classe (FOKA; MUFHANDU, 2023).

Embora vários INI possam induzir diferentes mutações, os resíduos de aminoácidos associados à resistência estão localizados no sítio ativo da integrase,

próximo aos resíduos envolvidos na coordenação dos cofatores metálicos. Isso sugere um mecanismo comum de sequestro de metal. Importante destacar que a resistência aos INI não compromete a suscetibilidade a outros agentes antirretrovirais, incluindo IP, ITRNN, ITRN e Inibidores de entrada (HAZUDA, 2010).

e. INIBIDORES DE ENTRADA, INIBIDOR DE FUSÃO

Os inibidores de entrada (IE) impedem a entrada do HIV nas células de defesa do organismo (DIONNE, 2019). Essa é a primeira etapa do ciclo de replicação do HIV, na qual é crucial para determinar seu tropismo viral e sua capacidade de evadir o sistema imunológico humano. O HIV utiliza uma complexa série de passos para entrar na célula hospedeira, evitando a resposta imune do hospedeiro. A ligação do envelope proteico do HIV (Env) ao receptor celular CD4 e, em seguida, a um co-receptor celular, desencadeia a fusão das membranas, iniciando a infecção (WILEN et al., 2012). O quadro 6 apresenta o único representante disponível dessa classe.

Quadro 6 – Classe antirretroviral Inibidor de fusão

Inibidores de entrada, inibidor da fusão		
Medicamentos (sigla)	Nome comercial	Algumas mutações relatadas
Enfuvirtida (T-20)**	Fuzeon®	A30V, L33V, L34M, G36D/E/S/V, I37V, V38A/E, Q39H/R, Q40H, N42T/D, N43D, L44M, L45M, R46M, L54M, N140I, T18A, Q40H, L45M, T268A, N126K, E137K, S138A...etc

Fonte: Adaptado de Foka e Mufhandu, 2023.

** Disponível pelo SUS.

i. Mecanismo de ação

A enfuvirtida (T20) é um análogo peptídico da porção HR2 da gp41, seu mecanismo de ação envolve a ligação competitiva à porção HR1 da gp41, impedindo alterações conformacionais no complexo gp41-gp120 após a ligação do HIV-1 aos receptores celulares. Isso evita a aproximação e fusão entre o vírus e a célula hospedeira (AFANI; GALLARDO, 2011).

ii. Mecanismo de resistência

A resistência à enfuvirtida está associada a mutações encontradas especificamente no sítio de ligação da gp41, abrangendo os códons 36 a 45. Quando ocorre uma única mutação no local da enfuvirtida, a susceptibilidade é reduzida 10 vezes, enquanto duas mutações resultam numa redução da eficácia de aproximadamente 100 vezes. As mutações mais comumente observadas relacionadas à enfuvirtida são G36D/E/V, V38E/A, Q40H, N42T e N43D (FOKA; MUFHANDU, 2023).

f. INIBIDOR DE ENTRADA, ANTAGONISTA DE CCR5

O maraviroc (MVC) é o representante desta classe, indicado para pacientes portadores de cepas com tropismo R5, e está representado no Quadro 7.

Quadro 7 – Classe antirretroviral Inibidor de entrada

Inibidores de entrada, antagonista de CCR5		
Medicamentos (sigla)	Nome comercial	Algumas mutações relatadas
Maraviroc (MVC)**	Selzentry®	G11R, P13R, I408A, A316T, I323V, A319S, A25K, I315S, I317S, V169M, N192K, L317W, D462N, N463T, S464T, N465D, L820I, I829V, Y837C...etc.

Fonte: Adaptado de Foka e Mufhandu, 2023.

