

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Fatores de risco para falha virológica primária em pacientes com HIV e genotipagem pré-TARV: um estudo de coorte retrospectivo**

ANA LÚCIA DIDONET MORO

Porto Alegre

2018

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Fatores de risco para falha virológica primária em pacientes com HIV e genotipagem pré-TARV: um estudo de coorte retrospectivo**

Autora: Ana Lúcia Didonet Moro

Orientadora: Profa. Dra. Maria Helena Rigatto

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2018

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Moro, Ana Lucia Didonet

Fatores de risco para falha virológica primária em pacientes com HIV e genotipagem pré-TARV: um estudo de coorte retrospectivo / Ana Lucia Didonet Moro. -- 2018.

78 f.

Orientadora: Maria Helena Rigatto.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. HIV. 2. Fatores de risco para falha virológica primária à terapia antirretroviral. 3. Genotipagem do HIV pré-terapia antirretroviral. 4. Mutações de resistência transmitida às drogas. I. Rigatto, Maria Helena, orient. II. Título.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Diego Falci (PPGCM - UFRGS)

Prof. Dr. Dimas Alexandre Kliemann (Universidade Federal de Ciências da Saúde de  
Porto Alegre - UFCSPA)

Prof. Dr. Jonas Saute (PPGCM – UFRGS)

Dra. Patricia Fisch (Hospital Nossa Senhora da Conceição - HNSC)

*Ao Cazuzza e Caio Fernando Abreu*

## **Agradecimentos**

À minha irmã, Ana Laura Didonet Moro, por todo o apoio, amizade e companheirismo.

Ao meu pai, Paulo Moro, e à minha mãe, Fátima Moro, pelos bons exemplos de persistência e luta.

Ao meu querido Jayant Rajan, por todo o carinho e pelo suporte na revisão do artigo.

Ao Dr. Lucio Cardon, pelo valioso cuidado despendido.

Ao Serviço de Infectologia do Hospital São Lucas da PUCRS, especialmente ao Dr. Fabiano Ramos, pelo acolhimento, aprendizado e exemplo profissional.

À secretária do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Angelina, que gentilmente me ajudou durante todo o processo de busca dos prontuários.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela oportunidade de qualificação.

Aos pacientes, minha maior motivação para a realização deste projeto.

E, por fim, à minha orientadora, Profa. Dra. Maria Helena Rigatto, pela grande parceria, aprendizado e convivência iniciados no período da residência e intensificados ao longo dos anos. Agradeço sua incansável paciência, incentivo e por ser luz no meu caminho.

## RESUMO

**Base Teórica:** Porto Alegre é a capital brasileira com as maiores taxas de incidência e mortalidade por HIV/AIDS. A resposta adequada à TARV é pré-requisito para o controle desta epidemia. A avaliação dos fatores clínicos, laboratoriais e sociais que podem interferir no tratamento e seu impacto na falha virológica primária é fundamental para a compreensão deste cenário.

**Objetivo:** avaliar os fatores de risco para a falha virológica primária em pacientes infectados pelo HIV e com genotipagem pré-TARV.

**Métodos:** Foram analisadas, nesta coorte retrospectiva, as genotipagens pré-TARV coletadas entre 2013 e 2017 e revisados os prontuários de pacientes em dois hospitais escola de Porto Alegre. Os critérios de inclusão foram: idade  $\geq 18$  anos, coleta de genotipagem pré-TARV, prescrição e uso de TARV após a coleta da genotipagem. Foram excluídos os pacientes sem coleta de carga viral plasmática do HIV-1 em até 12 meses após o início da TARV. O impacto das mutações de resistência transmitidas às drogas e variáveis como dados demográficos, características relacionadas à infecção, modo de exposição ao HIV, abuso de álcool ou drogas e coinfeções também foram analisados. Variáveis com valor  $P \leq 0,2$  nas análises bivariadas foram incluídas em um modelo de regressão de Cox e mantidas se valor  $P \leq 0,05$ .

**Resultados:** Cento e noventa e dois pacientes foram incluídos nas análises. Destes, 74 (38,5%) apresentaram falha virológica (FV) primária. Mutações de resistência primária às drogas foram encontradas em 13,5% dos indivíduos e não foram associadas à FV. O subtipo C do HIV-1 foi o mais prevalente, mas não no subgrupo

de homens que fazem sexo com homens (HSH), onde prevaleceu o subtipo B. Os fatores de risco para a FV primária na análise univariada foram idade mais jovem ( $P = 0,02$ ), menor nível educacional ( $P = 0,03$ ), abuso de álcool ( $P < 0,01$ ) e abuso de drogas ( $P < 0,01$ ). No Modelo de Regressão de Cox, idade (Hazard Ratio ajustada, HRa, 0,96, intervalo de confiança de 95%, IC95% 0,93-0,99,  $P = 0,01$ ), abuso de drogas (HRa 3,10, IC95% 1,19-8,07,  $P = 0,02$ ) e escolaridade (HRa 0,52, IC95% 0,29-0,93,  $P = 0,03$ ) permaneceram como fatores de risco independentes para a FV.

**Conclusão:** As características sociodemográficas tiveram o maior impacto na falha virológica primária. Embora mutações de resistência primária às drogas tenham sido detectadas em uma taxa moderada de pacientes e possam ser consideradas uma ameaça potencial ao controle virológico, elas não representaram um fator de risco significativo para a FV neste estudo.

**Palavras-chave:** HIV, falha virológica primária, TARV, genotipagem.



## ABSTRACT

**Background:** Porto Alegre is a Brazilian capital with the highest rates of HIV/AIDS incidence and mortality. The proper response to ART is a prerequisite for the control of this epidemic. The evaluation of clinical, laboratorial and social factors that may interfere in the treatment and its impact on the primary virological failure is crucial to the understanding of this scenario.

**Objective:** to evaluate risk factors for primary virological failure in HIV patients who collected pre-ART HIV-1 genotyping.

**Methods:** A retrospective cohort was performed to analyze HIV-1 genotyping from naïve patients which were collected between 2013 to 2017 and to review their medical records from two teaching hospitals in Porto Alegre. The inclusion criteria were: age  $\geq 18$  years, pre-ART HIV-1 genotyping, ART prescription and its use after such assay has been collected. Patients who did not have HIV-1 plasma viral load collected within 12 months after ART prescription were excluded. The impact of transmitted drug resistance (TDR) mutations and other variables, such as demographic data, features related to HIV infection, exposure to HIV, alcohol/drugs abuse and co-infections were analyzed. Variables with a P value  $\leq 0.2$  in the bivariate analyses were included in a forward stepwise model in Cox regression analysis. Variables with P  $\leq 0.05$  were considered statistically significant and remained in the final model. All tests were two-tailed and P values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** One hundred and ninety-two patients were included for analyses. Of these, 74 (38.5%) had VF in the first year. TDR mutations were found in 26 (13.5%) and it was not associated to VF. HIV-1 subtype C was the most prevalent in the cohort, but

not in MSM subgroup, whom was subtype B. Risk factors for VF in univariate analysis were younger age ( $P=0.02$ ), lower levels of education ( $P=0.03$ ), alcohol abuse ( $P<0.01$ ) and drugs abuse ( $P<0.01$ ). In the final Cox Regression Model, age (adjusted Hazard Ratio, HRa, 0.96, 95% confidence interval, 95%CI 0.93-0.99,  $P = 0.01$ ), drug abuse (HRa 3.10, 95%CI 1.19-8.07,  $P = 0.02$ ) and educational levels (HRa 0.52, 95%CI 0.29-0.93,  $P = 0.03$ ) remained as independent factors for VF.

**Conclusion:** Social and demographic characteristics presented the greatest impact on primary virological failure. Although TDR mutations were detected in a moderate rate of patients and can be considered a potential threat to virological control, they did not represent a significant risk factor for VF in this study.

**Key words:** HIV, primary virological failure, resistance, ART, genotyping.

## LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- Figura 1:** Fluxograma da estratégia de busca para localização e seleção das informações da pesquisa.....21
- Figura 2:** Marco conceitual da falha terapêutica primária.....42

## LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA

- Tabela 1:** Principais estudos que avaliaram a prevalência de mutações de resistência primária no Brasil.....34
- Tabela 2:** Fatores de risco para falha virológica primária.....39

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

- Table 1:** Patients characteristics and risk factors for virological failure.....66
- Table 2:** Transmitted drug resistance mutations among HIV-1 subtypes.....68

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABV	Abacavir
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
APV	Amprenavir
ART	Antiretroviral therapy
ARV	AIDS related virus
ATV	Atazanavir
AZT	Azidotimidina (zidovudina)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CV	Carga viral
DDI	Didanosina
DLV	Delavirdina
DNA	Deoxyribonucleic acid
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
D4T	Estavudina
EFV	Efavirenz
Env	Envelope
ETR	Etravirina
EUA	Estados Unidos da América
FPV	Fosamprenavir
FV	Falha virológica

gp	Glicoproteína
gap	Group-specific antigen
HBV	Vírus da Hepatite B
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HNSC	Hospital Nossa Senhora da Conceição
HPV	Papilomavírus Humano
HSH	Homens que fazem sexo com homens
HTLV	Human T Lymphotropic Virus
IDV	Indinavir
Ig	Imunoglobulina
ITRNN	Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos
ITRN	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo
IP	Inibidores da Protease
JC	John Cunningham
LAV	Lymphadenopathy-associated virus
LPV	Lopinavir
LT	Linfócitos T
MHC	Major histocompatibility complex
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
NAAT	Nucleic acid amplification test

NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Percentil
Pol	Polymerase
PAC	Pneumonia adquirida na comunidade
PCR	Polymerase chain reaction
PVAH	Pessoas vivendo com HIV e AIDS
RAL	Raltegravir
RIT ou r	Ritonavir
RPV	Rilpivirina
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
SK	Sarcoma de Kaposi
SQV	Saquinavir
TAM	Thymidine analogue mutations
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculose
TDF	Tenofovir
TDR	Transmitted drug resistance
TDRM	Transmitted drug resistance mutations
TPV	Tipranavir
TR	Transcriptase reversa
T20	Enfuvertida

UDI

Usuário de drogas injetáveis

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	18
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações .....	20
2.2. HIV .....	22
2.2.1. Cronologia da identificação viral e da AIDS .....	22
2.2.2. Origem do HIV .....	24
2.2.3. Classificação filogenética do HIV-1 .....	25
2.2.4. Patogênese do HIV .....	26
2.2.5. Diagnóstico do HIV em adultos .....	27
2.2.6. Epidemiologia do HIV.....	28
2.3. HIV/AIDS e doenças oportunistas .....	29
2.4. Terapia antirretroviral .....	30
2.4.1. Inibidores de entrada .....	31
2.4.2. Inibidores de fusão .....	31
2.4.3. Inibidores de CCR5 e CXCR4 .....	32
2.4.4. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos .....	
2.4.5. Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos..	



.....	33
2.4.6. Inibidores da integrase .....	33
2.4.7. Inibidores da protease .....	33
2.5. Mutações de resistência primária ou transmitidas às drogas .....	34
2.6. Classificação das mutações de resistência às drogas.....	36
2.6.1. Mutações relacionadas aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos .....	36
2.6.2. Mutações relacionadas aos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos .....	36
2.6.3. Mutações relacionadas aos inibidores da protease .....	37
2.7. Avaliação das mutações de resistência às drogas .....	37
2.8. Falha virológica primária .....	38
2.8.1. Fatores de risco para falha virológica primária .....	38
2.9. Adesão à terapia antirretroviral .....	40
3. MARCO CONCEITUAL .....	42
4. JUSTIFICATIVA .....	43
5. OBJETIVOS .....	44
5.1. Objetivo primário .....	44
5.2. Objetivos secundários .....	44

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	45
7. ARTIGO .....	56
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	72
9. PERSPECTIVAS FUTURAS .....	73
10. ANEXOS .....	74
Anexo I .....	74
Anexo II .....	75

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente, existem 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil, há 830 mil pessoas vivendo com HIV, das quais 20,7% estão concentradas na região sul. Porto Alegre tem uma incidência de 65,9 casos/100 mil habitantes - mais do que o dobro da incidência do estado do Rio Grande do Sul e 3,6 vezes maior do que a taxa nacional. O maior coeficiente de mortalidade entre as capitais brasileiras também é observado na capital gaúcha (22,4 óbitos/100 mil habitantes) - 76,7% superior ao coeficiente nacional.

