



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LARISSA DANIELLE BAHLS

Prevalência de resistência aos antirretrovirais transmitida entre indivíduos infectados pelo HIV-1 nas regiões Noroeste e Norte do Paraná

Maringá
2013

LARISSA DANIELLE BAHLS

Prevalência de resistência aos antirretrovirais transmitida entre indivíduos infectados pelo HIV-1 nas regiões Noroeste e Norte do Paraná

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde
Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Dennis Armando Bertolini

Maringá
2013

FOLHA DE APROVAÇÃO

LARISSA DANIELLE BAHLS

Prevalência de resistência aos antirretrovirais transmitida entre indivíduos infectados pelo HIV-1 nas regiões Noroeste e Norte do Paraná

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

COMISSÃO JULGADORA

Profa. Dra. Edna Maria Vissoci Reiche
Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. Maria Inês de Moura Campos Pardini
Universidade Estadual Paulista

Profa. Dra. Thaís Gomes Verzignassi Silveira
Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Jorge Juarez Vieira Teixeira
Universidade Estadual de Maringá

Aprovada em: 30 de setembro de 2013

Local de defesa: Sala 01, Bloco 126, *campus* da Universidade Estadual de Maringá.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, em especial aos meus pais Oscar e Cristiane e ao meu esposo Danilo.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me deu força e sabedoria para conduzir e concluir este trabalho.

À minha família, inspiração para todos os meus passos, que tem me incentivado e apoiado, dado carinho e força durante toda minha vida, especialmente durante a minha jornada acadêmica.

Ao meu esposo Danilo, pelo apoio incondicional, dedicação, compreensão, paciência, carinho e por me incentivar sempre, em todos os momentos. Sendo fundamental para esta importante etapa da minha vida.

Ao Prof. Dr. Dennis Armando Bertolini, pela orientação, dedicação e apoio, pela oportunidade e confiança depositada em mim, a quem tenho grande admiração e respeito.

Ao Laboratório de Imunologia Clínica do Hospital Universitário de Londrina, em especial à Profa. Dra. Edna Maria Vissoci Reiche pelo apoio e dedicação, por quem tenho grande carinho e admiração; à Profa. Dra. Elaine Regina Delicato de Almeida e todos aqueles que estiveram envolvidos nos trabalhos realizados em Londrina.

Aos Serviços de Atendimento Especializado em DST/aids de Maringá e Londrina, nas pessoas do Dr. José Ricardo Colleti Dias, da enfermeira Vera Alice Fernandes Meneghetti e do enfermeiro Luis Toshio Ueda, pela atenção e apoio.

Aos funcionários do Laboratório de Imunologia Clínica da Universidade Estadual de Maringá, Paulo, Marinete e Nataly pelas conversas, companheirismo, amizade e apoio; Marina, Ivone e Zilda pela amizade e colaboração.

Ao aluno de iniciação científica e colega de trabalho Pedro Henrique Canezin pela amizade e pelo grande auxílio durante o processamento das amostras.

Às colegas e amigas de laboratório, Carol, Herintha, Karin, Raíssa, Andréa, Lívia, Jéssica Izabel, Cissara, Tatiana e Bruna, pelos ensinamentos, momentos de descontração, amizade e auxílio.

Às amigas do laboratório de micologia, Pâmela, Sayuri, Patrícia, Flávia e Janine pelo companheirismo, amizade, carinho, atenção e apoio em todos os momentos.

A todos os professores que compõem o curso de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá.

À Olívia, secretária do programa de pós-graduação, pela amizade, orientações e disponibilidade em todos os momentos.

EPÍGRAFE

Sede como pássaros que, ao pousarem
um instante sobre ramos muito leves,
sentem-nos ceder, mas cantam! Eles
sabem que possuem asas.

(VICTOR HUGO)

Prevalência de resistência aos antirretrovirais transmitida entre indivíduos infectados pelo HIV-1 nas regiões Noroeste e Norte do Paraná

RESUMO

Apesar dos avanços na terapêutica, a ocorrência de vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) resistente aos antirretrovirais é um grande obstáculo ao sucesso do tratamento. O objetivo deste estudo foi caracterizar a diversidade genética e determinar a prevalência de resistência transmitida do HIV-1, nas regiões Norte e Noroeste do Estado do Paraná. Para tanto, foram selecionados 260 pacientes portadores do HIV-1, virgens de terapia antirretroviral, divididos em dois grupos, um constituído de indivíduos recentemente infectados (n= 39) e o outro de indivíduos com infecção crônica (n= 221). Cento e setenta amostras foram avaliadas quanto ao subtipo e a presença de mutações associadas à resistência aos antirretrovirais, sendo 19 do grupo Recente e 151 do grupo Crônico. Das 170 amostras genotipadas, 53,5% foram do subtipo B, 27,6% do subtipo C, 5,8% do subtipo F1 e 12,9% formas recombinantes. A prevalência global de resistência transmitida encontrada neste estudo foi de 5,9%, sendo 10,5% para o grupo Recente e 5,3% para o grupo crônico. Não houve diferença estatisticamente significativa de prevalência de resistência transmitida entre os grupos Recente e Crônico. A prevalência de mutações de resistência encontrada neste estudo foi moderada, sendo sugestiva a necessidade da realização de testes de genotipagem antes da instituição da terapia antirretroviral no Estado do Paraná.

Palavras-chave: HIV-1, Antirretrovirais, Genotipagem, Subtipos, Mutação.

Prevalence of transmitted drug-resistance among individuals with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in the Northwestern and Northern Paraná

ABSTRACT

Despite advances in therapy, the occurrence of drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) remains a challenge to successful treatment. The aim of this study was to characterize the genetic diversity and to determine the prevalence of primary resistance of HIV-1, in the North and Northwest of Paraná. Therefore, we selected 260 patients with HIV-1, antiretroviral therapy-naive, which were divided into two groups, one consisting of individuals recently infected (n = 39) and other with individuals with chronic infection (n = 221). One hundred and seventy samples were evaluated for subtype and the presence of mutations associated with transmitted drug-resistance was evaluated in 19 in the Recent group and in 151 in the Chronic group. Of the 170 samples genotyped, 53.5% were of subtype B, 27.6% subtype C, 5.8% subtype F1, and 12.9% were recombinant forms. The overall prevalence of transmitted resistance in this study was 5.9%, with 10.5% for the Recent and 5.3% for the chronic group and did not differ among the groups. The prevalence of resistance mutations found in this study was moderate, suggesting the need for perform genotyping tests before institution of antiretroviral therapy in the State of Paraná.

Keywords: HIV-1, Antiretroviral Agents, Genotyping, Subtypes, Mutation.

Dissertação elaborada e formatada conforme as normas da ABNT (Capítulo I) e das publicações científicas (Capítulo II): *AIDS Research and Human Retroviruses*

disponível em :

<<http://www.liebertpub.com/manuscript/aids-research-and-human-retroviruses/2/>>

SUMÁRIO

1.	CAPÍTULO I	10
1.1.	Histórico	10
1.2.	Epidemiologia do HIV	10
1.3.	Estrutura do Genoma	11
1.4.	Ciclo Replicativo	12
1.4.1.	Entrada na célula hospedeira	12
1.4.2.	Transcrição reversa	12
1.4.3.	Integração	13
1.4.4.	Síntese do RNA viral	13
1.4.5.	Montagem, brotamento e maturação	14
1.5.	Variabilidade Genética	14
1.6.	Tratamento	15
1.7.	Resistência aos Antirretrovirais	16
1.8.	Justificativa	17
1.9.	Objetivos	17
1.9.1.	Objetivo Geral	17
1.9.1.	Objetivos Específicos	17
1.10.	Referências	18
2.	CAPÍTULO II	21
	Artigo: Moderada Prevalência de resistência transmitida aos antirretrovirais em indivíduos recente e cronicamente infectados por HIV-1 nas regiões Noroeste e Norte do Paraná.	21
2.1.		21
3.	CAPÍTULO III	40
3.1.	Conclusões	40
3.2.	Perspectivas Futuras	41

CAPÍTULO I

1. HISTÓRICO

No ano 1981, o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) publicou os primeiros casos de uma infecção pulmonar rara causada por *Pneumocystis carinii*, associada a outras infecções oportunistas (CDC, 1981). No mesmo ano, foi notificado um conjunto de casos de um câncer raro, chamado Sarcoma de Kaposi (CDC, 1981). Todas estas notificações foram relacionadas a homens homossexuais. A presença destas raras doenças entre jovens previamente saudáveis indicava que o sistema imune destes pacientes não estava funcionando. Em 1982, o CDC publicou a primeira definição da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids), como “uma doença pelo menos moderadamente preditiva de um defeito na imunidade mediada por células, que ocorre numa pessoa com nenhum caso conhecido de resistência diminuída à doença” (CDC, 1982).