** Disponível pelo SUS.

i. Mecanismo de ação

A ligação de um co-receptor de quimiocina, seja CCR5 ou CXCR4, desempenha um papel crucial no processo pelo qual o HIV entra na célula alvo e dá início à infecção. Os antagonistas do co-receptor CCR5 interferem na interação entre a glicoproteína gp-120 do HIV e o receptor de quimiocina CCR5 e impedem a fusão do HIV com a célula hospedeira. Dessa forma, a entrada é inibida por um mecanismo não competitivo ou alostérico (QI, et al., 2020).

ii. Mecanismo de resistência

A falha virológica da terapia com maraviroc deve-se fundamentalmente à mudança no tropismo das cepas virais do paciente para X4, ou tropismo duplo, determinado pela proliferação de cepas minoritárias e, menos frequentemente, por

uma mudança no tropismo viral das cepas R5. Foram descritas mutações na gp120 do envelope do HIV-1 em pacientes que permanecem com tropismo R5 e que apresentam falência virológica (QI et al., 2020). O perfil de resistência ao Maraviroc é muito complexo, mas a maioria das mutações ocorrem na região *da alça* V3 e nas regiões V2, C3 e V4 da gp120, bem como na gp41 (NASTRI et al., 2023).

5. AVALIAÇÃO DA ADESÃO À FARMACOTERAPIA

Existem fatores que dificultam o alcance da eficácia do tratamento, e a adesão inadequada do paciente à TARV é a principal delas. A baixa adesão, relaciona-se, sobretudo a fatores psicossociais, como depressão, uso de substâncias psicoativas, dificuldade de acesso e comorbidades ou doenças oportunistas ativas, além de fatores relacionados ao medicamento como, esquecimento da tomada dos ARV, à complexidade da posologia ou à ocorrência de efeitos adversos (GUTIÉRREZ et al., 2019; SCOTT et al., 2016). Durante períodos de adesão irregular, os níveis séricos baixos dos medicamentos não conseguem suprimir completamente a replicação viral e podem emergir de subpopulações virais resistentes (GERETTI et al., 2006). Esquemas inadequados, como potência insuficiente, baixa barreira genética e interações medicamentosas, estão associados a um maior risco de falha na TARV, assim como comorbidades que podem afetar a absorção adequada dos medicamentos (HERNANDEZ, 2017).

O sistema de controle logístico de medicamentos (Siclom[®]) possibilita o gerenciamento logístico dos medicamentos antirretrovirais, permitindo, em nível nacional, que o Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DATHI/SVSA/MS) obtenha informações sobre as dispensações de medicamentos dos usuários que recebem TARV. Por meio desse sistema, são realizados pedidos de medicamentos, distribuições, dispensações, inventários, bem como outras atividades da assistência farmacêutica. Além disso, nele são também coletadas e disponibilizadas informações de carga viral, farmacovigilância, esquemas terapêuticos, entre outras:

- Possibilitar a ampliação de ações para promover a adesão à terapia ARV;

- Possibilitar a ampliação do controle local dos medicamentos utilizados para manifestações associadas à AIDS e a outras infecções sexualmente transmissíveis;
- Monitorar os tratamentos para ISTs/AIDS nas diferentes categorias de usuários;
- Permitir avaliar a qualidade da assistência.

É possível, no Siclom[®], realizar três principais atividades: cadastro dos pacientes em tratamento ou profilaxias, controle da dispensação mensal de medicamentos e controle de estoque dos medicamentos antirretrovirais nas farmácias (BRASIL, 2024).

6. SOLICITAÇÃO E INTERPRETAÇÃO DE EXAMES DE GENOTIPAGEM

O exame de genotipagem é um importante mecanismo de detecção de resistência farmacológica, e quando realizado de forma precoce pode reduzir as chances de acúmulo de mutações (CAO et al. 2023). O exame é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e só devem realizar o exame os pacientes em uso de TARV e que apresentam falha virológica confirmada, conforme o Quadro 8 (BRASIL, 2018). Importante destacar que os pacientes que apresentam carga viral detectável abaixo de 500 cópias/mL não são contemplados pelo SUS, o que dificulta analisar as mutações e possíveis resistências ao tratamento naqueles não contemplados. Além disso, o exame de genotipagem consiste em amplificar o material genético viral do plasma do paciente, e quanto menor a carga viral, os resultados dos testes de genotipagem são menos eficazes (ALGAYD, 2018). Por outro lado, algumas indústrias farmacêuticas têm fomentado exames de genotipagem na rede privada para os pacientes com viremia detectável abaixo de 500 cópias/mL, embora o acesso ainda seja bastante limitado.