Inúmeros fatores podem contribuir para a falha virológica primária em pacientes com HIV, como a baixa adesão ao tratamento, TARV com potência virológica insuficiente e mutações de resistência viral transmitida. No Brasil, a genotipagem pré-TARV está indicada apenas para pessoas infectadas por parceiro em uso de TARV (atual ou progresso) ou em gestantes infectadas pelo HIV. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos do Brasil, embora existam alguns resultados favoráveis à adoção da genotipagem pré-TARV, seu impacto no controle da falha virológica primária não está bem estabelecido. Tal protocolo também ressalta que a prevalência de resistência primária ou transmitida às drogas apresenta significativas diferenças regionais e, portanto, a definição do custo-efetividade desta estratégia deve ser avaliada em cada contexto epidemiológico. Nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa, o teste de genotipagem para a identificação das mutações de resistência primária às drogas é recomendado para todos os indivíduos infectados pelo HIV. Paradoxalmente, em locais com as maiores taxas de incidência de HIV, como

países da África e da América do Sul, os dados de prevalência de resistência transmitida não são avaliados sistematicamente e desconhece-se o seu real impacto.

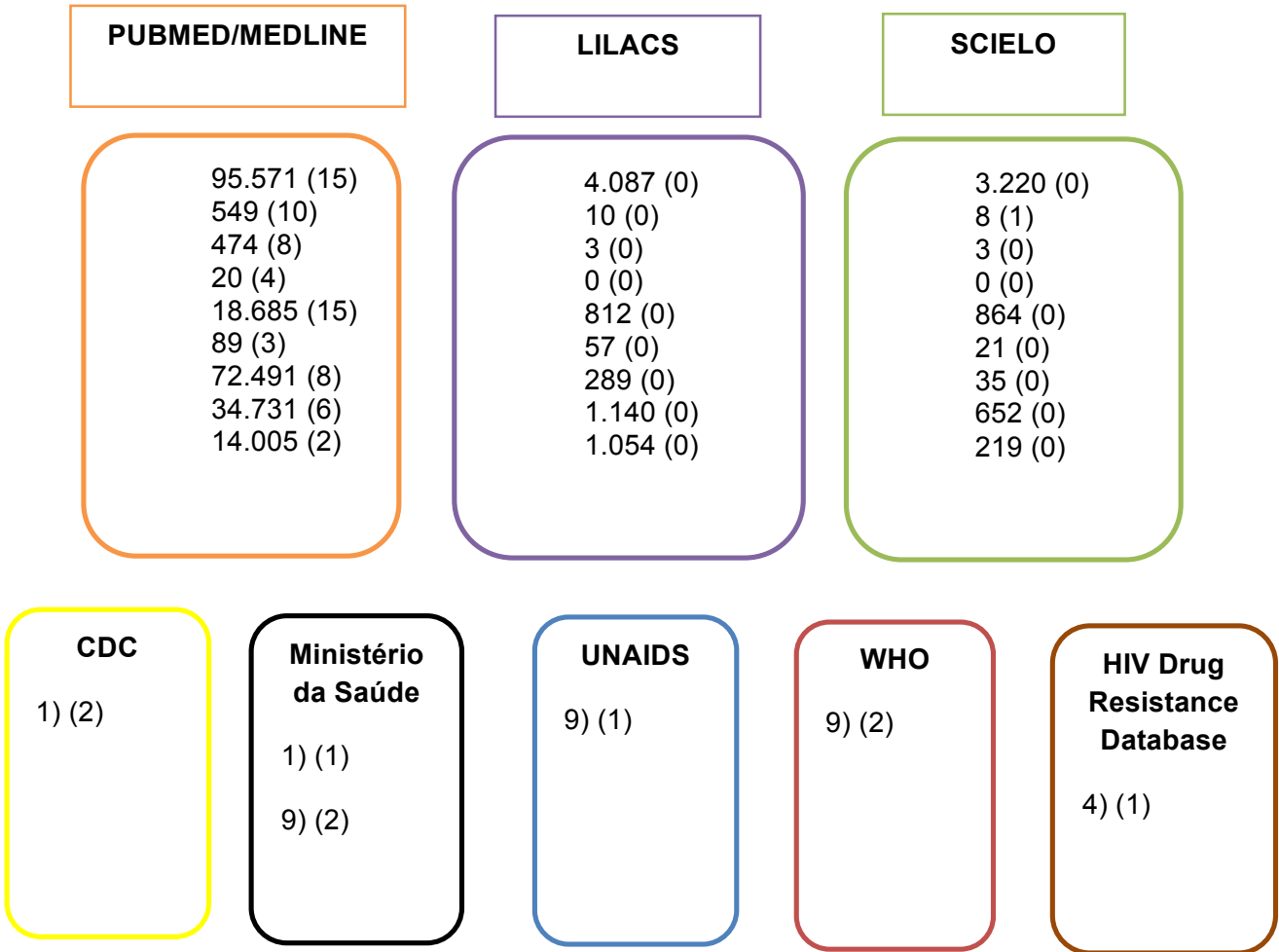
O esclarecimento dos fatores de risco para a falha virológica primária e da prevalência de mutações transmitidas às drogas é fundamental para a tomada de decisões em relação à escolha da TARV inicial e de medidas preventivas, especialmente em locais como Porto Alegre, onde há uma alta incidência de infecção pelo HIV. Portanto, este estudo propõe-se a avaliar os fatores de risco para a falha virológica primária à TARV e estimar a taxa de resistência transmitida às drogas.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura aborda os aspectos relacionados à infecção pelo HIV – cronologia da identificação viral, origem, classificação filogenética, patogênese, diagnóstico, epidemiologia, terapia antirretroviral, caracterização e avaliação das mutações de resistência transmitida às drogas, fatores de risco para a falha virológica primária e estratégias para a adesão ao tratamento. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO e PubMed/MEDLINE, no período de 1982 a 2018. Foram realizadas buscas através das combinações de termos “HIV-1”, “HIV-1 pathogenesis”, “HIV-1 epidemiology”, “HIV-1 diagnosis”, “HIV-1 transmitted drug resistance mutations”, “HIV-1 virological failure”, “HIV-1 pretreatment genotyping”, “HIV-1 antiretroviral adhesion”, além da pesquisa em *sites* para busca de dados epidemiológicos do HIV, como: Ministério da Saúde ([www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br)), UNAIDS ([www.unaids.org](http://www.unaids.org)), WHO (<http://www.who.int/hiv/en/>), CDC (<http://www.cdc.gov/hiv/>) e HIV Drug Resistance Database (<https://hivdb.stanford.edu/>) apresentadas na Figura 1.

- 1) HIV-1
- 2) HIV-1 transmitted drug resistance mutations
- 3) HIV-1 virological failure
- 4) HIV-1 genotyping
- 5) HIV-1 antiretroviral
- 6) HIV-1 antiretroviral adhesion
- 7) HIV-1 pathogenesis
- 8) HIV-1 diagnosis
- 9) HIV-1 epidemiology



**Figura 1.** Fluxograma da estratégia de busca para localização e seleção das informações da pesquisa.

## 2.2 HIV

O Vírus da Imunodeficiência Humana, em inglês denominado *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), é o agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA); do inglês, AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*). O HIV pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Lentivirus*, classificado em dois tipos, HIV-1 e HIV-2 [1].

Os modos de transmissão do HIV-1 e do HIV-2 são os mesmos: contato sexual (anal ou vaginal), compartilhamento de agulhas e seringas, acidente punctório, transmissão perinatal, aleitamento materno, transfusões sanguíneas ou transplantes de órgãos/tecidos [2]. No entanto, o HIV-2 tem uma infectividade menor que o HIV-1 e apresenta progressão mais lenta para a AIDS [3].

Apesar do tamanho modesto do seu genoma (menos de 10 kb), o HIV-1 dispõe de vários mecanismos para evitar o controle imunológico [4].

### 2.2.1 Cronologia da identificação viral e da AIDS

O reconhecimento da síndrome da imunodeficiência adquirida ocorreu em 1981, a partir de um relatório do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (em inglês, *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) que descreveu a ocorrência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e candidíase mucosa em cinco homens que faziam sexo com homens (HSH) em três hospitais diferentes em Los Angeles, Califórnia, no período de outubro de 1980 a maio de 1981 [5]. Em 1982, evidências epidemiológicas também divulgadas pelo CDC sugeriram que a AIDS era uma nova doença infecciosa, e a ocorrência súbita e focal de sarcoma de Kaposi (SK) entre HSH motivou o CDC a empreender uma força tarefa de vigilância

epidemiológica a fim de investigar as relações entre estilo de vida, meio ambiente e resposta imune dos hospedeiros [6].

Em fevereiro de 1983, Gallo propôs que a aids era causada por um retrovírus, presumivelmente uma variante do vírus linfotrópico da célula T humana I, em inglês denominado *human T lymphotropic virus I* (HTLV I) ou HTLV II [7]; e, em maio deste mesmo ano, Barré-Sinoussi, Montagnier *et al.* relataram o isolamento de um vírus linfadenotrópico, em inglês designado *lymphadenopathy-associated virus* (LAV), diferente do HTLV I e do HTLV-II, em culturas de linfócitos T derivados de um paciente com a síndrome da linfadenopatia, além da identificação de uma proteína associada ao vírus (p25) e da detecção de anticorpos contra esta proteína [8].

Contemporaneamente, a identificação do vírus LAV-like em cinco indivíduos com linfadenopatia, três destes com AIDS (um HSH, um hemofílico e um haitiano) e a afinidade seletiva do LAV pelos linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+) foi descrita por Montagnier em setembro de 1983 [9].

Em maio de 1984, Gallo e seu grupo detectaram o antígeno viral gp41 ; e, em novembro deste mesmo ano, Kitchen, Allan, Essex *et al.* identificaram a glicoproteína viral gp120 [5]. Ainda em 1984, um terceiro grupo, Levy *et al.*, isolou um vírus estrutural e antigenicamente relacionado ao LAV de pacientes provenientes de São Francisco, Califórnia, Estados Unidos da América (EUA), e o denominaram ARV (*AIDS Related Virus*) [10].

A sequência de nucleotídeos do genoma do vírus da AIDS foi reconhecida em janeiro de 1985 no Instituto Pasteur, no Genentech, Inc. e no Chiron, revelando a similaridade dos isolados [5]. Nesta mesma época, o grupo francês batizou o vírus



isolado de LAV [8], enquanto o grupo americano, liderado por Robert Gallo, chamou o vírus causador da AIDS de HTLV-III [11], e o grupo de São Francisco, liderado por Levy, o denominou ARV [10]. Finalmente, em maio de 1986, um comitê taxonômico internacional decidiu o nome oficial: HIV [12].

Após a descoberta do HIV, as pesquisas avançaram em relação aos testes diagnósticos e a patogênese viral. A aprovação, em 1987, do uso da zidovudina ou azidotimidina (AZT), como primeiro medicamento eficaz contra o HIV, causou grande entusiasmo [13]. Contudo, o HIV rapidamente desenvolveu resistência ao AZT e o otimismo inicial em relação à terapia deu lugar a uma realidade preocupante, à medida que a pandemia da AIDS continuava a crescer nos EUA e em vários outros lugares do mundo [13].