Em 1983 e 1984, dois grupos de pesquisadores, sendo um da França e um dos Estados Unidos, isolaram um retrovírus de células linfocitárias do sangue de pessoas com aids, ao qual chamaram Vírus Associado à Linfadenopatia (LAV) e HTLV-III, respectivamente (Barre-Sinoussi, 1983; Popovic, 1984). Ainda no ano de 1984, determinou-se que se tratavam de vírus idênticos, que mais tarde, em 1986, foi denominado Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV-1). A infecção por este vírus cursa com deficiência imunológica progressiva, devido, principalmente, ao decaimento do número de células T CD4⁺, como consequência da infecção viral destas células (Haseltine, 1991). Um segundo vírus, o HIV-2, também relacionado à aids, foi identificado em 1986 no Oeste da África (Clavel, 1986).

2. EPIDEMIOLOGIA DO HIV

Atualmente, cerca de 34 milhões de pessoas vivem com o HIV no mundo, o que corresponde a uma prevalência global de 0,8%. Entretanto a epidemia concentra-se em alguns países e regiões, principalmente na África Sub-Saariana que é responsável por 69% dos portadores de HIV do mundo todo, com prevalência local de 4,9%. Depois da África Sub-Saariana, as regiões mais afetadas são o Caribe, a Europa Oriental e a Ásia Central, cuja prevalência, em 2011 foi de 1,0% (UNAIDS, 2012).

Na América Latina, cerca de 1,4 milhões de pessoas convivem com a aids, sendo o Brasil, responsável por aproximadamente um terço deste número (UNAIDS, 2012). Isto se deve, principalmente, ao vasto território brasileiro que abrange grande parte do continente latino-americano. Foram registrados, no Brasil, 656.701 casos de aids desde o início da epidemia em 1980 até junho de 2012. A prevalência da infecção por HIV permanece estável, em 0,6%, desde 2004. O país segue a tendência mundial de redução no número de novos casos e no número de óbitos em decorrência da infecção por HIV (BRASIL, 2012).

3. ESTRUTURA E GENOMA

O HIV é um retrovírus pertencente ao gênero *Lentiviridae*. Trata-se de um vírus de RNA, possuindo duas fitas simples idênticas de RNA com polaridade positiva (*ssRNA+*). Seu material genético, associado às enzimas virais transcriptase reversa (TR), integrase (IN) e protease, é revestido por um núcleo em formato de cone formado pela proteína p24, chamado capsídeo viral, este por sua vez é rodeado por uma matriz de proteína p17. Todo este complexo é envolto por um envelope de membrana fosfolipídica derivado de uma célula hospedeira, com glicoproteínas virais (gp41 e gp120) ancoradas (Abbas, 2012).

O material genético do HIV-1 possui aproximadamente 9,2 kb. É constituído por genes estruturais, comuns a todos os retrovírus conhecidos, e genes que codificam proteínas regulatórias e auxiliares. Dentre os estruturais estão o gene *gag*, responsável por codificar as proteínas estruturais do núcleo, o gene *env* que codifica as glicoproteínas gp120 e gp41 do envelope e o gene *pol* que tem como produto as enzimas virais TR, IN e protease, necessárias para a replicação viral (Cullen, 1992). Além destes, o genoma viral apresenta os genes regulatórios, *tat* e *rev*, e os genes auxiliares, chamados *vif*, *vpr*, *vpr* e *nef*, que originam proteínas com o mesmo nome que atuam na reprodução viral e na evasão imunológica do hospedeiro de diversas maneiras (Greene, 1990; Haseltine, 1991).

O RNA viral é flanqueado por regiões repetitivas, chamadas *LTRs* (*Long Terminal Repeat* – Repetições Terminais Longas), que regulam a integração do material genético do HIV ao genoma do hospedeiro, a expressão genética viral e sua replicação (Greene, 1990).

4. CICLO REPLICATIVO

4.1. Entrada na Célula Hospedeira

A infecção pelo HIV se inicia quando uma partícula viral encontra uma célula que possui em sua superfície a molécula CD4, que age como receptor para o vírus. Além disso, para que a infecção ocorra é necessária a presença de correceptores, sendo os receptores de quimiocina CXCR4 e CCR5 as principais moléculas que atuam como correceptores. A glicoproteína gp120, presente na superfície externa do envelope viral, se liga à molécula de CD4 e esta ligação faz com que haja uma mudança conformacional na molécula gp120 expondo os sítios de ligação para os correceptores. A interação da gp120 com um correceptor por sua vez, promove um rearranjo na conformação da gp41, expondo uma região hidrofóbica, chamada peptídeo de fusão, que se insere na membrana plasmática da célula alvo e permite que a membrana viral se funda com a membrana desta célula, liberando o core viral para o interior da mesma (Norkin, 2010).

4.2. Transcrição reversa

Após a liberação do core viral no citoplasma da célula alvo o RNA genômico é transcrito reversamente; todo o processo de transcrição reversa ocorre dentro do core viral e é realizado pela TR do vírus.

A enzima TR apresenta quatro atividades enzimáticas distintas necessárias para o processo de transcrição reversa: DNA polimerase RNA-dependente (RDDP), DNA polimerase DNA-dependente (DDDP), DNA helicase e RNaseH. Neste processo, uma molécula de RNA transportador (tRNA) se liga ao RNA viral em um sítio específico, chamado PBS (*primer-binding site*), localizado próximo a sua extremidade 5' terminal, desta maneira o tRNA funciona como um iniciador para a síntese de DNA realizada pela TR. Após esta ligação o domínio RDDP da TR sintetiza um curto fragmento de DNA, e então “salta” para extremidade 3' terminal do RNA molde, com auxílio do domínio RNaseH que digere a extremidade copiada do RNA molde, preservando uma região resistente à atividade de RNaseH, chamada ppt (*polypurine tract*), que funciona como iniciador para o domínio DDDP. Durante o processo de transcrição reversa as seqüências LTRs são geradas em cada extremidade do DNA proviral sintetizado. O resultado é um DNA fita dupla flanqueado por dois LTRs (Norkin, 2010).

4.3. Integração

O DNA viral dupla fita sintetizado na transcrição reversa permanece associado com a enzima IN e outras proteínas virais formando o complexo de pré-integração (PIC). Este complexo é importado do citoplasma para o núcleo por fatores cariofilicos presentes em seus elementos (Iordanskiy, 2006).

Uma vez dentro do núcleo, a enzima IN cataliza a integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira. Para tal, promove o processamento das extremidades 3', retirando 2 nucleotídeos de cada uma destas extremidades, o que torna o DNA viral reativo. Então, cliva o DNA do hospedeiro e une irreversivelmente as extremidades recém-cortadas, de modo que o DNA viral inserido se assemelha a um gene celular (Haseltine, 1991; Norkin, 2010).

4.4. Síntese do RNA viral

O sítio de iniciação da transcrição é localizado nas regiões LTRs que flanqueiam o DNA proviral e contém sequências reguladoras da transcrição, chamadas promotores e elementos reforçadores ou *enhancers*. O início da transcrição se dá pela ligação de fatores de transcrição celulares às sequências reguladoras dos LTRs, assim, para que haja produção viral, a célula precisa ser ativada por citocinas ou mesmo por antígenos. Desta forma, a taxa de produção viral depende da natureza da célula infectada e da ocorrência ou não de múltiplas infecções que estimulam a síntese de novas partículas de HIV. Além disso, o fato de o genoma do vírus HIV permanecer na célula mesmo sem que sua transcrição ocorra é responsável, em parte, pela latência viral (Haseltine, 1991; Karn, 2011; Abbas, 2012).

Os fatores de transcrição NF- κ B e SP1 são capazes de se ligarem ao LTR do HIV resultando na transcrição viral a níveis basais, o que permite a produção de uma pequena quantidade das proteínas Tat e Rev necessárias para a expressão genética do HIV. A Tat é capaz de aumentar cerca de 1000 vezes a eficiência da transcrição viral. Para isso, se liga, não ao DNA proviral, mas a uma região próxima à extremidade 5' do RNA nascente, codificada por um segmento do LTR conhecida como TAR (*transactivation response element*). Então, interage com duas proteínas celulares, Tak e Tflh, com atividade de quinase presentes no complexo de transcrição, que uma vez estimuladas fosforilam a RNA polimerase, aumentando a processabilidade desta enzima (Nekhai e Jeang, 2006; Norkin, 2010). A proteína Rev, por sua vez, é responsável pelo transporte do mRNA que não sofreu *splicing* completamente, do núcleo

para o citoplasma. Esta proteína reconhece e se liga a uma sequência chamada elemento Rev responsivo (RRE – *Rev-responsive element*), localizada no gene *env*, e ao mesmo tempo se liga à proteína celular exportina-1, ou Crm-1. Desta forma, Rev liga os mRNAs sem processamento completo à maquinaria de exportação nuclear (Jeang, 1991; Norkin, 2010).