A solicitação do exame de genotipagem deverá ocorrer após a persistência na identificação de carga viral detectável (Quadro 8). O farmacêutico deverá preencher o Formulário para solicitação de exames de genotipagem de HIV (**ANEXO 1**), e encaminhar ao serviço responsável pela coleta do exame.

QUADRO 8 – Critérios para realização do teste de genotipagem:**Critérios para realização do teste de genotipagem:**

- PVHA em uso de TARV;
- Falha virológica confirmada: 2 exames consecutivos com CV-HIV detectável, sendo o último exame com CV-HIV >500 cópias/mL.

Fonte: Brasil, (2018).

7. CONDOTA CLÍNICA APÓS SOLICITAÇÃO DE EXAMES DE GENOTIPAGEM

O acesso ao exame de genotipagem pelo farmacêutico poderá ocorrer mediante acesso ao sistema <https://laudo.aids.gov.br/login>, já previamente disponibilizado o acesso pelo ministério da saúde ao profissional farmacêutico (BRASIL, 2023).

Após a análise do exame de genotipagem, independentemente do resultado, o farmacêutico deverá seguir a Resolução/CFF nº 585/2013 e a RDC/Anvisa nº 44/2009 (CFF, 2013; BRASIL, 2009), o farmacêutico deve obrigatoriamente documentar os serviços e procedimentos farmacêuticos executados. Esses registros devem ser feitos por meios eletrônicos ou em papel, conforme a realidade local, e armazenados nos estabelecimentos públicos e privados. Devem ser redigidos em português, de forma legível e com padronização de nomenclatura, sistemas de pesos e medidas oficiais, sem emendas ou rasuras (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

O registro clínico da evolução farmacêutica pode ser efetuado preferencialmente no prontuário do paciente, podendo ser por meio das notas de evolução sistematizadas pelo sistema SOAP (dados subjetivos, objetivos, avaliação e plano) e/ou de outras metodologias de registro. É de responsabilidade do farmacêutico a qualidade e a autenticidade dos registros, bem como sua guarda e confidencialidade. Toda a documentação deve ser mantida no estabelecimento durante pelo menos 05 (cinco) anos, a contar da data do último registro (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Em caso de identificar mutações com impacto na farmacoterapia vigente do paciente, o profissional farmacêutico deverá encaminhar o paciente ao profissional prescritor.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008.

BRASIL. Casa Civil. Lei nº 13.021 de 08 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Acesso em 22.dez. 2023. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/lei/l13021.htm.

BRASIL. Ministério da Saúde. OFÍCIO CIRCULAR Nº 54/2023/CGAHV/.DATHI/SVSA/MS. Brasília, 09 de agosto de 2023. Disponível em: <https://azt.aids.gov.br/documentos/Of%C3%ADcio-Circular%20N%C2%B0%2054.2023.pdf> Acesso em: 19/12/2023.

BRASIL. Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom). Disponível em <<https://www.gov.br/aids/pt-br/sistemas-de-informacao/siclom>>. Acesso em 15/01/2024.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução nº 713 de 25 de novembro de 2021. Inclui o parágrafo único ao artigo 5º da Resolução/CFF nº 492/08, com nova redação dada pela Resolução/CFF nº 568/12, que regulamenta o exercício profissional nos serviços de atendimento pré-hospitalar, na farmácia hospitalar e em outros serviços de saúde, de natureza pública ou privada. Acesso em: 22.mai.2022. Disponível em: [https://cff.org.br/userfiles/RESOLUCAO%20713%20DE%20NOVEMBRO%20DE%202021\(1\).pdf](https://cff.org.br/userfiles/RESOLUCAO%20713%20DE%20NOVEMBRO%20DE%202021(1).pdf).

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013a. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Acesso em: 22.mai.2022. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução nº 586 de 29 de agosto de 2013b. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Acesso em: 22.mai.2022. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/586>.