### 2.2.2 Origem do HIV

O HIV é uma zoonose que teve origem na África Ocidental [14]. Logo após o reconhecimento do HIV como agente etiológico da AIDS, o primeiro lentivírus símio, o Vírus da Imunodeficiência Símia (*Simian Immunodeficiency Viruses* – SIV), foi isolado, em 1984, de macacos rhesus cativos (*Macaca mulatta*) com sintomas clínicos semelhantes aos da AIDS [15]. Uma vez que o SIV causava uma doença em macacos rhesus com notáveis semelhanças com a AIDS humana, suspeitou-se de uma origem simiesca do HIV [16]. Apesar da complexa história evolutiva dos SIV, cada espécie de primata não humano é, em geral, infectada por um SIV espécie-específico; os mais próximos do HIV-1 são o SIVcpz (de chimpanzés) e o SIVgor (de gorilas) [15]. O SIV de mangabeis fuliginosos estão relacionados ao HIV-2 [14]. Estas observações sugerem que estas espécies de primatas não humanos estão na origem do HIV-1 e do HIV-2, respectivamente [15].

### 2.2.3 Classificação filogenética do HIV-1

O HIV-1 caracteriza-se por uma ampla heterogeneidade genética, decorrente da sua incapacidade de correção da enzima transcriptase reversa (TR), rápido *turnover*, pressões imunes seletivas e eventos de recombinação durante a replicação viral [17]. Tendo em vista tal heterogeneidade, as variantes do HIV-1 são classificadas em três grandes grupos filogenéticos: grupo M (*main*), grupo O (*outlier*) e grupo N (não-M/não-O) [18,19]. O Grupo M, responsável pela maioria das infecções pelo HIV-1, é organizado em 10 subtipos filogenéticos (A a K). Dentro de cada subtipo, é possível identificar grupos de isolados virais geneticamente relacionados, denominados sub-subtipos, que parecem estar mais filogeneticamente relacionados entre si do que com outros subtipos, que é o caso dos subtipos A e F, onde há a subclassificação em A1, A2 e F1, F2 [19]. Os subtipos B e D estão intimamente relacionados entre si, e o subtipo D é considerado a variante africana do subtipo B, porém, sua designação original como subtipo B foi mantida pela presença massiva em publicações científicas [20]. Formas recombinantes entre os subtipos, podem ter tido origem em indivíduos infectados por dois ou mais subtipos virais [18].

A classificação dos subtipos do HIV-1 originalmente baseou-se em regiões subgenômicas de genes individuais; no entanto, com o aperfeiçoamento dos métodos de sequenciamento, as classificações filogenéticas do HIV-1 baseiam-se, atualmente, em sequências nucleotídicas derivadas de múltiplas regiões subgenômicas – gag (*group-specific antigen*), pol (*polymerase*) e env (*envelope*) [18].

#### 2.2.4 Patogênese do HIV

A transmissão do HIV-1 através das membranas mucosas estabelece-se mediante a ligação do vírus aos LT-CD4+ (principal alvo do HIV-1), interação com as células dendríticas e resistência ao interferon- $\alpha$ , seguida por um rápido aumento da replicação viral e indução de citocinas e quimiocinas inflamatórias [21].

A etapa inicial do processo de entrada viral é a ligação da glicoproteína viral externa, gp120, ao receptor CD4+ [4]. Após a ligação do CD4+ ao gp120, este último sofre alterações conformacionais que permitem a interação subsequente com os co-receptores CCR5 ou CXCR4 na superfície da célula, desencadeando o processo de entrada viral nas células hospedeiras [4]. No transcurso da fusão, ocorre a liberação do núcleo viral no citoplasma da célula. Tal processo ocorre através das moléculas do envelope do HIV-1 - gp120 e a proteína transmembrana (gp41) [22]. O núcleo, então, se desfaz, e o genoma viral é transcrito reversamente em DNA pela própria enzima transcriptase reversa do vírus [4]. O genoma viral insere-se no DNA cromossômico do hospedeiro através da integrase, que transforma irreversivelmente a célula num potencial produtor de vírus [23].

A clivagem da poliproteína *Gag-Pol* pela protease viral resulta na formação de vírions infecciosos maduros, e a subsequente saída do vírus da célula se dá através da transformação de endossomas em corpos multivesiculares [24]. Uma vez que as moléculas citoplasmáticas da célula produtora e os componentes da camada lipídica da superfície celular são incorporados na nova partícula viral, os vírions apresentam as características das células em que foram produzidos, e o fenótipo viral é determinado nas moléculas hospedeiras [24].

Concomitantemente, os linfócitos T CD8+ (LT-CD8+) reconhecem e destroem

as células infectadas através de um processo ligado ao complexo maior de histocompatibilidade I ou MHC-I (do inglês, *major histocompatibility complex*); porém, a alta taxa de mutação do HIV-1 faz com o vírus evite o reconhecimento dos LT-CD8+ mediante a redução da expressão do MHC-I na superfície das células infectadas. Com isso, há uma alteração na função dos LT-CD8+ e a consecutiva incapacidade de combate à infecção viral [25]. Com a destruição das células T-CD4+, a patogênese viral resulta na disfunção imunológica do hospedeiro [25].

#### 2.2.5 Diagnóstico do HIV em adultos

Imunoensaios enzimáticos de quarta geração detectam simultaneamente o antígeno p24 e anticorpos IgG e IgM para o HIV-1/2 [26]. Com a capacidade de identificar o p24 cinco a sete dias após o aparecimento do ácido nucléico, estes testes conseguem reduzir o tempo de diagnóstico em até duas semanas após a infecção [27]. Imunoensaios de quarta geração podem estabelecer a infecção pelo HIV em mais de 80% dos indivíduos com resultado positivo no teste de amplificação de ácido nucléico (*nucleic acid amplification test* - NAAT) e não reagentes ou indeterminados por outros métodos [26].

Quando os testes de imunoensaio de triagem são reagentes, o Western blot ou a imunofluorescência indireta tradicionalmente têm sido usados como testes confirmatórios por serem mais específicos [28]. O Western Blot testa anticorpos que se ligam a proteínas fixas do HIV, que, quando expostas a um substrato, criam um padrão que pode ser interpretado como positivo, negativo ou indeterminado [28].

A combinação EIA/Western Blot demonstra alta sensibilidade (99,3%-99,7%) e especificidade (99,7%) durante a soroconversão do HIV [26]. No entanto, devido à sua peculiaridade em detectar apenas anticorpos IgG, pode haver resultados falso-

negativos em até três semanas a partir do contágio [26].

Os testes de RNA molecular (*polymerase chain reaction* - PCR) para o HIV-1 são altamente sensíveis na infecção aguda; no entanto, eles podem estar negativos em até 3% a 5% das amostras com infecção já estabelecida [29].

Portanto, na suspeita de infecção aguda muito precoce e com resultado não reagente no imunoensaio, é necessário realizar o teste NAAT do HIV, se disponível, ou solicitar nova coleta de sangue e repetir o algoritmo [30]. Um resultado negativo de NAAT para o HIV e um resultado de imunoensaio de diferenciação de anticorpos não reagente ou indeterminado indica um resultado falso-positivo no imunoensaio inicial [26].

No Brasil, desde 2014, é obrigatória a realização do teste NAAT para o HIV em todas as bancas de sangue coletadas no país [31].

#### 2.2.6 Epidemiologia do HIV

Segundo análises filogenéticas, o HIV saiu da África em direção ao Caribe e, ao longo da década de 1970, chegou aos EUA [32]. O surgimento do subtipo B do grupo M do HIV-1 em HSH norte-americanos foi um marco fundamental na pandemia do HIV/AIDS [33]. Com a globalização e ampliação dos fluxos migratórios, o HIV tornou-se uma epidemia global [33].

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgam a existência atual de 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo [34]. Destas, 25,5 milhões estão cientes do seu diagnóstico, 19,5 milhões estão em tratamento e 16 milhões apresentam carga viral (CV) do HIV indetectável [34]. Pelas estimativas globais por região, existem 25,6 milhões vivendo com HIV na África, 3,3 milhões nas Américas,

3,5 milhões no Sudeste Asiático, 2,4 milhões na Europa, 360 mil no Mediterrâneo Oriental e 1,5 milhão no Pacífico Ocidental [34]. O número de novas infecções por HIV vem apresentando queda ao longo do tempo. No ano de 2000, houve 3,3 milhões de novas infecções; em 2010, 2,2 milhões; e, em 2016, 1,8 milhão [34]. A mortalidade geral por HIV também vem declinando com o passar do tempo. Ocorreram 1,9 milhão de mortes relacionadas ao HIV no ano de 2005, 1,5 milhão em 2000 e 1 milhão em 2016 [34].

No Brasil, atualmente existem 830 mil pessoas vivendo com HIV, das quais 20,7% destas concentram-se na região sul [35]. Porto Alegre, capital do Rio Grande do Sul, tem uma incidência de 65,9 casos/100 mil habitantes, mais do que o dobro da incidência do estado e 3,6 vezes maior do que a taxa nacional [36]. Porto Alegre é também a capital com a maior taxa de detecção de HIV-1 em gestantes, com 20,0 casos/mil nascimentos - 7,7 vezes maior do que a taxa nacional e 2,2 vezes maior que a taxa do Rio Grande do Sul [35]. O maior coeficiente de mortalidade entre as capitais brasileiras também é observado na capital gaúcha (22,4 óbitos/100 mil habitantes), 76,7% superior ao coeficiente nacional [35].

### 2.3 HIV/AIDS e doenças oportunistas

A emergência de doenças oportunistas correlaciona-se diretamente à imunossupressão pelo HIV, ou seja, ao declínio das células T-CD4+.

Dentre as doenças oportunistas identificadas, correlacionadas diretamente ao grau de imunossupressão e tempo de exposição ao HIV, destacam-se a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (pneumocistose), encefalite por *Toxoplasma gondii* (neurotoxoplasmose), meningite criptocócica, histoplasmose disseminada, citomegalovirose, criptosporidiose, microsporidiose, isosporíase, tuberculose (TB)

pulmonar e disseminada, doença disseminada por *Mycobacterium avium* Complex (micobacteriose atípica), candidíase mucocutânea, bartonelose, sarcoma de Kaposi (associado ao herpesvírus humano tipo 8 - HHV-8), câncer de colo uterino (relacionado à infecção pelo papilomavírus humano - HPV), leucoencefalopatia multifocal progressiva (associada à infecção concomitante pelo vírus John Cunningham - JC vírus), meningoencefalite chagásica e doenças respiratórias bacterianas, como sinusite, bronquite, otite e pneumonia, sendo o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus* os agentes etiológicos mais frequentemente relacionados à pneumonia bacteriana adquirida na comunidade (PAC) [37]. A incidência de PAC pneumocócica bacterêmica é maior em indivíduos com HIV em comparação com pessoas não infectadas pelo HIV [37].

A frequência de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* adquiridos na comunidade também é maior em pessoas infectadas pelo HIV [37]. A infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, em inglês denominado *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* - MRSA - deve sempre ser considerada uma etiologia potencial para PAC, já que a colonização nasal por MRSA é mais comum em indivíduos infectados pelo HIV [38].

#### 2.4 Terapia Antirretroviral

O avanço mais significativo no manejo da infecção pelo HIV tem sido o tratamento de pacientes com drogas antirretrovirais, que podem suprimir a replicação viral a níveis indetectáveis [39]. Durante o *clearance* do DNA do HIV exposto à terapia antirretroviral (TARV), as células infectadas inicialmente declinam; porém, 10% destas persistem durante o tratamento [40]. Tal mecanismo está relacionado à genética do reservatório viral, constituído por um pequeno número de

LT-CD4+ de memória e latentes contendo provírus, o que determina o ressurgimento de CV detectável no soro após a interrupção da TARV, mesmo após anos de CV sérica indetectável [40].