4.5. Montagem, brotamento e maturação

Após a exportação para o citoplasma, as poliproteínas virais, Gag e Gag-Pol são então sintetizadas. O processamento proteolítico destas poliproteínas, que só ocorrerá após a montagem e o brotamento da partícula viral, gerará as proteínas da matriz (MA), do capsídeo (CA), do núcleocapsídeo (NC), a RT e a IN. O domínio NC possui regiões sinais de ligação de RNA, dessa forma, interage com o RNA genômico viral. Além disso, o segmento da poliproteína Gag correspondente à MA se liga covalentemente a uma molécula de miristato, um ácido graxo saturado, isto facilita a interação de Gag e Gag-Pol com a membrana celular, possibilitando a montagem do vírus. As glicoproteínas do envelope viral são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso e transportadas através do complexo de Golgi até seu destino final, a membrana plasmática, onde também se associam à MA.

A montagem continua com a incorporação de moléculas adicionais de proteínas Gag e Gag-Pol. Eventualmente, a membrana em torno da partícula nascente se funde, liberando uma partícula viral ainda não infecciosa. A protease, enzima viral que se torna ativa após a dimerização das moléculas precursoras Gag-Pol, cliva estas poliproteínas, promovendo a maturação da partícula viral que então é capaz de infectar novas células.

5. VARIABILIDADE GENÉTICA

A alta variabilidade genética do HIV-1 se deve, principalmente, a uma alta taxa de mutações durante a replicação viral, ao grande volume de partículas virais envolvidas e a uma alta tolerância a variações genéticas, mantendo a capacidade de reprodução (Ndung'u e Weiss, 2012). A variabilidade genética implica em diferentes fatores, como transmissibilidade, patogênese, resposta frente ao tratamento antirretroviral devido ao desenvolvimento de resistência aos medicamentos, desenvolvimento de vacinas, mecanismos de evasão do sistema imunológico e eficácia de técnicas de diagnóstico e de quantificação da carga viral (Hemelaar, 2013).

O genoma do HIV tem se diversificado extensivamente durante o curso da epidemia, o que levou a diferentes classificações. As variantes genéticas do HIV-1 são subdivididas em três grupos: *Major* (M), *Outlier* (O) e *Nonmajor* ou *Nonoutlier* (N). O grupo M é o principal responsável pela pandemia e dentro deste grupo são reconhecidos nove subtipos, nomeados de A-D, F-H, J e K. O grupo O também possui grande variabilidade e é subdividido em subtipos com nomenclatura de I-V. Entretanto, todos os vírus do grupo N isolados em humanos são intimamente relacionados (Tebit e Arts, 2011; Hemelaar, 2012).

Os subtipos do HIV-1 possuem diferente distribuição mundial. O variante de maior prevalência mundial é o subtipo C, uma vez que é o mais prevalente na África Subsaariana e no Sudeste Asiático, locais que concentram a maioria dos casos de infecção (Hemelaar, 2011; UNAIDS, 2012).

Estudos demonstraram que a recombinação entre diferentes cepas virais ocorre frequentemente. Ela pode se dar entre os grupos M e O, entre os subtipos do grupo M e até mesmo, intra-subtipo, no caso do subtipo C (Peeters, 1999; Rousseau, 2007). Até o momento, foram descritas 58 Formas Recombinantes Circulantes (CRFs) (Los Alamos, 2013). Segundo Hemelaar e colaboradores (Hemelaar, 2011), de 16 a 20% das infecções no mundo todo é por vírus recombinantes.

6. TRATAMENTO

Os antirretrovirais (ARV) são capazes de diminuir a taxa de replicação viral, o que aumenta a sobrevivência do paciente e sua qualidade de vida, diminuindo a mortalidade causada pelo vírus. Os ARV agem bloqueando diferentes etapas do ciclo replicativo do HIV-1, como a adsorção, a fusão, a replicação, a inserção do DNA proviral no DNA do hospedeiro e a maturação viral.

O primeiro medicamento aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), em 1987, nos Estados Unidos da América (EUA) foi a Zidovudina (AZT) (Mitsuya, 1985). Esta droga pertence à classe dos Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN). Outros exemplos são Estavudina e Lamivudina. Os ITRN ligam-se competitivamente à TR por possuírem estrutura similar aos nucleotídeos, entretanto suas moléculas não possuem o grupamento hidroxila na posição 3', assim, quando incorporados ao DNA viral, interrompem o processo de formação da nova cadeia de DNA (De Clercq, 1995).

Outra classe de ARV também atua na replicação do material genético viral, são os chamados Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNN). Estas drogas ligam-se de forma não competitiva à TR diminuindo sua afinidade pelos nucleotídeos, o que acarreta uma diminuição expressiva de sua eficiência (De Clercq, 2002).

Os Inibidores da Protease impedem que as poliproteínas Gag e Gag-Pol sejam clivadas, por meio de sua ligação com a enzima protease, evitando, desta maneira a maturação da partícula viral (De Clercq, 2002).

Recentemente, foram aprovados para o tratamento da infecção pelo HIV, os medicamentos Raltegravir, Enfuvirtida e Maraviroc, que são classificados, respectivamente, como inibidor da IN, inibidor de fusão e inibidor de entrada.

Os inibidores da IN impedem a inserção do DNA proviral ao DNA do hospedeiro. Já os inibidores de fusão se ligam à gp41, evitando que esta promova a fusão entre o envelope viral e a membrana da célula. Enquanto o inibidor de entrada, Maraviroc, liga-se ao correceptor do HIV, CCR5, impedindo que o mesmo interaja com a proteína viral gp120, o que impede a entrada do vírus na célula (De Clercq, 2005).

7. RESISTÊNCIA AOS ARV

A acentuada capacidade de mutação observada no HIV-1 se deve à sua alta taxa de replicação, cerca de 10 bilhões de partículas virais produzidas diariamente, aliada à baixa precisão da TR, que é incapaz de corrigir os erros que ocorrem durante a transcrição (Roberts, 1988; Ho, 1995). Certas proteínas do vírus são mais particularmente atingidas por esta diversidade, como a glicoproteína do envelope gp120 (Korber, 1999), e em menor proporção, as enzimas de replicação viral (RT e protease), levando, frequentemente neste caso, à resistência aos diferentes medicamentos ARV (Mellors, 1995).

Apesar dos avanços na terapêutica, a ocorrência de vírus HIV-1 resistente aos ARV é um grande obstáculo ao sucesso do tratamento. A resistência aos ARV é classificada como primária ou secundária, dependendo da ausência de terapia ARV prévia, ou da presença da mesma, respectivamente. A resistência primária pode ocorrer por três diferentes mecanismos: i) Resistência *de novo* ou polimorfismos; ii) Seleção de variantes resistentes devido à alta infidelidade da replicação do HIV; iii) Transmissão de vírus resistentes, chamada resistência transmitida (RT) (Taiwo, 2009).

8. JUSTIFICATIVA

No Brasil, os estudos a respeito da RT em pacientes virgens de tratamento são escassos e divergentes (Santos, 2011; Sprinz, 2009; Carvalho, 2011; Ferreira, 2011; Graf, 2011). Apesar da extensa exposição aos ARVs e as altas taxas de falha virológica antirretroviral no Brasil, a prevalência geral de RT ainda é baixa. Um nível intermediário (8,1%) de RT foi encontrado em quatro maiores cidades brasileiras, confirmando a necessidade crítica de iniciar estudos com grande amostragem para melhor definir os fatores de risco associados com transmissão de HIV resistente (Inocencio, 2009). A única informação referente ao Estado do Paraná foi registrada em um estudo realizado em 2012 (Gaspareto, 2012), onde se verificou uma RT de 4,2% aos ARVs. No entanto, os estudos realizados não dividiram os pacientes quanto a serem recente ou cronicamente infectados, uma vez que após aproximadamente dois anos de infecção pode ocorrer reversão das mutações (Yerly, 2008).

9. OBJETIVOS

9.1. Objetivo Geral:

Avaliar a diversidade genética e os níveis de RT em amostras de pacientes recente e cronicamente infectados por HIV-1 virgens de terapia ARV, em duas regiões do Estado do Paraná.

9.2. Objetivos específicos:

- Determinar a frequência de RT em pacientes atendidos pelos programas de monitoramento dos níveis de carga viral circulante e contagem de Linfócitos T CD4⁺/T CD8⁺;
- Avaliar se há diferença na taxa de RT entre pacientes recente e cronicamente infectados por HIV-1;
- Caracterizar os subtipos do HIV-1 nas regiões estudadas, no contexto da diversidade genética de isolados brasileiros;
- Analisar as características sociodemográficas e epidemiológicas dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ABBAS A.K., *Imunologia Celular e Molecular*. Canadá: Elsevier 2012

LOS ALAMOS. Los Alamos HIV Sequence Database 2013.