AFANI S, A.; GALLARDO O, A. M. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. **Revista chilena de infectología**, v. 28, n. 5, p. 461–469, 2011.

ALGAYD, A. M. A. Efetividade geral do teste de genotipagem do HIV-1 em Minas Gerais, Brasil nos anos de 2010, 2014 e 2016. **Repositório UFMG**. 2018. Disponível em: <<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-B59GLT>>. Acesso em: 25 de mar. 2024.

BAI, R. et al. Low-level Viremia in Treated HIV-1 Infected Patients: Advances and Challenges. **Current HIV research**, v. 20, n. 2, p. 111–119, 12 ago. 2022.

BARAKZAI, I. **Drug resistance mutations in newly diagnosed HIV-infected infants and in children and adolescents with virological failure on ART**. 2020. Tese de Doutorado. University of the Free State. Disponível em: <<https://scholar.ufs.ac.za/items/6a0b546e-c7e5-4c7e-a4f0-d62eb9bfc2e6>>. Acesso em: 27 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais**. 2017a

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. **Relatório PCDT HIV 2017**. Brasília, 2017.b

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2023**. Brasília, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023>>. Acesso em: 18 dez. 2023.

BRASIL. **Manual Técnico para Avaliação de Exames de Genotipagem**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 64 p. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2019/manual-tecnico-para-avaliacao-de-exames-de-genotipagem-do-hiv/view> Acesso em : 10.dez.2023

BRASIL. DIVE - Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina. **INFOGRÁFICO - Dados de HIV/Aids em Santa Catarina de 2011 a 2022**. [S. l.], 2022. Disponível em: <<https://dive.sc.gov.br/index.php/hiv-aids>>. Acesso em: 11 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web>. Acesso em: 18 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual Técnico para o Diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças**. 2018. Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf>. Acesso em: 15 de dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção as Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília, 2019. Disponível em: <<https://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2022/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>>. Acesso em: 18 dez. 2023.

DIAZ, R. S. Guia para o Manuseio de Resistência Antirretroviral. 1. ed. São Paulo - SP: Permanyer Brasil, 2011.

DIAZ, R, S. Potência e barreira genética dos medicamentos e esquemas antirretrovirais. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 2, n. 3, p. 70–81, 1 jul. 2016.

DIAZ, R. S. et al. Dolutegravir-associated resistance mutations after first-line treatment failure in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, 24 maio 2023.

DIONNE, Brandon. Key principles of antiretroviral pharmacology. **Infectious Disease Clinics**, v. 33, n. 3, p. 787-805, 2019.

ESBER, A. et al. Persistent Low-level Viremia Predicts Subsequent Virologic Failure: Is It Time to Change the Third 90?. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 5, p. 805–812, 2019.

FOKA, T, E, F.; MUFHANDU, T, H. Current ARTs, Virologic Failure, and Implications for AIDS Management: A Systematic Review. **Viruses**, v. 15, n. 8, p. 1732–1732, 13 ago. 2023.

GARBELLI, A. et al. How to win the HIV-1 drug resistance hurdle race: running faster or jumping higher?. **Biochemical Journal**, v. 474, n. 10, p. 1559–1577, 26 abr. 2017.

GERETTI, A. M. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 1–7, fev. 2006.

GIOVANETTI, M. et al. Molecular Epidemiology of HIV-1 in African Countries: A Comprehensive Overview. **Pathogens**, v. 9, n. 12, p. 1072, 21 dez. 2020.

GUTIÉRREZ, I, G et al. Calidad de vida y variables psicológicas que afectan la adherencia al tratamiento anti-retroviral en pacientes mexicanos con infección por VIH/SIDA. **Revista chilena de infectología**, v. 36, n. 3, p. 331–339, 1 jun. 2019.

HAN, Win Min et al. Investigating rates and predictors of viral blips, low-level viraemia and virological failure in the Australian HIV observational database. **Tropical Medicine & International Health**, v. 29, n. 1, p. 42-56, 2024.

HAZUDA, D. J. Resistance to inhibitors of the human immunodeficiency virus type 1 integration. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 5, p. 513–518, out. 2010.