A zidovudina foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento do HIV, em 1987 [41]. Entre 1987 e 1995, apesar da aprovação de novas drogas, a monoterapia ou terapia dupla permaneceu como prática padrão, e a combinação de três antirretrovirais estabeleceu-se a partir de 1996[41].

No Brasil, o Ministério da Saúde implementou, em 1996, um programa pioneiro de atenção e apoio a pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), que garante o acesso universal e gratuito à TARV às pessoas infectadas pelo HIV [42].

Com a adesão adequada, a TARV tem o potencial de aumentar drasticamente a expectativa de vida do indivíduo infectado pelo HIV [39], além de reduzir a transmissão viral [43]. Ou seja: a falha virológica precoce está diretamente relacionada a um pior cenário epidemiológico.

#### 2.4.1 Inibidores de entrada

A entrada do HIV-1 na célula requer o uso de várias proteínas hospedeiras para a realização de um conjunto de eventos que levam à fusão da membrana e à liberação do núcleo viral no citoplasma [44]. Os inibidores de entrada do HIV-1 são subdivididos em classes distintas com base na descontinuidade de etapas e alvos distintos do processo, como os inibidores de fusão e os antagonistas de CCR5 e CXCR4[45].

#### 2.4.2 Inibidores de fusão

A ligação do complexo CD4/gp120 a um co-receptor de quimiocina leva a um



rearranjo conformacional na gp120 que permite à gp41 reorientar-se paralelamente às membranas virais e celulares e expor uma região de fusão-peptídeo, que será posteriormente inserida na membrana celular [22]. A mudança associada a esta etapa fornece a energia necessária para a formação do poro de fusão, através do qual o capsídeo viral é liberado na célula alvo [22,45]. A enfuvirtida (T20) é um peptídeo sintético que se liga competitivamente à gp41 e impede o processo de fusão viral [46].

#### 2.4.3 Inibidores de CCR5 e CXCR4

O maraviroc é um antagonista seletivo do CCR5 com potente atividade antiviral contra o HIV-1 com tropismo para o CCR5 [47]. Ele atua na membrana da célula hospedeira inibindo a ligação das quimiocinas CCL3 e CCL4 ao receptor CCR5, impedindo, assim, a sinalização intracelular [47]. Esta ligação evita a interação entre as células hospedeiras que expressam CCR5 (células T e macrófagos) e a gp-120 do HIV-1, impossibilitando a entrada do vírus na célula [48]. Porém, variantes R5 predominam na fase inicial da infecção, já que uma mudança no uso do co-receptor ocorre após a transmissão, fazendo com que o vírus adquira a capacidade de usar tanto R5 quanto X4 durante a progressão da AIDS [49]. Portanto, ainda é necessário que antagonistas do CXCR4 sejam avaliados.

#### 2.4.4 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo:

A transcrição do RNA viral de fita simples em DNA de fita dupla é realizada pela enzima transcriptase reversa [17]. Ao bloquear a ação desta enzima, os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo (ITRN) inibem a replicação do HIV-1 [17]. São exemplos de antirretrovirais pertencentes a esta classe de drogas: AZT, lamivudina (3TC), didanosina (ddl),

abacavir (ABV) e estavudina (d4T), todos ativos intracelularmente em sua forma trifosfato, e o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), que é um análogo de nucleotídeo, ativo como um difosfato [41]. Os ITRN também inibem polimerases de DNA humano, o que explica suas propensões para toxicidade mitocondrial [41].

#### 2.4.5 Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

Os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) atuam principalmente inibindo a transcrição reversa do HIV-1 [49]. São quimicamente distintos dos nucleosídeos e, ao contrário dos ITRN, não requerem atividade metabólica intracelular [50]. Pertencem a esta classe os seguintes antirretrovirais: etravirina (ETR), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), rilpivirina (RPV) e delavirdina (DLV) [50].

#### 2.4.6 Inibidores da integrase

A integrase é uma enzima retroviral essencial para a inserção do DNA viral ao cromossomo da célula hospedeira, e é através do bloqueio desta enzima que atuam os inibidores da integrase (INI) [51]. Os INI disponibilizados atualmente no Brasil são: raltegravir (RAL) e dolutegravir (DTG) [52].

#### 2.4.7 Inibidores da protease

No ciclo de vida do HIV, a protease é um elemento essencial para a maturação viral [53]. Os inibidores de protease (IP) agem através da interdição da atividade da protease do HIV-1 pelo bloqueio do sítio ativo da enzima, interferindo no último estágio da replicação viral e impedindo a formação de novos vírus [53]. Compõem esta classe de drogas: saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RIT), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV), fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV),

tipranavir (TPV) e darunavir (DRV) [54].

## 2.5 Mutações de resistência primária ou transmitida às drogas

As mutações de resistência primária ou transmitida às drogas, em inglês denominadas *transmitted drug resistance mutations* (TDRM), foram inicialmente descritas em 1993 [55]. A existência de TDRM representa um problema de saúde pública, pois impacta diretamente na resposta à TARV de primeira linha [56].

A OMS define os níveis de prevalência de TRDM em baixa (<5%), moderada (5-15%) ou alta (>15%) [57]. A atual prevalência mundial de TDRM varia de 10% a 17% em pacientes com HIV-1 e virgens de tratamento [58]. No Brasil, a frequência de TDRM é intermediária - em torno de 11% [59]; entretanto, a genotipagem pré-TARV não é realizada rotineiramente, podendo tal frequência estar subestimada no país. Os principais estudos que avaliaram a prevalência de mutações de resistência primária ou transmitida no Brasil estão sintetizados na tabela 1.

Tabela 1: Principais estudos que avaliaram a prevalência de mutações de resistência primária no Brasil.

Autor(a)	Ano	N	Principais achados
<b>Arruda MB</b> [42]	2018	1568	Prevalência total de TDRM no Brasil: 9,5%. 9,5% no Nordeste; 11,2%, Sudeste; 6,8%, Região Central; 8,8%, Sul; 10,2%, Norte
<b>Ferreira ACG</b>	2017	43	Prevalência de

[60]				TDRM no Rio de Janeiro: 16,3%
<b>Delatorre E [61]</b>	2016	87		Prevalência de TDRM em mulheres grávidas do Rio de Janeiro: 17,2%
<b>Alencar CS [62]</b>	2013	341		Prevalência total de TDRM em 4 cidades brasileiras (São Paulo, Recife, Belo Horizonte e Rio de Janeiro): 12,2%
<b>Gagliani LH [63]</b>	2011	80		Prevalência de TDRM na cidade de Santos: 31,2%
<b>Inocencio LA [59]</b>	2009	210		Prevalência total de TDRM nas cidades de São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Porto Alegre, Brasília e Belém: 8,1%.
<b>Sprinz E [64]</b>	2009	400		Prevalência total de TDRM em 13 cidades brasileiras: 7%

## 2.6 Classificação das mutações de resistência às drogas

As mutações relacionadas às drogas dividem-se por classes de antirretrovirais - ITRN, ITRNN e IP.

### 2.6.1 Mutações relacionadas aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo

A resistência aos ITRN ocorre quando a enzima TR não é capaz de se ligar ao ITRN [65]. Exemplos incluem vírus com as mutações pontuais K65R, L74V, Q151M e M184V [66], que reduzem a afinidade da TR aos ITRN específicos, com a consequente impossibilidade de incorporação das drogas à cadeia do DNA viral [65]. Outro mecanismo possível é a remoção do ITRN já incorporado ao DNA viral [65]. Mutações associadas aos ITRN podem afetar a atividade da enzima TR, e, em alguns casos, otimizar o "desbloqueio do *primer*" [65]. As mutações associadas a este mecanismo incluem aquelas selecionadas pela zidovudina e estavudina, que são denominadas mutações do análogo da timidina (do inglês, *thymidine analogue mutations* - TAM), que são: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F e K219Q/E [66]. As TAM estão envolvidas na resistência a praticamente todos os ITRN, exceto à lamivudina [66]. Já as mutações M184V/I, selecionadas pela lamivudina e emtricitabina, atrasam o aparecimento das TAM e aumentam a susceptibilidade *in vitro* à zidovudina e à estavudina [65].

### 2.6.2 Mutações relacionadas aos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

Os ITRNN promovem uma alteração estrutural da TR do HIV-1, impedindo a transcrição do RNA viral em DNA [65]. A grande limitação dos ITRNN é a baixa

barreira genética à resistência [65]. Todas as mutações selecionadas após falha do tratamento com ITRNN localizam-se na enzima alvo destas drogas, reduzindo a afinidade de ligação aos inibidores desta enzima; por isso, uma única mutação pode conferir resistência de alto nível a um ou mais ITRNN [65].

A resistência geralmente surge rapidamente quando os ITRNN são administrados como monoterapia ou quando há supressão viral incompleta, sugerindo que a resistência é causada pela seleção de uma população pré-existente de vírus mutantes dentro do hospedeiro [65]. Constituem-se como mutações relevantes a esta classe de drogas: L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/M, E138 A/G/K/Q, Y181C/I/V, Y188L/C/H, G190A/S/E e M230L [66].

### 2.6.3 Mutações relacionadas aos inibidores de protease

A maioria dos IP mimetiza os substratos naturais da protease viral [65]. Os IP ligam-se ao sítio ativo da enzima, impedindo que a protease do HIV-1 separe as duas proteínas precursoras, *Gag* e *GagPol*, resultando na formação de partículas virais imaturas e não infecciosas [65]. Representam mutações relevantes desta classe de drogas: D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, G48V/M, I50L/V, I54V/T/A/L/M, L76V, V82A/T/F/S, I84V, N88S e L90M [66].

### 2.7 Avaliação das mutações de resistência às drogas

Os testes para a avaliação da resistência viral podem ser fenotípicos ou genotípicos. Os testes de fenotipagem avaliam a concentração inibitória mínima necessária para impedir o crescimento do HIV-1 *in vitro* e a consequente susceptibilidade às drogas antirretrovirais, enquanto os testes de genotipagem detectam a presença de mutações específicas do HIV-1 [67].

A fenotipagem é um método de aferição direta da resistência viral [67]. Entretanto, são tecnicamente mais complexos e mais caros, e, portanto, não disponibilizados pelo sistema único de saúde (SUS) do Brasil. Os testes de genotipagem apresentam menor custo e tempo de execução, contudo, apresentam menor sensibilidade [67].

O teste de genotipagem do HIV-1 para a detecção de resistência primária deve, idealmente, ser realizado dentro de dois anos após a infecção, já que a maioria das TDRM são presumivelmente arquivadas após este período devido à propagação do vírus do tipo selvagem [68]. No entanto, estudos de monitoramento sobre a persistência de mutações associadas à resistência em indivíduos virgens de tratamento demonstram que determinadas TDRM são altamente estáveis e podem permanecer detectáveis por muitos anos [69,70]. Assim, o papel do arquivamento mutacional ainda não foi totalmente esclarecido.

## 2.8 Falha virológica primária

Caracteriza-se como falha virológica primária a detecção de CV plasmática do HIV >1000 cópias/ml em pelo menos duas aferições distintas após 6 meses de TARV [71]. Já a falha virológica secundária caracteriza-se CV-HIV indetectável (<200 cópias/ml) após 6 meses do início da TARV e >1000 cópias/ml em qualquer momento do acompanhamento.

Por conseguinte, para o diagnóstico da falha virológica primária ser estabelecido, o indivíduo deve estar em uso de TARV há pelo menos 6 meses [72].