BARRE-SINOUSI, F., *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v.220, n.4599, May 20, p.868-71. 1983.

BRASIL. Boletim epidemiológico: Versão Preliminar. Ano IX - nº 01. Brasília 2012.

CARVALHO, B. C., *et al.* Moderate Prevalence of Transmitted Drug Resistance and Interiorization of HIV Type 1 Subtype C in the Inland North State of Tocantins, Brazil. **AIDS Res Hum Retroviruses**, Apr 27. 2011.

CDC. Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, v.30, n.33, Aug 28, p.409-10. 1981a.

CDC. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, v.30, n.25, Jul 3, p.305-8. 1981b.

CDC. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, v.30, n.21, Jun 5, p.250-2. 1981c.

CDC. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, v.31, n.37, Sep 24, p.507-8, 513-4. 1982.

Clavel, F., D. Guetard, *et al.* Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. **Science**, v.233, n.4761, Jul 18, p.343-6. 1986.

CULLEN, B. R. Mechanism of action of regulatory proteins encoded by complex retroviruses. **Microbiol Rev**, v.56, n.3, Sep, p.375-94. 1992.

DE CLERCQ, E. Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infections. **Clin Microbiol Rev**, v.8, n.2, Apr, p.200-39. 1995.

DE CLERCQ, E. New anti-HIV agents and targets. **Med Res Rev**, v.22, n.6, Nov, p.531-65. 2002.

DE CLERCQ, E. Emerging anti-HIV drugs. **Expert Opin Emerg Drugs**, v.10, n.2, May, p.241-73. 2005.

FERREIRA, A. S., *et al.* Moderate prevalence of transmitted drug resistance and high HIV-1 genetic diversity in patients from Mato Grosso State, Central Western Brazil. **J Med Virol**, v.83, n.8, Aug, p.1301-7. 2011.

GASPARETO, K.V., *et al.* Genetic diversity and primary resistance among HIV-1-positive patients from Maringá, Paraná, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.54, n.4, p.207-213. 2012.

- GRAF, T., *et al.* HIV-1 genetic diversity and drug resistance among treatment naive patients from Southern Brazil: An association of HIV-1 subtypes with exposure categories. **J Clin Virol**, v.51, n.3, Jul, p.186-91. 2011.
- GREENE, W. C. Regulation of HIV-1 gene expression. **Annu Rev Immunol**, v.8, p.453-75. 1990.
- HASELTINE, W. A. Molecular biology of the human immunodeficiency virus type 1. **FASEB J**, v.5, n.10, Jul, p.2349-60. 1991.
- HEMELAAR, J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. **Trends Mol Med**, v.18, n.3, Mar, p.182-92. 2012.
- HEMELAAR, J. Implications of HIV diversity for the HIV-1 pandemic. **J Infect**, v.66, n.5, May, p.391-400. 2013.
- HEMELAAR, J., E. Gouws, *et al.* Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. **AIDS**, v.25, n.5, Mar 13, p.679-89. 2011.
- HO, D. D., A. U. Neumann, *et al.* Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. **Nature**, v.373, n.6510, Jan 12, p.123-6. 1995.
- INOCENCIO, L. A., *et al.* Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: a survey of individuals recently diagnosed with HIV. **J Int AIDS Soc**, v.12, n.1, p.20. 2009.
- IORDANSKIY, S., *et al.* Intracytoplasmic maturation of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcription complexes determines their capacity to integrate into chromatin. **Retrovirology**, v.3, p.4. 2006.
- JEANG, K. T., *et al.* Regulation of HIV expression: mechanisms of action of Tat and Rev. **AIDS**, v.5 Suppl 2, p.S3-14. 1991.
- KARN, J. The molecular biology of HIV latency: breaking and restoring the Tat-dependent transcriptional circuit. **Curr Opin HIV AIDS**, v.6, n.1, Jan, p.4-11. 2011.
- KORBER. Human retroviruses and AIDS. A compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences. **Los Alamos National Laboratory, Los Alamos**_1999.
- MELLORS, J. W. L., B.A.; SCHINAZI, R.F. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase and protease associated with drug resistance. **Int. Antivir. News**, v.3, p.8-12. 1995.
- MITSUYA, H., *et al.* 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.82, n.20, Oct, p.7096-100. 1985.
- NDUNG'U, T. E R. A. WEISS. On HIV diversity. **AIDS**, v.26, n.10, Jun 19, p.1255-60. 2012.
- NEKHAI, S. E K. T. JEANG. Transcriptional and post-transcriptional regulation of HIV-1 gene expression: role of cellular factors for Tat and Rev. **Future Microbiol**, v.1, n.4, Dec, p.417-26. 2006.

NORKIN, L. C. The Retroviruses: Lentiviruses, Human Immunodeficiency Virus, and AIDS. In: Asm (Ed.). *Virology: Molecular biology and pathogenesis*. Washington, 2010. The Retroviruses: Lentiviruses, Human Immunodeficiency Virus, and AIDS

NORKIN, L. C. The retroviruses: the RNA Tumor Viroses. In: Asm (Ed.). *Virology: Molecular Biology and Pathogenesis*. Washington, 2010. The retroviruses: the RNA Tumor Viroses

PEETERS, M., *et al.* Characterization of a highly replicative intergroup M/O human immunodeficiency virus type 1 recombinant isolated from a Cameroonian patient. **J Virol**, v.73, n.9, Sep, p.7368-75. 1999.

POPOVIC, M., *et al.* Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. **Science**, v.224, n.4648, May 4, p.497-500. 1984.

ROBERTS, J. D., *et al.* The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. **Science**, v.242, n.4882, Nov 25, p.1171-3. 1988.

ROUSSEAU, C. M., *et al.* Extensive intrasubtype recombination in South African human immunodeficiency virus type 1 subtype C infections. **J Virol**, v.81, n.9, May, p.4492-500. 2007.

SANTOS, A. F., *et al.* Primary HIV-1 drug resistance in the C-terminal domains of viral reverse transcriptase among drug-naive patients from Southern Brazil. **J Clin Virol**, Oct 3. 2011.

SPRINZ, E., *et al.* Primary antiretroviral drug resistance among HIV type 1-infected individuals in Brazil. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v.25, n.9, Sep, p.861-7. 2009.

TAIWO, B. Understanding transmitted HIV resistance through the experience in the USA. **Int J Infect Dis**, v.13, n.5, Sep, p.552-9. 2009.

TEBIT, D. M. E. J. ARTS. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. **Lancet Infect Dis**, v.11, n.1, Jan, p.45-56. 2011.

UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. Unaid. Geneva 2012.

YERLY, S., *et al.* Drug resistance in newly HIV diagnosed individuals: transmission rate, clusters and persistence. **Antiviral Therapy**. 13(Suppl 3):A167 2008.

CAPÍTULO II

**Artigo: “PREVALÊNCIA DE RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS
TRANSMITIDA ENTRE INDIVÍDUOS RECENTE E CRONICAMENTE INFECTADOS
POR HIV-1 NAS REGIÕES NOROESTE E NORTE DO PARANÁ”**

**“PREVALÊNCIA DE RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS TRANSMITIDA
ENTRE INDIVÍDUOS RECENTE E CRONICAMENTE INFECTADOS POR HIV-1 NAS
REGIÕES NOROESTE E NORTE DO PARANÁ”**

Larissa D. Bahls¹, Pedro H. Canezim², Edna M. V. Reiche⁴, Elaine R. D. de Almeida⁴, Helena K. Morimoto⁴, José C. C. Fernandes⁵, José R. C. Dias⁶, Vera A. F. Meneguetti⁶, Luis T. Ueda⁷,
Dennis A. Bertolini³

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde; ²Graduação em Biomedicina;
³Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, Universidade Estadual de Maringá; Maringá,
PR; ⁴Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Estadual de
Londrina, Londrina, PR; ⁵Laboratório de AIDS e Imunologia Molecular, Instituto Oswaldo Cruz,
Rio de Janeiro, RJ; ⁶Serviço de Atendimento Especializado em DST/aids (SAE) de Maringá,
Secretaria de Saúde de Maringá, PR; ⁷Serviço de Atendimento Especializado em DST/aids (SAE)
de Londrina, Secretaria de Saúde de Londrina, PR.