HERNANDEZ, A. L. et al. HIV integrase genotypic testing and resistance in the United States—9 US Jurisdictions. In 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) (pp. 13-16). 2017.

HOLEC, AD et al., Inibidores da Transcriptase Reversa de Nucleotídeos: Uma Revisão Completa, Situação Atual e Perspectiva Futura como Terapêutica do HIV. **Curr. Res. HIV**. 2017, 15, 411–421.

LIBRELOTTO, C. S. et al. HIV-1 epidemiology and circulating subtypes in the countryside of South Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, p. 249–257, 2015.

MCCOLL, D. J.; CHEN, X. Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: Bringing IN a new era of antiretroviral therapy. **Antiviral Research**, v. 85, n. 1, p. 101–118, jan. 2010.

MUNERATO, P. et al. HIV Type 1 Antiretroviral Resistance Mutations in Subtypes B, C, and F in the City of São Paulo, Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 26, n. 3, p. 265–273, 5 ago. 2010.

NASTRI, B. M. et al. HIV and Drug-Resistant Subtypes. **Microorganisms**, v. 11, n. 1, p. 221, 15 jan. 2023.

QI, B. et al. Advances of CCR5 antagonists: From small molecules to macromolecules. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 208, p. 112819, 15 dez. 2020.

SEYEDALINAGHI, S. et al. Current ART, determinants for virologic failure and implications for HIV drug resistance: an umbrella review. **AIDS Research and Therapy**, v. 20, n. 1, p. 74, 2023.

TANG, M. W.; SHAFER, R. W. HIV-1 Antiretroviral Resistance. **Drugs**, v. 72, n. 9, p. e1–e25, jun. 2012.

TRINDADE, F. F. et al. Perfil epidemiológico e análise de tendência do HIV/AIDS. **Journal Health Npeps**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 153-165, 2019. Universidade do Estado do Mato Grosso - UNEMAT. <http://dx.doi.org/10.30681/252610103394>.

WILEN, C. B.; TILTON, J. C.; DOMS, R. W. HIV: Cell Binding and Entry. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 2, n. 8, p. a006866–a006866, 10 abr. 2012.

ZHUANG, C. et al. Development of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): our past twenty years. **Acta Pharmaceutica Sinica. B**, v. 10, n. 6, p. 961–978, 1 jun. 2020.

ANEXO 1 - FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE EXAMES DE GENOTIPAGEM DE HIV