### 2.8.1 Fatores de risco para falha virológica primária

Os principais fatores descritos como preditores de falha virológica à TARV de primeira linha incluem: consumo de álcool e outras drogas ilícitas, má adesão à TARV [73], faixa etária mais jovem, coinfeção com TB, difícil acesso ao centro de tratamento [74,75], sexo masculino, não ter fé ou religião, praticar sexo sem camisinha, insatisfação com o atendimento médico, depressão, farmacodermia, baixas contagens de CD4 e lembretes para o uso de TARV através da TV ou rádio (comparados a telefones celulares) – todos estes associam-se à FV primária independentemente de medidas de adesão [76]. Acompanhamento fora do ambiente hospitalar, TARV inicial contendo DDI [77] e baixa escolaridade também são considerados fatores preditores de falha virológica primária [78]. A tabela 2 sintetiza alguns estudos que avaliaram os fatores de risco para falha virológica primária.

Tabela 2: Fatores de risco para falha virológica primária

Autor(a)	Local/Ano	N	Delineamento	Fatores de risco para FV primária
Kazooba P [73]	Uganda, 2018	316	Coorte prospectiva	Consumo de álcool e má adesão à TARV
Mjugira A [74]	Quênia e Uganda, 2016	1035	Coorte prospectiva	Faixa etária mais jovem
Meriki HD [75]	Camarões, 2014	951	Estudo transversal	Faixa etária mais jovem, coinfeção com TB e difícil acesso ao centro de tratamento previram de forma independente a FV
Marconi VC [76]	Durban, 2013	158 casos e 300 controles	Estudo de caso-controle	Sexo masculino; não ter fé/religião; praticar sexo sem camisinha;



				insatisfação com o atendimento médico; depressão ou farmacodermia; baixas contagens de CD4; lembretes para o uso de TARV através da TV ou rádio (comparados a telefones celulares) foram associados à FV primária independentemente de medidas de adesão
Ma Y [77]	China, 2010	1153	<i>Multi-stage cluster</i>	Acompanhamento fora do ambiente hospitalar e TARV inicial contendo DDI
Tuboi SH [78]	Porto Alegre, 2005	454	Coorte retrospectiva	Baixa escolaridade e má adesão à TARV

## 2.9 Adesão à terapia antirretroviral

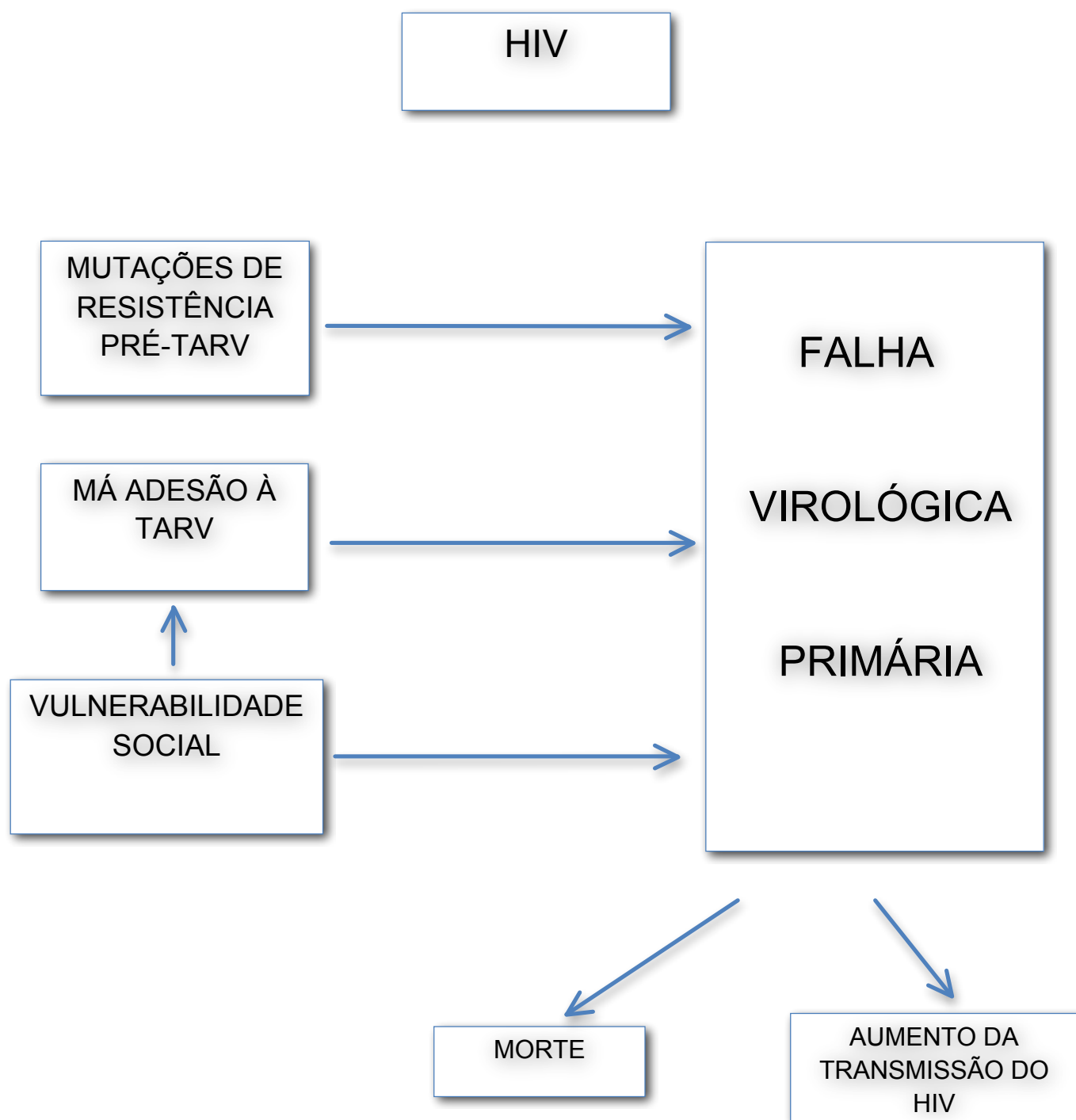
A despeito do aumento exponencial e em larga escala da disponibilidade de TARV para os portadores de HIV, ainda há desafios no que concerne à baixa adesão à TARV, que tem sido associada a falhas terapêutica e virológica, descontrolo da epidemia, progressão da doença e morte [79].

O sucesso terapêutico requer uma adesão sustentada (acima de 95%) ao longo da vida do portador do HIV [80]. Avaliar as necessidades individuais dos pacientes, criar uma boa relação terapêutica e monitorar continuamente a adesão,

seja com o tratamento diretamente observado ou com lembretes em tempo real (através do celular), demonstraram melhorar significativamente a adesão ao tratamento [79,80].

Tais intervenções comportamentais podem melhorar a adesão à TARV, embora o efeito da implantação de tais medidas raramente seja duradouro [81]. Estas análises ressaltam o fato de que relativamente poucas intervenções foram rigorosamente testadas [81].

### 3. MARCO CONCEITUAL



**Figura 2.** Marco conceitual da falha terapêutica primária.

#### **4. JUSTIFICATIVA**

Considerando-se: 1) as altas taxas de prevalência, incidência e mortalidade por HIV/AIDS no município de Porto Alegre; 2) a escassez de estudos clínicos que estimam a prevalência de mutações primárias e analisam os fatores de risco para falha virológica primária em pacientes com HIV/AIDS; 3) o grande número de pessoas que ainda estão em uso de 2 ITRN e 1 ITRNN sem ter realizado genotipagem pré-tratamento; é de suma importância e urgência a elaboração de um estudo focado na avaliação das taxas locais de resistência transmitida às drogas e nos fatores de risco para falha virológica primária à TARV.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo primário**

Avaliar os fatores de risco para falha virológica primária à TARV em pacientes infectados pelo HIV e com genotipagem pré-TARV.

### **5.2 Objetivos secundários**

1. Identificar variáveis relacionadas à falha virológica primária em pacientes infectados pelo HIV.
2. Avaliar as taxas de prevalência de resistência transmitida às drogas através das genotipagens pré-TARV.
3. Avaliar a relação da falha virológica primária à TARV e o número de hospitalizações por infecções oportunistas e mortes no primeiro ano de tratamento.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Seitz R. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemotherapy* 2016;43:203–22. doi:10.1159/000445852.
- [2] Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:1–23. doi:10.1101/cshperspect.a006965.
- [3] Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:780–7. doi:10.1093/cid/ciq248.
- [4] Simon V, Ho D, Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. *Lancet* 2010;368:489–504. doi:10.1016/S0140-6736(06)69157-5.HIV/AIDS.
- [5] Bastian TS, Bookbinder JA. © 1987 Nature Publishing Group. *Nature* 1987.
- [6] Navot D, Laufer N, Kopolovic J, Rabinowitz R, Birkenfeld A, Lewin A, et al. The *New England Journal of Medicine* Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) at UNL on November 12, 2014. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med* 2010;314:806–11. doi:10.1056/NEJM198603273141302.
- [7] Mclane MF, Falk L, Howe CWS, Mullins JI, Francis DP. Proviral DNA of a Retrovirus , Human T-Cell Leukemia Virus , in Two Patients with AIDS n.d.;220.
- [8] Barré-Sinoussi, F Chermann J, Rey F, Nugeyre M, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Rev Invest Clin*

- 2004;56:126–9.
- [9] Infection IV. Clinical Immunology Newsletter. Forum Am Bar Assoc 1988;9:65–8.
- [10] Cantell K. Tested Isolation of Lymphocytopathic Retroviruses from 1984;205:5–7.
- [11] Gallo et al 1984. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV -III) from pateints with AIDS and Pre-AIDS. Science (80) 1984;224:500–3. doi:10.1126/science.6200936.
- [12] Ferreira WF, Pinto AS, Alvarez EP, Sousa RA. [Immunodeficiency viruses]. Acta Med Port 1991;4 Suppl 1:59S–63S.
- [13] Fauci AS. 25 Years of HIV. Nature 2008. doi:10.1038/453289a.
- [14] Marx PA, Apetrei C, Drucker E. AIDS as a zoonosis? Confusion over the origin of the virus and the origin of the epidemics. J Med Primatol 2004;33:220–6. doi:10.1111/j.1600-0684.2004.00078.x.
- [15] Mason A. NIH Public Access 2009;19:389–99. doi:10.1016/j.asieco.2008.09.006.EAST.
- [16] Sharp P, Shaw G, Hahn B. Simian Immunodeficiency Virus Infection of Chimpanzees. J Virol 2005;79:3891–902. doi:10.1128/JVI.79.7.3891.
- [17] Hu W-S, Hughes SH. HIV-1 reverse transcription. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a006882-. doi:10.1101/cshperspect.a006882.
- [18] Taylor B, Sobieszczyk M, M.D, McCutchan F, Ph D, Hammer SM. The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity. N Engl J Med 2008;358:1590–602.