Endereço para correspondência: Universidade Estadual de Maringá. Departamento de
Análises Clínicas e Biomedicina (DAB) – Av. Colombo 5790 CEP 87020-900, Maringá, Paraná,
Brasil

RESUMO

Apesar dos avanços na terapêutica, a ocorrência de vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) resistente aos antirretrovirais é um grande obstáculo ao sucesso do tratamento. O objetivo deste estudo foi caracterizar a diversidade genética e determinar a prevalência de resistência transmitida do HIV-1, nas Regiões Norte e Noroeste do Estado do Paraná. Para tanto, foram selecionados 260 pacientes portadores do HIV-1, virgens de terapia antirretroviral, divididos em dois grupos: um constituído de indivíduos recentemente infectados (n= 39) e o outro de indivíduos com infecção crônica (n= 221). Cento e setenta amostras foram avaliadas quanto ao subtipo do HIV-1 e a presença de mutações associadas à resistência aos antirretrovirais, sendo 19 do grupo Recente e 151 do grupo Crônico. Das 170 amostras genotipadas, 53,5% foram do subtipo B, 27,6% do subtipo C, 5,8% do subtipo F1 e 12,9% formas recombinantes. A prevalência global de resistência transmitida encontrada neste estudo foi de 5,9%, sendo 10,5% para o grupo Recente e 5,3% para o grupo crônico. Não houve diferença estatisticamente significativa de prevalência de resistência transmitida entre os grupos Recente e Crônico. A prevalência de mutações de resistência encontrada neste estudo foi moderada, sendo sugestiva a necessidade da realização de testes de genotipagem antes da instituição da terapia antirretroviral no Estado do Paraná.

Palavras-chave: HIV-1, Antirretrovirais, Genotipagem, Subtipos, Mutação.

Introdução

Anualmente, cerca de 11.500 indivíduos morrem em decorrência de complicações da aids no Brasil. A prevalência global da infecção pelo HIV é de 0,8%, estima-se que 35,3 milhões de indivíduos conviviam com o HIV, das quais 1,5 milhões residem na América do Sul, sendo o Brasil responsável por cerca de 1/3 deste número.¹ Entre o início da epidemia no ano de 1980 e junho de 2012, foram registrados 656.701 novos casos de AIDS no Brasil, o que corresponde a uma prevalência de 0,4%.² Nos últimos anos, têm-se verificado um aumento na taxa de prevalência nos países sul-americanos, em grande parte devido à disponibilidade de terapia antirretroviral (TARV).¹ Com o amplo e crescente acesso aos antirretrovirais (ARV) no Brasil, a seleção de cepas virais resistentes a estas drogas tem aumentado. Desta forma, a transmissão de variantes resistentes tem ganhado atenção por ser um crescente problema mundial.³ Indivíduos infectados por estes vírus podem ter opções terapêuticas limitadas, apesar de nunca ter recebido medicamentos ARVs.^{4,5}

Diferentes estudos encontraram altas taxas de prevalência de resistência transmitida entre indivíduos com soroconversão recente, variando de 8,3% a 26%.⁶⁻¹¹ Embora em países desenvolvidos esta taxa seja bem definida, no Brasil os estudos a respeito são escassos e divergentes. Inocêncio e colaboradores relataram, em 2009, um nível intermediário (8,1%) de resistência transmitida em seis grandes cidades brasileiras, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Porto Alegre, Brasília e Belém, confirmando a necessidade de mais estudos a respeito para melhor definir os fatores de risco associados à transmissão de HIV resistente. Em locais cuja prevalência é maior ou igual a 1%, testes de detecção de resistência antes da introdução da TARV são considerados custo-efetivos, pois impedem que os pacientes façam uso de ARVs, que podem causar diversos efeitos colaterais, além de evitar gastos públicos com medicamentos que sabidamente não teriam efeito.¹² Os estudos realizados não consideraram se o paciente é recente ou cronicamente infectado pelo HIV-1, uma vez que, após aproximadamente, dois anos de infecção, pode ocorrer reversão das mutações.¹³

Neste sentido, este estudo propõe investigar a diversidade genética do HIV-1 por meio da prevalência dos diferentes subtipos do vírus e determinar a frequência de resistência transmitida em pacientes recente e cronicamente infectados pelo HIV-1 e virgens de TARV, nas regiões Norte e Noroeste do Estado do Paraná.

Materiais e Métodos

População de estudo

Trata-se de um estudo transversal, com amostragem consecutiva. Foram incluídos no estudo indivíduos maiores de 18 anos, assistidos no Serviço de Atendimento Especializado em DST/aids (SAE) dos municípios de Maringá e Londrina, Paraná, com sorologia positiva confirmada para HIV-1 e virgens de tratamento, no período de fevereiro de 2010 a janeiro de 2013. Indivíduos coinfectados pelos vírus das hepatites B e C, bem como aqueles com história prévia de uso de ARV foram excluídos do estudo.

Os indivíduos foram alocados em dois grupos, Recente e Crônico, dependendo do tempo de infecção. A infecção foi considerada recente quando a primeira sorologia positiva datava em menos de um ano da data da coleta para o presente estudo, associada a uma contagem de células T CD4⁺ superior a 400 células/mm³.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá, Paraná (Parecer nº 5642/2012). Um termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes do estudo.

Processamento da amostra, resistência e análise filogenética

Foram coletadas amostras de sangue periférico com anticoagulante EDTA de todos os pacientes no início de sua participação no estudo, que foram utilizadas para determinar parâmetros virais e imunológicos, como contagem de células T CD4⁺, quantificação da carga viral e genotipagem do HIV-1.

A contagem de células T CD4⁺ foi realizada pela metodologia de citometria de fluxo (BD Trucount™ Tubes) usando o aparelho FACSCalibur (Becton-Dickinson, New Jersey, USA) e os resultados foram expressos em células/mm³. A carga viral foi determinada utilizando metodologia de *branched* DNA (VERSANT® HIV-1 RNA 3.0 ASSAY) com analisador System 340 bDNA Analyser (Bayer HealthCare, New York, USA). Os resultados foram expressos na escala logarítmica na base de 10.

Para genotipagem do HIV-1 foi realizada extração do RNA viral plasmático usando o kit de extração QIAmp® Viral RNA Mini Kit (QIAGEN, Courtaboeuf, France), seguida da reação de retrotranscrição para obtenção do cDNA. Os genes da protease (PR) e da transcriptase reversa (RT) foram amplificados e os produtos da reação em cadeia da polimerase (PCR) purificados foram sequenciados com o Kit ABI Prism® BigDye™ Terminator version 3.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA), conforme instruções do fabricante, utilizando o sequenciador ABI 3500XL (Applied Biosystems, Foster City, CA).

A análise da qualidade das sequências obtidas, bem como sua edição, foi realizada no programa SeqMan Lasergene DNASTar v7.0.¹⁴ Os subtipos foram inicialmente determinados utilizando o Rega HIV Subtyping Tool v. 2.0 (disponível em <http://www.bioafrica.net/subtypetool/html/subtypinghiv.html>) e então confirmados com base na árvore filogenética produzida no programa MEGA 5.0.¹⁵ Para construção da árvore foram utilizadas sequências de referência obtidas do Los Alamos HIV Database (www.hiv.lanl.gov). A análise filogenética foi feita pelo algoritmo de *neighbor-joining* usando o modelo de substituição de nucleotídeos de Tamura-Nei, com 1000 replicatas. Os perfis de recombinação foram confirmados por análise *bootscanning* feita pelo *Recombinant Identification Program* v. 3.0 - RIP 3.0 (disponível em <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/RIP/RIP.html>).

Para determinar a susceptibilidade do HIV-1 frente a diferentes ARV, as sequências obtidas foram submetidas ao programa de análise de sequências *HIV Drug Resistance Database* (disponível em: <http://sierra2.stanford.edu/sierra/servlet/JSierra?action=sequenceInput>) da Universidade de Stanford, EUA. Resistência transmitida foi definida pela presença de, pelo menos, uma mutação maior listada no *Surveillance Drug Resistance Mutation* (SDRM-2009).¹⁶ Para tanto, foi utilizado o programa *Calibrated Population Resistance Tool* (CPR) v. 6.0 *beta* (disponível em: <http://cpr.stanford.edu/cpr.cgi>). A susceptibilidade dos vírus aos ARV foi determinada usando o algoritmo *National Agency for AIDS Research* (ANRS) v.22, setembro de 2012 (disponível em <http://www.hivfrenchresistance.org/index.html>).

Análise Estatística

A prevalência de resistência transmitida foi calculada levando em consideração o número de indivíduos em cada grupo. Variáveis categóricas foram comparadas usando o teste de

Exato de Fisher e ANOVA quando aplicável. A comparação de variáveis quantitativas foi realizada pelo Teste de Mann-Whitney. Toda a análise estatística foi realizada no programa GraphPad Prism v. 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA), com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Resultados

Caracterização da população de estudo

Um total de 281 voluntários concordou em colaborar com o estudo, dos quais 91 foram atendidos no SAE de Maringá e 190 no SAE de Londrina. Dez indivíduos foram excluídos do estudo por motivo de coinfeção e/ou uso prévio de ARVs e outros onze foram excluídos por falta de dados que permitissem a classificação da infecção como recente ou crônica. Dos 260 participantes restantes, 39 (15%) foram classificados como recentemente infectados e 221 (85%) como portadores crônicos. Dados demográficos e epidemiológicos, como sexo, idade e forma de transmissão, estão representados na Tabela 1.