SUS		Formulário para Solicitação de Exame de Genotipagem de HIV					
1. Nome da Instituição Solicitante (carimbo padrão)*				2. CNPJ			
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE							
Nome*			5. Identificação do usuário nos relatórios		6. Data de Nascimento*	7. Sexo atribuído ao Nascimento*	
3. Oficial:			<input type="checkbox"/> 1-Oficial <input type="checkbox"/> 2-Social		/ /	<input type="checkbox"/> 1-Masculino <input type="checkbox"/> 2-Feminino <input type="checkbox"/> 3-Intersexo	
4. Social:							
8. País		9. Cidade de nascimento*		10. UF*	11. Raça/Cor		
					<input type="checkbox"/> 1-branca 2-preta 3-amarela 4-parda 5-indígena - Etma 6-não informado 7-ignorada		
12. Número de Identidade		13. CPF		14. Escolaridade		15. Peso	
				<input type="checkbox"/> 1. nenhuma / 2. De 1 a 3 / 3. De 4 a 7 / 4. De 8 a 11 5. De 12 e mais / 6. não informado / 9. ignorado			
16. Cartão Nacional de Saúde - CNS*		17. Gestante* S-Sim / N-Não		17.1. Idade gestacional*	18. Telefone do Paciente	19. Prontuário	
				semanas	() -		
20. Nome do Responsável (se o paciente for menor de idade)*				21. CPF do Responsável (se o paciente for menor de idade)			
22. Nome da mãe*				23. Endereço do paciente			
24. Bairro		25. CEP		26. Cidade de residência do paciente		27. UF	
						28. Cód. IBGE Município	
DADOS DA SOLICITAÇÃO DO EXAME							
29. Código do Procedimento			30. Nome do Procedimento				
02.02.03.124-1			Genotipagem do HIV				
DADOS CLÍNICOS							
31. Resultado de Carga Viral (cópias/ml e log)* (realizado na rede pública ou privada)				32. Resultado de Linfócitos T CD4+ (cél/mm ³) e (%)			
Situação	Data da Coleta	Cópias	Log	Situação	Data da Coleta	% CD4	
Última Carga Viral	/ /			Último CD4	/ /		
Penúltima Carga Viral	/ /						
33. CID 10		34. Comorbidades			35. Genotipagem anterior		
B24					<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim - Ano(s):		
INDICAÇÃO DE GENOTIPAGEM¹							
36. Tipo de genotipagem a ser realizada*:				36.1. Solicitação simultânea dos exames de carga viral e genotipagem*:			
<input type="checkbox"/> Genotipagem Convencional (Protease e Transcriptase Reversa) <input type="checkbox"/> GP41 (T 20/Enfuvirtida) <input type="checkbox"/> Integrase (Raltegravir/Dolutegravir) <input type="checkbox"/> Alça V3 GP120 (Maraviroque)				Solicitação de exame de carga viral na mesma data? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
37. Paciente em Tratamento?*		38. Indicação de Genotipagem pré-tratamento (preencher caso o paciente não esteja em tratamento)*					
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Gestante <input type="checkbox"/> Criança (0-17 anos; TV ²) <input type="checkbox"/> Parceria sorodiferente (parceiro em uso atual ou prévio de TARV ³) <input type="checkbox"/> Coinfecção TB-HIV <input type="checkbox"/> Pessoas com indicação de iniciar TARV com EFZ <input type="checkbox"/> Soroconversão em uso de PrEP					
Esquemas antirretrovirais já utilizados e atualmente em uso*:							
39. Usuário do esquema:* <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Parceiro (genotipagem pré-tratamento) <input type="checkbox"/> Mãe (Transmissão vertical)							
Esquemas:				Início* (ano)	Motivo da Troca		
				FT ⁴	INT ⁵	Outros	
1º							
2º							
3º							
4º							
5º							
DADOS DO PROFISSIONAL SOLICITANTE							
40. Nome do Profissional Solicitante*			43. Documento do Profissional Solicitante*		45. Assinatura e Carimbo do Profissional Solicitante*		
			CPF:				
41. CRM (Nº Registro do Conselho)*			44. E-mail do profissional solicitante				
UF/CRM: / /							
PARA PREENCHIMENTO PELO LOCAL DE COLETA							
46. Nome de Instituição Coletora (Carimbo Padrão)*				47. Data da coleta*		48. Hora da Coleta*	
				/ /		:	
49. Coleta simultânea de amostras de carga viral e genotipagem: coleta de amostra de carga viral na mesma data?				<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
PARA PREENCHIMENTO PELO LABORATÓRIO EXECUTOR DO EXAME							
50. Nome de Instituição Executora (Carimbo Padrão)			51. Identificador da Amostra		52. Data do recebimento	53. Hora do recebimento	
					/ /	:	

*Preenchimento obrigatório

<https://www.gov.br/aids/pt-br> (08/02/2023)

¹ Preenchimento Obrigatório; ² Critérios para indicação de genotipagem: Falha virológica confirmada em coleta consecutiva de carga viral após intervalo de 4 semanas; penúltima carga viral detectável e última carga viral superior a 500 cópias/mL; e TARV há pelo menos 6 meses. ³ TV – Transmissão Vertical, ⁴ TARV – Terapia Antirretroviral, ⁵ FT – Falha Terapêutica, ⁶ INT – Intolerância

Instrucional - Solicitação Genotipagem HIV – Dados Clínicos:

(Campos obrigatórios de preenchimento marcados com *)