- doi:10.1056/NEJMra0706737.The.
- [19] Buonaguro L, Tornesello ML, Buonaguro FM. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtype Distribution in the Worldwide Epidemic: Pathogenetic and Therapeutic Implications. *J Virol* 2007;81:10209–19. doi:10.1128/JVI.00872-07.
- [20] Easterbrook PJ, Smith M, Mullen J, O’Shea S, Chrystie I, De Ruiter A, et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc* 2010;13:1–9. doi:10.1186/1758-2652-13-4.
- [21] Maartens G, Celum C, Lewin SR, Town C, Africa S. Seminar HIV infection : epidemiology , pathogenesis , treatment , and prevention. *Lancet* 2014;384:258–71. doi:10.1016/S0140-6736(14)60164-1.
- [22] Qian K, Morris-Natschke SL, Lee K-H. HIV entry inhibitors and their potential in HIV therapy. *Med Res Rev* 2009;29:369–93. doi:10.1002/med.20138.
- [23] Doms RW, Moore JP. HIV-1 membrane fusion: Targets of opportunity. *J Cell Biol* 2000;151:9–13. doi:10.1083/jcb.151.2.F9.
- [24] Cohen FS. How Viruses Invade Cells. *Biophys J* 2016;110:1028–32. doi:10.1016/j.bpj.2016.02.006.
- [25] Gulzar N, Copeland KFT. CD8+ T-Cells: Function and Response to HIV Infection. *Curr HIV Res* 2004;2:23–37. doi:10.2174/1570162043485077.
- [26] Cornett JK, Kirn TJ. Laboratory diagnosis of HIV in adults: A review of current methods. *Clin Infect Dis* 2013;57:712–8. doi:10.1093/cid/cit281.
- [27] Ma Y, Ni C, Dzakah EE, Wang H, Kang K, Tang S, et al. Development of



- Monoclonal Antibodies against HIV-1 p24 Protein and Its Application in Colloidal Gold Immunochromatographic Assay for HIV-1 Detection. *Biomed Res Int* 2016;2016:1–6. doi:10.1155/2016/6743904.
- [28] Castejon MJ, Yamashiro R, Oliveira CAF. Performance validation of western blot for anti-HIV antibody detection in blood samples collected on filter paper (DBS) 2017:5–12.
- [29] Fearon M. The laboratory diagnosis of HIV infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol = J Can Des Mal Infect La Microbiol Medicale* 2005;16:26–30.
- [30] Emerson B, Plough K. Detection of acute HIV-1 infections utilizing NAAT technology in Dallas, Texas. *J Clin Virol* 2013;58:e48–53. doi:10.1016/j.jcv.2013.08.005.
- [31] Brasil M da SBS de A à SD de AH e de U. Testes de Ácidos Nucleicos ( NAT ) Implantação e Rotina dos Testes de Ácidos Nucleicos ( NAT ) Implantação e Rotina nos Serviços de Hemoterapia. 2013.
- [32] Dennis AM, Herbeck JT, Brown AL, Kellam P, De Oliveira T, Pillay D, et al. Phylogenetic studies of transmission dynamics in generalized HIV epidemics: An essential tool where the burden is greatest? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67:181–95. doi:10.1097/QAI.0000000000000271.
- [33] Worobey M, Watts TD, Mckay RA, Suchard MA, Teuwen DE, Koblin BA, et al. *Nature*. *Nature* 2016;539:98–101. doi:10.1038/nature19827.1970s.
- [34] UNAIDS. Global AIDS Update 2016. *World Heal Organ* 2016:422. doi:ISBN 978-92-9253-062-5.

- [35] Ministério da Saúde do Brasil. Hiv, aids. HIV Aids Bol Epidemiológico 2017:64.
- [36] Rio Grande do Sul. Boletim Epidemiológico HIV AIDS do Rio Grande do Sul 2016. Secr Estado Da Saúde Do Rio Gd Do Sul 2016;1:1–18.
- [37] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults. Dep Heal Hum Serv 2018:408. doi:10.1097/01.inf.0000437856.09540.11.
- [38] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011;52. doi:10.1093/cid/ciq146.
- [39] Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, Obel N, Gill MJ, Crane HM, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. Lancet HIV 2017;4:e349–56. doi:10.1016/S2352-3018(17)30066-8.
- [40] van Zyl G, Bale MJ, Kearney MF. HIV evolution and diversity in ART-treated patients. Retrovirology 2018;15:1–12. doi:10.1186/s12977-018-0395-4.
- [41] Maunsell J. Combination Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors. Brain Behav Immun 2008;22:4109. doi:10.1517/14656566.2012.642865.Combination.
- [42] Arruda MB, Boullosa LT, Cardoso CC, da Costa CM, Alves CR, de Lima ST, et al. Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of treatment-naive individuals. J Int AIDS Soc 2018;21:e25032.

- doi:10.1002/jia2.25032.
- [43] Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA - J Am Med Assoc* 2016;316:171–81. doi:10.1001/jama.2016.5148.
- [44] Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2. doi:10.1101/cshperspect.a007161.
- [45] Esté JA, Telenti A. HIV entry inhibitors. *Lancet* 2007;370:81–8. doi:10.1016/S0140-6736(07)61052-6.
- [46] Cervia JS, Smith M a. Enfuvirtide (T-20): a novel human immunodeficiency virus type 1 fusion inhibitor. *Clin Infect Dis* 2003;37:1102–6. doi:10.1086/378302.
- [47] Surdo M, Alteri C, Puertas MC, Saccomandi P, Parrotta L, Swenson L, et al. Effect of maraviroc on non-R5 tropic HIV-1: Refined analysis of subjects from the phase IIb study A4001029. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:103.e1-103.e6. doi:10.1016/j.cmi.2014.08.002.
- [48] Dhimi H, Fritz CE, Gankin B, Pak SH, Yi W, Seya MJ, et al. The chemokine system and CCR5 antagonists: Potential in HIV treatment and other novel therapies. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:147–60. doi:10.1111/j.1365-2710.2008.00978.x.
- [49] Alkhatib G. The biology of CCR5 and CXCR4. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4:96–103. doi:10.1097/COH.0b013e328324bbec.

- [50] Sluis-Cremer N, Tachedjian G. Mechanisms of inhibition of HIV replication by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Virus Res* 2008;134:147–56. doi:10.1016/j.virusres.2008.01.002.
- [51] Hare S, Vos AM, Clayton RF, Thuring JW, Cummings MD, Cherepanov P. Molecular mechanisms of retroviral integrase inhibition and the evolution of viral resistance. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:20057–62. doi:10.1073/pnas.1010246107.
- [52] MINISTERIO DA SAUDE. Manejo da infecção pelo hiv em adultos 2017.
- [53] Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS (Auckl)* 2015;7:95–104. doi:10.2147/HIV.S79956.
- [54] Naggie S, Hicks C. Protease inhibitor-based antiretroviral therapy in treatment-naive HIV-1-infected patients: The evidence behind the options. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1094–9. doi:10.1093/jac/dkq130.
- [55] Report B. Characterization of HIV-1 subtypes and transmitted drug resistance among treatment-naive HIV-infected individuals in Zhejiang , China , 2014 - 2017 2018.
- [56] Socías ME, Nosova E, Kerr T, Hayashi K, Harrigan PR, Shoveller J, et al. Patterns of transmitted drug resistance and virological response to first-line antiretroviral treatment among human immunodeficiency virus-infected people who use illicit drugs in a canadian setting. *Clin Infect Dis* 2017;65:796–802. doi:10.1093/cid/cix428.
- [57] WHO, CDC, TheGlobalFund. Hiv Dru. 2017.

- [58] Leda AR, Hunter J, Oliveira UC, Azevedo IJ, Sucupira MCA, Diaz RS. Insights about minority HIV-1 strains in transmitted drug resistance mutation dynamics and disease progression. *J Antimicrob Chemother* 2018;1–5. doi:10.1093/jac/dky132.
- [59] Inocencio LA, Pereira AA, Sucupira MCA, Fernandez JCC, Jorge CP, Souza DFC, et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: A survey of individuals recently diagnosed with HIV. *J Int AIDS Soc* 2009;12:1–6. doi:10.1186/1758-2652-12-20.
- [60] Ferreira ACG, Coelho LE, Grinsztejn E, Jesus CS d., Guimarães ML, Veloso VG, et al. Transmitted drug resistance in patients with acute/recent HIV infection in Brazil. *Brazilian J Infect Dis* 2017;21:396–401. doi:10.1016/j.bjid.2017.03.013.
- [61] Delatorre E, Silva-de-Jesus C, Couto-Fernandez JC, Pilotto JH, Morgado MG. High HIV-1 Diversity and Prevalence of Transmitted Drug Resistance Among Antiretroviral-Naive HIV-Infected Pregnant Women from Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2017;33:68–73. doi:10.1089/aid.2016.0159.
- [62] Alencar CS, Sabino EC, Carvalho SMF, Leao SC, Carneiro-Proietti AB, Capuani L, et al. HIV genotypes and primary drug resistance among HIV-seropositive blood donors in Brazil: Role of infected blood donors as sentinel populations for molecular surveillance of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:387–92. doi:10.1097/QAI.0b013e31828ff979.
- [63] Gagliani LH, Alkmim Maia WT, Sá-Filho D, Janini LM, Sucupira MC, Caseiro MM, et al. The Association Between Primary Antiretroviral Resistance and

- HAART Virologic Failure in a Developing Set. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011;27:251–6. doi:10.1089/aid.2010.0150.
- [64] Sprinz E, Netto EM, Lima MPJS, Furtado JJD, Da Eira M, Zajdenverg R, et al. Primary antiretroviral drug resistance among HIV Type 1-infected individuals in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:861–7.
- [65] Geretti AM. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. London: 2006.
- [66] Vi A, Vi RE, Fy W, Tdf IM, Fy RW, Zdv IM, et al. STANFORD HIV DRUG RESISTANCE DATABASE Major HIV-1 Drug Resistance Mutations Major Non-Nucleoside RT Inhibitor (NNRTI) Resistance Mutations 2017:3–4.
- [67] Kuritzkes DR. Preventing and Managing Antiretroviral Drug Resistance. *AIDS Patient Care* 2004;18:259–73.
- [68] Derache A, Shin H-S, Balamane M, White E, Israelski D, Klausner JD, et al. HIV Drug Resistance Mutations in Proviral DNA from a Community Treatment Program. *PLoS One* 2015;10:e0117430. doi:10.1371/journal.pone.0117430.
- [69] Jain V, Sucupira MC, Bacchetti P, Hartogensis W, Diaz RS, Kallas EG, et al. Differential persistence of transmitted HIV-1 drug resistance mutation classes. *J Infect Dis* 2011;203:1174–81. doi:10.1093/infdis/jiq167.
- [70] Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs* 2012;72:e1-25. doi:10.2165/11633630-000000000-00000.
- [71] Cuong DD, Sönnnerborg A, Van Tam V, et al. Impact of peer support on virologic failure in HIV-infected patients on antiretroviral therapy - a cluster

- randomized controlled trial in Vietnam. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:759. doi:10.1186/s12879-016-2017-x.
- [72] World Health Organization. WHO definitions of clinical , immunological and virological failure for the decision to switch ART regimens 2013:15.
- [73] Kazooba P, Mayanja BN, Levin J, Masiira B, Kaleebu P. Virological failure on first-line antiretroviral therapy; associated factors and a pragmatic approach for switching to second line therapy evidence from a prospective cohort study in rural South-Western Uganda, 2004-2011. *Pan Afr Med J* 2018;29. doi:10.11604/pamj.2018.29.191.11940.
- [74] Mujugira A, Celum C, Tappero JW, Ronald A, Mugo N, Baeten JM. Younger Age Predicts Failure to Achieve Viral Suppression and Virologic Rebound Among HIV-1-Infected Persons in Serodiscordant Partnerships. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016;32:148–54. doi:10.1089/aid.2015.0296.
- [75] Meriki HD, Tufon KA, Afegenwi MH, Nyindem BA, Atanga PN, Anong DN, et al. Immuno-haematologic and virologic responses and predictors of virologic failure in HIV-1 infected adults on first-line antiretroviral therapy in Cameroon. *Infect Dis Poverty* 2014;3:1–11. doi:10.1186/2049-9957-3-5.
- [76] Marconi VC, Wu B, Hampton J, Ordóñez CE, Johnson BA, Singh D, et al. Early Warning Indicators for First-Line Virologic Failure Independent of Adherence Measures in a South African Urban Clinic. *AIDS Patient Care STDS* 2013;27:657–68. doi:10.1089/apc.2013.0263.
- [77] Ma Y, Zhao D, Yu L, Bulterys M, Robinson ML, Zhao Y, et al. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected adults receiving first-line antiretroviral therapy

- in 8 provinces in China. *Clin Infect Dis* 2010;50:264–71. doi:10.1086/649215.
- [78] Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RK, Schechter M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:324–8. doi:10.1097/01.qai.0000182627.28595.01.
- [79] Sabin LL, DeSilva MB, Gill CJ, Li Z. Improving Adherence to Antiretroviral Therapy with Triggered Real Time Text Message Reminders: the China through Technology Study (CATS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:551–559. doi:10.1002/nbm.3369.Three.
- [80] Simoni JM, Frick PA, Pantalone DW, Turner BJ. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. *Top HIV Med* 2003;11:185–98.
- [81] Rodrigues R, Shet A, Antony J, Sidney K, Arumugam K, Krishnamurthy S, et al. Supporting adherence to antiretroviral therapy with mobile phone reminders: Results from a cohort in South India. *PLoS One* 2012;7:1–7. doi:10.1371/journal.pone.0040723.