A idade dos pacientes cronicamente infectados (mediana= 38 anos; variação interquartil= 30 - 45 anos) foi estatisticamente significante ($p < 0,05$) em relação a dos indivíduos recentemente infectados (mediana= 31 anos; variação interquartil= 25 - 41 anos). Não houve diferença estatística entre os grupos para as variáveis sexo e idade.

Os níveis de carga viral encontrados entre os indivíduos do grupo Crônico (mediana= $4,61 \log_{10}$; variação interquartil= $3,79 - 5,05 \log_{10}$) foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$) daqueles encontrados nos indivíduos cuja infecção foi considerada recente (mediana= $3,88 \log_{10}$; variação interquartil= $3,54 - 4,37 \log_{10}$). Em relação à contagem de células T CD4⁺, a média encontrada no grupo Recente (mediana= 583 células/mm³; variação interquartil= 502 - 807 células/mm³) foi estatisticamente significante ($p < 0,05$) comparada ao grupo Crônico (mediana= 317 células/mm³; variação interquartil= 95 - 503 células/mm³).

Alguns indivíduos (90/260, 34,6%) não tiveram suas amostras amplificadas e sequenciadas. Desta forma, 170 amostras foram avaliadas quanto ao subtipo e a presença de mutações de resistência aos ARV, sendo 19 (11,2%) do grupo Recente e 151 (88,8%) do grupo Crônico.

Subtipos do HIV-1

A maioria das amostras analisadas neste estudo foi do subtipo B (91/170, 53,5%), seguido do subtipo C (47/170, 27,6%), do F (10/170, 5,8%) e formas recombinantes (22/170, 12,9%) (Tabela 2). Uma amostra (0,6%) apresentou um genoma recombinante BCH o qual será objeto de posterior análise para confirmar a ocorrência deste recombinante na epidemia de aids no Brasil.

Mutações de resistência

Mutações de resistência transmitida (MRT) foram encontradas em 5,9% (10/170) das amostras analisadas. A prevalência no grupo recentemente infectado foi 10,5% (2/19), enquanto no grupo crônico foi de 5,3% (8/151), não havendo diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (Tabela 3).

Mutações associadas com resistência aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs) foram observadas com maior frequência, seguidas pelas mutações associadas com resistência aos inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs). Apenas um participante do estudo apresentou MRT associada à resistência aos inibidores da protease (IPs), sendo as mutações I54V e V82A (Tabela 4). Um paciente recentemente infectado apresentou duas MRT para os ITRNs (D67N, T215S). Não foi detectada nenhuma sequência com mutações para resistência aos ITRNs e ITRNNs ou para resistência de classe tripla.

Discussão

A transmissão de cepas do HIV-1 resistentes tem importantes implicações no sucesso da TARV, uma vez que restringe as opções terapêuticas e aumenta a possibilidade de falência da terapia; por esta razão, tem sido alvo da atenção de pesquisadores ao redor do mundo. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo de prevalência de resistência transmitida desenvolvido no Estado do Paraná que leva em consideração o tempo de infecção pelo HIV-1, discriminando os pacientes recentemente infectados daqueles que já possuem a infecção estabelecida há mais

tempo. A prevalência global de resistência transmitida encontrada neste trabalho foi de 5,9% (10/170), com uma prevalência de 10,5% entre indivíduos com infecção recente, maior do que a encontrada nos indivíduos cronicamente infectados (5,3%). Em relação aos subtipos do HIV-1, o subtipo B foi o mais frequentemente encontrado (53,5%), seguido do subtipo C (27,6%), formas recombinantes (13,3%). O subtipo F apresentou a menor frequência na população estudada (5,8%).

O crescente acesso à TARV tem causado um aumento significativo das taxas de MRT nos últimos anos.¹⁷ A prevalência de MRT encontrada nos diferentes estudos varia de 3,3% a 24,5% conforme a região e a população estudada.¹⁸⁻²⁴ Sax e colaboradores¹² descrevem que, em locais cuja prevalência de resistência transmitida é maior ou igual a 1%, testes de detecção de resistência antes do início da TARV são considerados custo-efetivos. O Ministério da Saúde do Brasil publicou, recentemente, um documento que recomenda a realização de genotipagem pré-tratamento apenas para pessoas infectadas com um parceiro em uso atual ou prévio de TARV, e também para gestantes. Entretanto, afirma que não existem evidências publicadas que justifiquem a implantação rotineira de genotipagem pré-tratamento no Brasil.²⁵ Embora em países desenvolvidos a taxa de prevalência de resistência transmitida seja bem definida, no Brasil os estudos a respeito são escassos e divergentes.

O presente estudo encontrou prevalência de MRT de 5,9% entre indivíduos virgens de tratamento das regiões Norte e Noroeste do Paraná. Este resultado é superior ao encontrado anteriormente por Gaspareto e colaboradores (4,2%) na região Noroeste do Brasil, em 2012. É também maior do que a encontrada por Ferreira e colaboradores (5,4%) no Centro-Oeste do Brasil.²⁶ Entretanto, é menor do que a taxa encontrada por outros estudos nas diferentes regiões do país [Sprinz e col. (7,0%) em 2009, Inocencio e col. (8,3%) em 2009, Carvalho e col. (11,0%) em 2011, Graf e col. (11,0%) em 2011, e Sucupira e col. (36,8%) em 2007].^{8, 26-30}

A discrepância observada entre os resultados relatados nos trabalhos brasileiros a respeito da prevalência de resistência transmitida entre indivíduos virgens de tratamento se deve, principalmente, além de fatores sociais locais, à heterogeneidade no delineamento dos estudos, que se dá na seleção da população alvo (pacientes com infecção aguda, recente ou crônica), metodologia utilizada para avaliar as mutações de resistência e a própria definição de mutações de resistência.¹³

Dentre as MRT (5,9%) detectadas no estudo, a mais frequente foi para os ITRNNs (2,9%), seguida para os ITRNs (2,4%) e para os IPs (0,6%), o que se assemelha à proporção encontrada em outros estudos.^{29, 31} Entretanto, difere dos resultados encontrados por Sprinz e col, em 2009, e Murillo e col, em 2010, que encontraram uma frequência maior de MRTs para os ITRNNs: 4,4% para ITRNNs, 1,3% para ITRNs e 1,0% para IPs; e 5% para ITRNNs, 3% para ITRNs e 0,5% para IPs, respectivamente.^{28, 32} Diferiu, também, de outros trabalhos que encontraram maior frequência de MRTs para ITRNs, depois para ITRNNs e para IPs.^{26, 33}

Apesar da prevalência de resistência transmitida encontrada neste estudo ter sido maior em indivíduos recentemente infectados do que naqueles com infecção estabelecida, não houve diferença estatisticamente significativa. Este resultado difere do encontrado por Murillo e col., em 2010, no qual a prevalência entre indivíduos com infecção recente (21,0%) foi estatisticamente maior do que em indivíduos crônicos (5,0%).³² Provavelmente, o presente estudo não alcançou significância estatística devido ao pequeno número de pacientes considerados recentemente infectados.

A MRT K103N foi a mais frequentemente encontrada neste trabalho e já foi descrita em outros estudos realizados nas diferentes regiões do Brasil.^{26, 29, 31, 33} A presença desta mutação é associada a altos níveis de resistência aos ITRNN Efavirens e Nevirapina, que fazem parte do esquema recomendado para terapia inicial nas infecções pelo HIV-1. As outras mutações para ITRNN encontradas, K101E, também descrita por Pilotto e colaboradores,³³ e G190E, estão associadas à resistência ao Efavirens e à Nevirapina. Quanto às mutações que conferem resistência aos ITRN encontradas, T215S, D67N, D67G e K70R, todas são relacionadas à resistência à zidovudina, que faz parte do esquema terapêutico inicial utilizado no Brasil e foram observadas em outros estudos brasileiros.^{29, 31, 33} Já as mutações I54V e V82A, descritas neste trabalho conferem resistência aos IPs: Indinavir, Nelfinavir e Lopinavir/Ritonavir, sendo que o medicamento Lopinavir/Ritonavir é o IP de primeira escolha no Brasil.