15. Peso: preencher este campo preferencialmente se criança até 12 anos, 11 meses e 29 dias.**17. Gestante*:** informar se a paciente está gestante (S) ou não (N), independentemente de ser uma solicitação de Genotipagem pré-tratamento ou devido à falha terapêutica.**17.1. Idade Gestacional*:** Informar a idade gestacional da paciente.**31. Resultado de Carga Viral*:** Para pacientes em tratamento, informar os dois últimos resultados de carga viral do paciente (cópias/ml e log) e as respectivas datas de realização, para caracterização da falha virológica. Para pacientes não tratados (Genotipagem pré-tratamento), informar apenas o resultado da última carga viral (é obrigatório realizar carga viral antes ou simultaneamente à Genotipagem).**32. Resultado de Linfócitos T CD4+:** Informar o último resultado de contagem de linfócitos T CD4+ do paciente (cels/mm³ e %CD4) e a respectiva data de realização.**33. CID10: B24** (fixo, não alterar)**34. Comorbidades:** informar outras patologias/infecções que o paciente possui.**35. Genotipagem anterior:** informar se o paciente já realizou genotipagem anteriormente, e o ano da realização.**36. Tipo de genotipagem a ser realizada*:** assinalar o tipo de genotipagem a ser realizada (alvo de ação do medicamento). Pode ser marcado mais de um campo, de acordo com o esquema terapêutico utilizado ou em uso. Critérios de indicação de genotipagem definidos pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas vigentes.**36.1. Solicitação simultânea dos exames de carga viral e genotipagem*:** O médico ou o profissional do ponto de coleta deverá informar se as amostras de carga viral e de genotipagem estão sendo coletadas no mesmo momento, para indicar ao laboratório executor da Genotipagem que este deverá aguardar (15 dias) o resultado da carga viral para executar o exame de Genotipagem.**37. Paciente em Tratamento?*** informar se o paciente está em uso de TARV – Sim ou Não. Caso o paciente não esteja em tratamento, o campo 38 deverá ser preenchido (indicação de Genotipagem pré-tratamento). Se o paciente estiver em tratamento, mesmo se tratando de gestante, criança, parceria sorodiferente e coinfeção TB-HIV, ignore o campo 38 e passe para o campo 39.**38. Indicação de Genotipagem pré-tratamento (preencher caso o paciente não esteja em tratamento)*:** observar que esse campo só deverá ser preenchido se o paciente não estiver em tratamento no momento da coleta do exame de Genotipagem. Informar a categoria a qual o paciente não tratado pertence de acordo com a indicação de genotipagem pré-tratamento: (1) gestante, (2) criança (0-17 anos - TV), (3) parceria sorodiferente (pessoa que se infectou com parceiro atual ou pregresso em uso de TARV), (4) coinfeção TB-HIV, (5) pessoas com indicação de iniciar TARV com EFZ ou (6) soroconversão em uso de PrEP.**39. Usuário do esquema*:** informar o usuário da TARV. Assinalar a opção “Paciente” caso o usuário do esquema seja o mesmo indicado no campo 3 ou 4 (assinalar esta opção para todos os pacientes em tratamento). Assinalar a opção “Parceiro” caso o usuário do esquema seja o parceiro do paciente (genotipagem pré-tratamento). Assinalar a opção “Mãe (Transmissão vertical)” caso o usuário do esquema seja a mãe da criança que fará o exame (genotipagem pré-tratamento).**Esquemas:** Campo de preenchimento obrigatório para pacientes em tratamento. É facultativo o preenchimento deste campo para genotipagem pré-tratamento de criança (TARV da mãe) e parceria sorodiferente (TARV do parceiro).**44. E-mail do profissional solicitante:** informar o e-mail para contato caso deseje receber notificação que o exame está pronto.

* Preenchimento Obrigatório; ¹ Critérios para indicação de genotipagem: Falha virológica confirmada em coleta consecutiva de carga viral após intervalo de 4 semanas; penúltima carga viral detectável e última carga viral superior a 500 cópias/mL; e TARV há pelo menos 6 meses. ² TV – Transmissão Vertical, ³ TARV – Terapia Antiretroviral, ⁴ FT – Falha Terapêutica, ⁵ INT – Intolerância