## 7. ARTIGO

### **Risk factors for primary virological failure in HIV-infected individuals: A cohort study**

#### **Running head: Primary virological failure in HIV**

Ana L D MORO <sup>a,b</sup>, Maria H RIGATTO <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> *Infectious Disease Service, Nossa Senhora da Conceição Hospital, Porto Alegre, Brazil*

<sup>b</sup> *Medical Sciences Post-Graduation Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil*

<sup>c</sup> *School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil*

Corresponding author:

Maria Helena Rigatto. Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St, Porto Alegre, 90.035-903, Brazil. Phone/fax: +55 (51) 33598152, e-mail: mrigatto@hcpa.edu.br

Funding:

No specific grant awards from public, commercial, or non-profit funding agencies supported this work.

**Abstract****Objectives**

To identify risk factors for primary virological failure (VF) in HIV-infected individuals who received HIV-1 genotyping prior to antiretroviral therapy (ART) in a high HIV-1 prevalence setting.

**Design**

Retrospective cohort.

**Methods**

HIV-1 infected individuals who received pre-ART genotyping were recruited and followed for 1-year. We analyzed the impact of transmitted drug resistance mutations, socio-demographic characteristics and co-infections on virological outcome. Variables with a P value  $\leq 0.2$  in bivariate analyses were subsequently used in a forward-stepwise Cox regression model. Variables were maintained in the model if the P value remained  $\leq 0.05$  with each step.

**Results**

We recruited 192 patients over the study term, of whom 74 (38.5%) developed VF in the first year after treatment initiation. Transmitted drug resistance mutations were found in 26 patients (13.5%). Risk factors for virological failure in bivariate analyses were younger age ( $P=0.02$ ), lower educational levels ( $P=0.03$ ), alcohol abuse ( $P<0.01$ ) and drug abuse ( $P<0.01$ ). In the final Cox Regression Model, age (adjusted Hazard Ratio [aHR] 0.96, 95%CI 0.93-0.99,  $P=0.01$ ), drug abuse (aHR 3.10, 95%CI 1.19-8.07,  $P=0.02$ ) and number of schooling years (aHR 0.52, 95%CI 0.29-0.93,  $P=0.03$ ) remained as independent factors for VF.

**Conclusions**

Social and demographic characteristics were predictors of virological failure. TDR mutations can be a potential threat to virological control in individuals treated with NNRTI-based regimens without pre-ART HIV-1 genotyping.

**Keywords:** HIV-1, genotyping, primary virological failure, antiretroviral therapy.

## **Introduction**

Thirty-six million people are infected with HIV in the world [1]. Currently, 830,000 patients are living with HIV in Brazil, of which 20.7% live in Southern Brazil [2]. Porto Alegre has an HIV incidence 3.6 times higher than observed in the rest of Brazil rate and 2.7 times higher than the world rate [3]. In addition, HIV-related mortality in Porto Alegre is 76.7% higher than the national rate. Factors leading to this worse epidemiological scenario for HIV control are not completely understood.

Two factors that might drive early virological failure are transmitted drug resistance (TDR) mutations and low adherence to treatment. Worldwide, the prevalence of TDR mutations among ART-naïve patients ranges from 10% to 17%. Based on these data, routine pre-ART genotyping is recommended by some high income countries; so, its benefit has been mostly evaluated where the HIV-1 subtype B is the most prevalent. In most developing countries, where the prevalence of HIV-1 subtype C is high, routine pre-ART genotyping is cost-prohibitive. As such, the potential contribution of TDR mutations to treatment failure may be underestimated. In addition, ART prescription is essentially based on the analysis of subtype B susceptibilities, which might not predict subtype C susceptibility and thus, in part, explain lower treatment success rates. At the same time, social factors negatively impacting ART adherence may also drive higher rates of VF and therefore worse control of the HIV epidemic.

The identification of primary VF predictors, with a special focus on the prevalence and impact of TDR mutations, could help determine the value of systematic pre-ART genotyping and

continuous surveillance of social factors, both of which might drive primary virological failure. Here, we evaluate the impact of TDR and social factors on primary VF in a high HIV-1 subtype C prevalence setting.

## **Methods**

### *Study Design, setting and participants*

We conducted a retrospective cohort study from 2012 to 2017 in two tertiary care hospitals in Porto Alegre, Brazil. HIV patients >18 years old, who received HIV-1 genotyping before ART prescription were eligible for the cohort. Patients lost to follow-up before ART initiation were excluded. Pre-ART genotyping is routinely available for pregnant woman and patients with ART-experienced partners; however, between 2013 and 2014 this test was granted through a transient resolution of the National Health Ministry program, for all HIV naive patients in one of the hospitals included. We followed all the patients for 1-year after the initiation of ART.

### *Variables and Definitions*

The primary outcome was VF in the first year of treatment, defined as a detectable HIV-1 viral load (VL), quantified by Abbott Real Time HIV1 Assay, after, at least, 6 months of ART. In addition, patients lost to follow-up after ART prescription and those who did not have their VL determined were also considered as having VF for the analysis. The primary independent variable examined was the presence of TDR mutations assessed through HIV-1 genotyping. Other variables included as predictors were demographic data (age, gender, skin color and educational level), HIV clinical features (HIV-1 viral load, CD4+ T-cell count, prescribed ART and length of HIV infection), alcohol and/or drug abuse, pregnancy, partner with current or previous use of ART, men who have sex with men (MSM), injection drug use

(IDU), heterosexual exposure, hepatitis B virus (HBV) co-infection, hepatitis C virus (HCV) co-infection, human T-cell lymphotropic virus (HTLV) co-infection and syphilis infection. All data were abstracted from hospital registry

### *Statistical Analysis*

All analysis was performed with SPSS 18 software (software vendor). Variables were described according to its characteristics: total number (percentage), mean  $\pm$  standard deviation or median (interquartile range). The impact of variables potentially related to VF was assessed in bivariate analyses, using Fisher's exact test for categorical variables and Student's t-test or Wilcoxon rank sum test for continuous variables. Variables with a P value  $\leq 0.2$  in the bivariate analyses were included in a forward stepwise model in Cox regression analysis. Variables that remained with a P value  $\leq 0.05$  after covariates adjustments remained in the final model. All tests were two-tailed and P values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant.

### **Results**

One-hundred and ninety-two patients with pre-ART HIV-1 genotyping samples were analyzed. The mean age of patients was  $33.6 \pm 10.5$  years, 132 (68.7%) were female and 73 (55.3%) of them were pregnant. The median baseline CD4+ T-cell count was 370.5 (198.0-568.5) cells/mm<sup>3</sup> at diagnosis. Seventy-four (38.5%) patients had VF in the first year of ART. TDR mutations were found in 26 (13.5%) patients and it was not associated with VF (P=0.20). However, only 9 of these 26 (34.6%) patients received an antiretroviral to which the pre-ART genotyping showed resistance. All other patients received fully susceptible drug regimens. Twenty-nine patients had opportunistic infections during the cohort period. Two patients died: one of breast cancer and the other one of fulminant hepatic failure related to

tuberculosis treatment. Patient characteristics and their impact on the outcome are described in table 1.

Median time from HIV diagnosis to genotyping was 121 days (interquartile range: 19-1017.5). Fifty-seven (29.7%) patients performed the genotyping test more than 2 years from HIV diagnosis and HIV diagnosis data was missing for 3 patients. The HIV-1 subtypes found were C (45.8%), B (25%), F1 (6.3%) and not identified (22.9%). Although subtype C was the most prevalent in the cohort, in the MSM subgroup it accounted for only 23.8%, compared to 48.5% patients with subtypes B or F1,  $P=0.04$ . Among MSM, 9 (42.9%) of 21 patients were infected with HIV-1 subtype B.

Baseline VL did not differ by HIV-1 subtype ( $P=0.98$ ). Drug resistance mutations were more prevalent in patients with subtype F1 (33.3%), followed by subtype B (18.8%), subtype not identified (13.6%) and subtype C (8%),  $P=0.06$ . Mean time from HIV diagnosis and genotyping assay was not associated with a higher rate of HIV mutations ( $P=0.58$ ). The most common resistance mutations were to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), which were found in 21 (11.0%) patients and were mostly K103N mutations (15 patients, 7.8%). A complete description of mutations is shown in table 2. High level resistance (HLR) mutations to reverse transcriptase (RT) were observed in 19 (9.9%) patients. No HLR mutations for PI (protease inhibitor) were observed.

The most prevalent ART regimen prescribed was tenofovir-lamivudine (TDF/3TC) plus atazanavir-ritonavir (ATV/r) followed by tenofovir-lamivudine-efavirenz, in 67 (34.9%) and 64 (33.3%) patients, respectively.

Risk factors for VF in bivariate analysis were younger age ( $P=0.02$ ), lower number of schooling years ( $P=0.03$ ), alcohol abuse ( $P<0.01$ ) and drug abuse ( $P<0.01$ ). In the final Cox Regression Model, age (adjusted Hazard Ratio [aHR] 0.96, 95%CI 0.93-0.99,  $P=0.01$ ), drug

abuse (aHR 3.10, 95%CI 1.19-8.07, P=0.02) and educational levels (aHR 0.52, 95%CI 0.29-0.93, P=0.03) remained as independent factors for VF.

## **Discussion**

Routine genotyping test prior to initiation of ART is not commonly done in developing countries and the potential impact of underlying resistance on HIV treatment failure in these settings is not well studied. In this study, we did so and observed a TDR mutation rate of 13.5% in a cohort of patients initiating ART. However, 29.7% of our patients did not perform pre-ART HIV-1 genotyping within two years of HIV transmission, after which most TDR mutations are presumed to be archived [4], although the role of the mutational archiving has not been fully clarified [5,6]. We observed no difference in the rate of TDR mutations by HIV-1 subtype, and did not find an association between TDR and VF. Lower educational levels ( $\leq 8$  years of school), drug abuse and younger age were independently related to VF in the first year of ART. No other clinical variables were associated with VF.

It should be observed that, although we did not find association between TDR mutations and VF, its impact is determined by the first-line ART regimen prescribed. During the study period, first line ART was TDF/3TC/EFV, except in pregnant women, for whom a PI, instead of an NNRTI, was recommended until 2015. Because the majority of patients included were pregnant and used a PI-based ART regimen, our study may have underestimated the impact of primary resistance. Moreover, some patients remained with undetectable VL in the first year of follow up despite having TDR mutations to the ART prescribed. The long-term impact of a not fully susceptible regimens could not be evaluated.

Besides evaluating the impact of pre-ART genotyping test in early VF, another reason to monitor TDR mutation prevalence in our population is the introduction of pre-exposure prophylaxis (PrEP), since it may impact in the failure of this prevention strategy. In our

cohort, two patients had primary resistance mutation to TDF (K65R); one of them with HIV-1 subtype C and another with not identified subtype. Although this is apparently a small number of patients, this should be evaluated in a larger scale which is beyond the objective of this study.