O estudo da epidemiologia molecular e da diversidade genética do HIV-1 é de grande importância para melhor entender a epidemia pelo HIV-1 no Brasil. A frequência dos subtipos do HIV-1 varia conforme a região geográfica estudada.^{34, 35} O perfil epidemiológico dos diferentes subtipos do HIV-1 no país mostra uma clara predominância do subtipo B correspondendo a cerca de 75% do total de indivíduos infectados.^{30, 36-38} Os subtipos F e C do HIV-1 estão presentes em frequências que variam de uma região a outra do país.^{30, 36, 38} Os subtipos D e A foram também

identificados em casos isolados no Rio de Janeiro, ainda sem conhecimento de sua representatividade epidemiológica.^{39, 40} As frequências encontradas para os diferentes subtipos neste estudo estão de acordo com aquelas encontradas em outros trabalhos na região Sul do Brasil.^{41, 42}

Esta pesquisa possui algumas limitações. A inclusão de um baixo número de pacientes recentemente infectados se explica pela grande quantidade de diagnóstico tardio que ocorre de modo geral na população, já que a infecção por HIV-1 possui um período assintomático, durante o qual a procura pelos serviços de saúde é menor. Houve perda de 34,6% das amostras obtidas, isto porque sua carga viral era indetectável no dia da coleta, ou a amplificação foi impedida por interferentes, ou ainda por degradação do RNA viral durante o transporte de amostra. Em relação à forma de classificação dos grupos, não foi utilizada técnica laboratorial para determinar se a infecção era recente ou crônica, entretanto, os parâmetros imunológicos e virais relacionados com o curso da infecção, como células T CD4⁺ e carga viral, dos participantes foram estatisticamente significantes entre os grupos, sendo a contagem de células T CD4⁺ maior no grupo Recente e a carga viral maior para o grupo Crônico, confirmando que os critérios utilizados foram eficazes.

Concluindo, a moderada prevalência de MRT encontrada neste estudo evidencia a necessidade da realização de testes de genotipagem pré-tratamento a fim de otimizar a prescrição da TARV, prevenindo a falha terapêutica decorrente de uma mutação pré-existente. Faltam ainda estudos prospectivos que permitam avaliar a real eficácia da terapia antirretroviral combinada para o tratamento de infecções com os diferentes subtipos do HIV-1 no Brasil. De fato, o conhecimento dos perfis de resistência e resistência cruzada dos diferentes subtipos do HIV-1 será fundamental para a condução de eventuais opções terapêuticas, principalmente no Brasil, que atualmente disponibiliza terapias antirretrovirais controladas à quase 90% dos indivíduos infectados.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os funcionários dos SAE de Maringá e de Londrina, Paraná, pelo auxílio durante as coletas de amostras e de dados epidemiológicos. Também, à equipe de trabalho do Setor de Imunologia Clínica do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Londrina e do Laboratório de Virologia Clínica da Universidade Estadual de Maringá, pelo

processamento e análise das amostras. Agradecemos ainda ao Laboratório de Aids e Imunologia Molecular da FIOCRUZ pelo apoio técnico. E também à CAPES, pela bolsa de pós-graduação e à Fundação Araucária pelo apoio financeiro.

Referências

1. ONU: Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. (UNAIDS, ed.), Geneva, 2012.
2. Brasil: Boletim epidemiológico: Versão Preliminar. Ano IX - nº 01. Brasília, 2012.
3. Wensing AM and Boucher CA: Worldwide transmission of drug-resistant HIV. *AIDS Rev* 2003;5:140-155.
4. Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC, *et al.*: Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS* 2003;17:1063-1069.
5. Taiwo B, *et al.*: Understanding transmitted HIV resistance through the experience in the USA. *Int J Infect Dis* 2009;13:552-559.
6. Avila-Rios S, Mejia-Villatoro CR, Garcia-Morales C, *et al.*: Prevalence and patterns of HIV transmitted drug resistance in Guatemala. *Rev Panam Salud Publica* 2011;30:641-648.
7. Gomez-Cano M, Rubio A, Puig T, *et al.*: Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues in antiretroviral-naive and antiretroviral-experienced HIV-infected patients in Spain. *AIDS* 1998;12:1015-1020.
8. Inocencio LA, Pereira AA, Sucupira MC, *et al.*: Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: a survey of individuals recently diagnosed with HIV. *J Int AIDS Soc* 2009;12:20.
9. Jain V, Liegler T, Vittinghoff E, *et al.*: Transmitted drug resistance in persons with acute/early HIV-1 in San Francisco, 2002-2009. *PLoS One* 2010;5:e15510.
10. Skoura L, Metallidis S, Pilalas D, *et al.*: High rates of transmitted drug resistance among newly-diagnosed antiretroviral naive HIV patients in Northern Greece, data from 2009-2011. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E169-172.
11. Sungkanuparph S, Oyomopito R, Sirivichayakul S, *et al.*: HIV-1 drug resistance mutations among antiretroviral-naive HIV-1-infected patients in Asia: results from the TREAT Asia Studies to Evaluate Resistance-Monitoring Study. *Clin Infect Dis* 2010;52:1053-1057.
12. Sax PE, Islam R, Walensky RP, *et al.*: Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1316-1323.
13. Yerly S, Junier T, Boffi E, *et al.*: Drug resistance in newly HIV diagnosed individuals: transmission rate, clusters and persistence. In: *Antiviral Therapy*, 2008.
14. Swindell SR and Plasterer TN: SEQMAN. Contig assembly. *Methods Mol Biol* 1997;70:75-89.

15. Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M and Kumar S: MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol Biol Evol* 2011;28:2731-2739.
16. Gifford RJ, Liu TF, Rhee SY, *et al.*: The calibrated population resistance tool: standardized genotypic estimation of transmitted HIV-1 drug resistance. *Bioinformatics* 2009;25:1197-1198.
17. Shet A, Berry L, Mohri H, *et al.*: Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:439-446.
18. Paraskevis D, Magiorkinis E, Katsoulidou A, *et al.*: Prevalence of resistance-associated mutations in newly diagnosed HIV-1 patients in Greece. *Virus Res* 2005;112:115-122.
19. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, *et al.*: Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005;192:958-966.
20. Lama JR, Sanchez J, Suarez L, *et al.*: Linking HIV and antiretroviral drug resistance surveillance in Peru: a model for a third-generation HIV sentinel surveillance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:501-505.
21. Booth CL and Geretti AM: Prevalence and determinants of transmitted antiretroviral drug resistance in HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1047-1056.
22. Palma AC, Araujo F, Duque V, Borges F, Paixao MT and Camacho R: Molecular epidemiology and prevalence of drug resistance-associated mutations in newly diagnosed HIV-1 patients in Portugal. *Infect Genet Evol* 2007;7:391-398.
23. Smith D, Moini N, Pesano R, *et al.*: Clinical utility of HIV standard genotyping among antiretroviral-naïve individuals with unknown duration of infection. *Clin Infect Dis* 2007;44:456-458.
24. Vercauteren J, Derdelinckx I, Sasse A, *et al.*: Prevalence and epidemiology of HIV type 1 drug resistance among newly diagnosed therapy-naïve patients in Belgium from 2003 to 2006. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:355-362.
25. BRASIL: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para adultos vivendo com HIV/aids. Brasília, 2013.
26. Ferreira AS, Cardoso LP and Stefani MM: Moderate prevalence of transmitted drug resistance and high HIV-1 genetic diversity in patients from Mato Grosso State, Central Western Brazil. *J Med Virol* 2011;83:1301-1307.
27. Sucupira MC, Caseiro MM, Alves K, *et al.*: High levels of primary antiretroviral resistance genotypic mutations and B/F recombinants in Santos, Brazil. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21:116-128.
28. Sprinz E, Netto EM, Patelli M, *et al.*: Primary antiretroviral drug resistance among HIV type 1-infected individuals in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:861-867.

29. Carvalho BC, Cardoso LP, Damasceno S and de Araujo Stefani MM: Moderate Prevalence of Transmitted Drug Resistance and Interiorization of HIV Type 1 Subtype C in the Inland North State of Tocantins, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011.
30. Graf T, Passaes CP, Ferreira LG, *et al.*: HIV-1 genetic diversity and drug resistance among treatment naive patients from Southern Brazil: An association of HIV-1 subtypes with exposure categories. *J Clin Virol* 2011;51:186-191.
31. de Medeiros RM, Junqueira DM, Matte MC, Barcellos NT, Chies JA and Matos Almeida SE: Co-circulation HIV-1 subtypes B, C, and CRF31_BC in a drug-naive population from Southernmost Brazil: analysis of primary resistance mutations. *J Med Virol* 2011;83:1682-1688.
32. Murillo W, *et al.*: Transmitted drug resistance and type of infection in newly diagnosed HIV-1 individuals in Honduras. *Journal of Clinical Virology* 2010;49:239-244.
33. Pilotto JH, Grinsztejn B, Veloso VG, *et al.*: Moderate prevalence of transmitted drug resistance mutations among antiretroviral-naive HIV-infected pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29:681-686.
34. Morgado MG, Guimaraes ML and Galvao-Castro B: HIV-1 polymorphism: a challenge for vaccine development - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:143-150.
35. Soares MA, De Oliveira T, Brindeiro RM, *et al.*: A specific subtype C of human immunodeficiency virus type 1 circulates in Brazil. *AIDS* 2003;17:11-21.
36. Stefani MM, Pereira GA, Lins JA, *et al.*: Molecular screening shows extensive HIV-1 genetic diversity in Central West Brazil. *J Clin Virol* 2007;39:205-209.
37. Almeida FJ *et al.*: Diversidade e prevalência das mutações de resistência genotípica aos antirretrovirais entre crianças infectadas pelo HIV-1. *J. Pediatr.* 2009;85.
38. Silva MMG *et al.*: HIV subtype, epidemiological and mutational correlations in patients from Paraná, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2010;14:495-501.
39. Caride E *et al.*: Drug-resistant reverse transcriptase genotyping e phenotyping of B and non-B subtypes (F and A) of human immunodeficiency virus type I found in Zrazilian patients failing HAART. *ScienceDirect* 2000;275:107-115.
40. Couto-Fernandez JC *et al.*: Phylogenetic analysis of brazilian HIV type 1 subtype D strains: tracing the origin of this subtype in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22:207-211.
41. Gaspareto KV *et al.*: Genetic diversity and primary resistance among HIV-1-positive patients from Maringá, Paraná, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 2012;54:207-213.
42. Guimaraes ML, dos Santos Moreira A, Loureiro R, Galvao-Castro B and Morgado MG: High frequency of recombinant genomes in HIV type 1 samples from Brazilian southeastern and southern regions. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18:1261-1269.

Tabela 1

Características epidemiológicas de indivíduos recente e cronicamente infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e virgens de tratamento atendidos nas 15^a e 17^a Regionais de Saúde do Estado do Paraná, 2/2010 a 1/2013

Características Socioepidemiológicas	HIV-1 Grupo Recente n= 39	HIV-1 Grupo Crônico n= 221	valor de p^*
Sexo n (%)			
Feminino	11 (28,2)	92 (41,6)	> 0,05 ^a
Masculino	28 (71,8)	129 (58,4)	
Faixa etária n (%)			
13-19 anos	1 (2,6)	2 (0,9)	> 0,05 ^b
20-24 anos	6 (15,4)	20 (9,0)	
25-29 anos	10 (25,6)	31 (14,0)	
30-34 anos	7 (17,9)	36 (16,3)	
35-39 anos	3 (7,7)	36 (16,3)	
40-49 anos	8 (20,5)	60 (27,2)	
50-59 anos	3 (7,7)	23 (10,4)	
> 60 anos	1 (2,6)	13 (5,9)	
Forma de transmissão n (%)			
Sexual	36 (92,3)	208 (94,1)	> 0,05 ^b
UDI	1 (2,6)	8 (3,6)	
Indeterminada	2 (5,1)	5 (2,3)	

UDI, Usuários de drogas injetáveis

^a Teste Exato de Fisher, com intervalo de confiança de 95%.

^b Teste ANOVA, com intervalo de confiança de 95%.

Tabela 2

Frequência de subtipos do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) obtida entre indivíduos recente e cronicamente infectados atendidos nas 15^a e 17^a Regionais de Saúde do Estado do Paraná, 2/2010 a 1/2013

Subtipo	HIV-1 Grupo Recente n (%)	HIV-1 Grupo Crônico n (%)	População total n (%)
B	11 (57,9)	80 (53,0)	91 (53,5)
C	6 (31,6)	41 (27,2)	47 (27,6)
F	0 (0,0)	10 (6,6)	10 (5,8)
BF	-	15 (9,9)	15 (8,8)
BC	1 (5,3)	1 (0,7)	2 (1,2)
BD	1 (5,3)	-	1 (0,6)
BCF1	-	2 (1,3)	2 (1,2)
BDF1	-	1 (0,7)	1 (0,6)
BCH	-	1 (0,7)	1 (0,6)
Total	19 (100,0)	151 (100,0)	170 (100,0)

Tabela 3

Prevalência de resistência aos antirretrovirais transmitida em indivíduos recente e cronicamente infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) atendidos na 15^a e 17^a Regionais de Saúde do Estado do Paraná, 2/2010 a 1/2013

	HIV-1 Grupo Recente n=19 (%)	HIV-1 Grupo Crônico n= 151 (%)	População de estudo n=170 (%)	valor de <i>p</i> *
Mutações nas regiões PR e RT	2 (10,5)	8 (5,3)	10 (5,9)	>0,05
Região PR com mutação PI	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,6)	-
Região RT com mutação NRTI	1 (5,3)	3 (2,0)	4 (2,4)	>0,05
Região RT com mutação NNRTI	1 (5,3)	4 (2,7)	5 (2,9)	>0,05

PR, : protease; RT: , transcriptase reversa; PI:, inibidores da protease; NRTI:, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; NNRTI:, inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos. * Teste Mann-Whitney, com intervalo de confiança de 95%.

Tabela 4

Mutações de resistência aos antirretrovirais de acordo com subtipo do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e tempo de infecção nos grupos de pacientes atendidos nas 15^a e 17^a Regionais de Saúde do Estado do Paraná, 2/2010 a 1/2013

Identificação Amostra	Grupo	Subtipo HIV-1	Mutações NRTI	Mutações NNRTI	Mutações PI	Resistência
L19	Crônico	B	-	K101E	-	EFV, NVP, ETR, RPV
L39	Crônico	C	-	K103N	-	EFV, NVP
L97	Crônico	B	T215S	-	-	ZDV, d4T
L99	Recente	B	D67N, T215S	-	-	ZDV, d4T, ABC
L150	Crônico	B	D67G	-	-	-
L156	Crônico	B	K70R	-	-	DDI, ZDV, d4T
L168	Crônico	C	-	G190E	-	EFV, NVP
M6	Crônico	C	-	K103N	-	EFV, NVP
M18	Recente	B	-	K103N	-	EFV, NVP
M19	Crônico	B	-	-	I54V, V82A	IDV, NFV, LPV/r

PR, protease; RT, transcriptase reversa; PI, inibidores da protease; NRTI, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos; NNRTI, inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos. EFV, efavirenz; NVP, nevirapina; ETR, etravirina; RPV, rilpivirina; ZDV, zidovudina; d4T, estavudina; ABC, abacavir; DDI, didanosina; IDV, indinavir; NFV, nelfinavir; LPV/r, lopinavir/ritonavir.

CAPÍTULO III

1. CONCLUSÕES

- A maioria dos participantes deste estudo foi do sexo masculino, em ambos os grupos. Indivíduos com infecção recente pelo HIV-1 eram mais novos do que aqueles com infecção crônica. A forma de transmissão com maior frequência nos dois grupos foi a sexual.
- Quanto à diversidade genética do HIV-1, o subtipo mais frequente foi o B, seguido do C e F; além disso, foram descritas diferentes formas recombinantes. Não houve diferença na distribuição dos subtipos entre os grupos Recente e Crônico.
- A prevalência de resistência transmitida encontrada na população estudada foi de 5,9%, o que evidencia a necessidade da realização de testes de genotipagem pré-tratamento a fim de otimizar a prescrição da TARV, prevenindo a falha terapêutica decorrente de mutação viral pré-existente.
- Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos Recente e Crônico em relação à prevalência de resistência transmitida, embora a prevalência encontrada no grupo Recente (10,5%) foi maior do que a do grupo Crônico (5,3%).

2. PERSPECTIVAS FUTURAS

A resistência aos ARV é uma importante causa de falência do tratamento em infecções pelo HIV. Neste âmbito, a transmissão de vírus resistente tem recebido a atenção de pesquisadores em todo o mundo por ter importantes implicações para o sucesso da TARV, já que pode restringir as opções terapêuticas e aumentar o risco de falência da terapia. Os perfis de resistência transmitida e de resistência adquirida durante o tratamento deverão ser levados em consideração sempre que uma estratégia terapêutica, a longo termo, for adotada. Esta estratégia permite assegurar um amplo efeito terapêutico com máxima duração, garantindo também a possibilidade de eventuais opções medicamentosas disponíveis no futuro. Apesar de ser um problema crescente, os trabalhos que avaliam a resistência transmitida no Brasil são ainda escassos e divergentes, o que aponta para a necessidade de mais estudos que evidenciem o benefício da implantação rotineira de genotipagem do HIV-1 pré-tratamento. Assim, o conhecimento dos perfis de resistência e resistência cruzada dos diferentes subtipos do HIV-1 será fundamental para a condução de eventuais opções terapêuticas, principalmente no Brasil, que atualmente disponibiliza à quase 90% dos indivíduos infectados, TARV controlada.