HIV-1 subtype C accounted for the majority of cases in our cohort, as seen in a prior study [7]. Subtype C strain is less virulent when compared to other group M subtypes, even preserving the same transmission effectiveness. For this reason, it is associated with a longer asymptomatic period, which may increase time to detection and treatment [8]. These characteristics of the HIV-1 subtype C could, in part, account for the higher HIV incidence rates in places where it predominates. Despite this possible higher transmission risk, it presented a lower number of TDR mutations compared to other subtypes and it was not associated with VF. The subtype most frequently related to TDR mutations was F1, which accounted for a lower absolute number of patients. Previous reports of TDR mutations in this subtype are largely variable and we could not find robust data to support this finding [9–11]. Subtype B predominated only in MSM cluster, which is in agreement with other studies worldwide [12-16]. In summary, although subtype C predominates in our sample, most resistance does mainly reflect other subtypes which were not as common in our sample and, overall, did not impact in patients outcome.

Social and demographic variables were the ones statistically related to our outcome. Low educational levels impacted on VF as well as age and drug abuse. Regarding drug abuse, studies performed in Porto Alegre, between 1994 to 2001, showed that injecting drug use had a longer duration when compared to other Brazilian cities, that, in contrast, presented a trend toward decline [20,21]. This fact may be related to a delay in the control of the local epidemic. Older age was a protective factor to VF, as already demonstrated in previous



studies [22,23]. Strategies such as assessing individual needs, establishing a good therapeutic relation and continuously monitoring adherence, either with observed treatment or with real-time reminders (via cell phones) demonstrated a beneficial effect of the intervention on adherence in previous studies and could also be a future direction to better virus control [24-26].

Our study has some limitations, since our data reflects the prevalence and impact of the TDR mutations evaluated in two centers and might not be applicable in other scenarios. Also, it is a retrospective cohort and detailed information of HIV exposure and follow-up were abstracted from chart registry, specifically. Pre-ART genotyping was done mostly in pregnant woman; thus, it may not reflect general population data.

In conclusion, although TDR mutations were detected in a moderate rate of patients and they can be considered a potential threat to virological control, specially in patients treated with NNRTI-based regimens without pre-ART HIV-1 genotyping test, they were not a significant risk factor for VF in this study. The effect of wide implementation of resistance testing prior to initiation of ART is unlikely to be effective in reducing the rate of VF, while implementation of programs to provide additional support to mitigate the identified social factors could make a difference. Public policies should focus on this population to achieve better epidemic control.

#### *Acknowledgements*

A.L.D.M conceived the study and collected data. M.H.R supervised the study conduct and data analysis. Both authors critically reviewed and approved the final version.

#### *Competing interests*

There are no conflicts of interest.

*Ethical approval*

The local ethics committee of each hospital approved the study.

**Table 1. Patients characteristics and risk factors for virological failure.**

Variables	Total N=192	Undetectable VL	Detectable VL	P
		12 months N=118	12 months N=74	
Gender (male)	60(31.3)	36(30.5)	24(32.4)	0.87
Age (years)	33.6(±10.5)	35.0(±0.96)	31.4(±1.2)	0.02
Skin color (white)	127(66.1)	75(63.6)	52(70.3)	0.30
Pregnancy	73(38.0%)	7(26.9)	66(39.8)	0.45
School years				0.03
none	3(1.6)	1(0.8)	2(2.7)	
1 -8 years	128(66.7)	75(63.3)	53(71.6)	
9 -11 years	53(27.6)	34(28.8)	19(25.7)	
>11 years	7(3.6)	7(5.9)	0	
Alcohol abuse	22(11.5)	9(7.6)	13(17.6)	<0.01
Drugs (any)	22(11.5)	8(6.8)	14(18.9)	<0.01
Cocaine	9(4.7)	2(1.7)	7(9.5)	0.03
Crack	12(6.3)	5(4.2)	7(9.5)	0.22
Cannabis	4(2.1)	1(0.8)	3(4.1)	0.16
HIV exposure				
MSM	21(10.9)	16(13.6)	5(6.8)	0.16
Heterosexual	156(81.3)	97(82.2)	59(79.7)	0.71
IDU	1(0.5)	0	1(1.4)	0.39
Not identified	14(7.3)	5(4.2)	9(12.2)	0.05
Baseline CD4 (cels/ $\mu$ l)	370.5(198-568.5)	373.5(224.8-597.0)	368(156.5-522.5)	0.17
Baseline VL (copies/ml)	328,208±1,002	228,747±8,849	486,808±1,154	0.10
Co-infections				
HCV	11(5.7)	7(5.9)	4(5.4)	0.99
HBV	1(0.5)	1(0.8)	0	0.99
Syphilis	46(24)	28(23.7)	18(24.3)	0.99
HTLV	2(1)	2(1.7)	0	0.52
HIV Drug resistance				
RT				
High-level	19(9.9)	9(7.6)	10(13.5)	0.22

	Low-level	3(1.6)	1(0.8)	2(2.7)	0.56
	Potential low-level	3(1.6)	3(2.5)	0	0.29
PI					
	High-level	0	0	0	
	Low-level	1(0.5)	1(0.8)	0	0.99
	Potential low-level	3(1.6)	1(0.8)	2(2.7)	0.56
ART regimens					
	NNRTI based regimens	77(40.1)	53(44.9)	24(32.4)	0.10
	PI based regimens	108(56.3)	61(51.7)	47(63.5)	0.14
	INI based regimens	3(1.6)	2(1.7)	1(1.4)	0.99
HIV Drug resistance according to ART prescribed					
RT					
	High-level	5(2.8)	3(2.7)	2(3.0)	0.99
	Low-level	0			
	Potential low-level	0			
PI		0			
Change in ART regimen		3(1.6)	3(2.5)	0	0.29

---

Results are presented as mean ( $\pm$ SD), median (interquartile range) or absolute value (%). VL, Viral Load; MSM, Men who have Sex with Men; IDU, Injection Drug User; RT, Reverse Transcriptase; PI, Protease Inhibitor; ART, Antiretroviral Therapy; NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, INI, Integrase Inhibitor.

**Table 2. Transmitted drug resistance mutations among HIV-1 subtype**

HIV subtype	Total	B	C	F1	Not identified	P
<b>Number of patients</b>	192	48 (25.0)	88 (45.8)	12 (6.3)	44 (22.9)	
<b>Baseline VL</b>	328,208± 1,002	316,729± 8,058	310,192± 9,275	285,539± 6,278	388,400± 1,380	0.98
<b>Undetectable VL 12 months</b>	118(61.5)	32(66.7)	52(59.1)	8(66.7)	26(59.1)	0.80
<b>Patients with DRM</b>	26(13.5)	9(18.8)	7(8.0)	4(33.3)	6(13.6)	0,06
<b>DRM_NRTI</b>	8(4.2)	2 (4.2)	1(1.1)	1(8.3)	4(9.1)	
<b>K219R</b>	1(0.5)			1(8.3)		
<b>K219Q</b>	2(1.0)				2(4.5)	
<b>M184V</b>	2(1.0)				2(4.5)	
<b>T215S</b>	2(1.0)	2 (4.2)				
<b>M41L</b>	1(0.5)				1(2.3)	
<b>D67N</b>	1(0.5)				1(2.3)	
<b>K65R</b>	2(1.0)		1(1.1)		1(2.3)	
<b>Y115F</b>	1(0.5)		1(1.1)			
<b>DRM_NNRTI</b>	21(11.0)	7 (14.6)	7(8.0)	3(25.0)	4(9.1)	
<b>E138A</b>	2(1.0)		1(1.1)		1(2.3)	
<b>K103N</b>	15(7.8)	5 (10.4)	6(6.8)	2(16.7)	2(4.5)	
<b>K103S</b>	2(1.0)			1(8.3)	1(2.3)	
<b>V106M</b>	2(1.0)		1(1.1)		1(2.3)	
<b>V179D</b>	2(1.0)	1 (2.0)		1(8.3)		
<b>K101E</b>	1(0.5)	1 (2.0)				
<b>G190A</b>	1(0.5)	1 (2.0)				
<b>V108I</b>	2(1.0)	1 (2.0)			1(2.3)	
<b>E138G</b>	1(0.5)		1(1.1)			
<b>DRM_PI</b>	3(1.6)	1 (2.0)	2(2.3)			
<b>I47V</b>	1(0.5)		1(1.1)			
<b>T74S</b>	1(0.5)		1(1.1)			
<b>L10F</b>	1(0.5)	1 (2.0)				

Results are presented as mean ( $\pm$ SD) or absolute value (%). VL, Viral Load; DRM, Drug Resistance Mutations ; NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; PI, Protease Inhibitor.

## References

- [1] UNAIDS. Global AIDS Update 2016. World Heal Organ 2016;422. doi:ISBN 978-92-9253-062-5.
- [2] Ministério da Saúde do Brasil. Hiv, aids. HIV Aids Bol Epidemiológico 2017;64.
- [3] Rio Grande do Sul. Boletim Epidemiológico HIV AIDS do Rio Grande do Sul 2016. Secr Estado Da Saúde Do Rio Gd Do Sul 2016;1:1–18.
- [4] Jain V, Sucupira MC, Bacchetti P, Hartogensis W, Diaz RS, Kallas EG, et al. Differential persistence of transmitted HIV-1 drug resistance mutation classes. *J Infect Dis* 2011;203:1174–81. doi:10.1093/infdis/jiq167.
- [5] Derache A, Shin H-S, Balamane M, White E, Israelski D, Klausner JD, et al. HIV Drug Resistance Mutations in Proviral DNA from a Community Treatment Program. *PLoS One* 2015;10:e0117430. doi:10.1371/journal.pone.0117430.
- [6] O FFCPMAIG. Analysis of intracellular human immunodeficiency virus (HIV)-1 drug resistance mutations in multi-failed HIV-1-infected patients treated with a salvage regimen: 72-week follow-up. LID - 10.1111/1469-0691.12175 [doi]. *Clin Microbiol Infect* 2013;10–3.
- [7] Sprinz E, Netto EM, Lima MPJS, Furtado JJD, Da Eira M, Zajdenverg R, et al. Primary antiretroviral drug resistance among HIV Type 1-infected individuals in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:861–7.
- [8] Gräf T, Pinto AR. The increasing prevalence of HIV-1 subtype C in Southern Brazil and its dispersion through the continent. *Virology* 2013;435:170–8. doi:10.1016/j.virol.2012.08.048.
- [9] Santos AF, Soares MA. HIV genetic diversity and drug resistance. *Viruses* 2010;2:503–31. doi:10.3390/v2020503.
- [10] Castelbranco EPAF, da Silva Souza E, Cavalcanti AMS, Martins AN, de Alencar LCA, Tanuri A. Frequency of Primary Resistance to Antiretroviral Drugs and Genetic Variability of HIV-1 Among Infected Pregnant Women Recently Diagnosed in Luanda-Angola. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26:1313–6. doi:10.1089/aid.2010.0111.
- [11] Mason A. NIH Public Access 2009;19:389–99. doi:10.1016/j.asieco.2008.09.006.EAST.
- [12] Patiño-Galindo JÁ, Torres-Puente M, Bracho MA, Alastrué I, Juan A, Navarro D, et al. Identification of a large, fast-expanding HIV-1 subtype B transmission cluster among MSM in Valencia, Spain. *PLoS One* 2017;12:1–11. doi:10.1371/journal.pone.0171062.
- [13] Li Z, Liao L, Feng Y, Zhang J, Yan J, He C, et al. Trends of HIV subtypes and phylogenetic dynamics among young men who have sex with men in China, 2009-2014. *Sci Rep* 2015;5:1–8. doi:10.1038/srep16708.

- [14] Takebe Y, Naito Y, Raghwani J, Fearnhill E, Sano T, Kusagawa S, et al. Intercontinental Dispersal of HIV-1 Subtype B Associated with Transmission among Men Who Have Sex with Men in Japan. *J Virol* 2014;88:9864–76. doi:10.1128/JVI.01354-14.
- [15] Kondo M, Lemey P, Sano T, Itoda I, Yoshimura Y, Sagara H, et al. Emergence in Japan of an HIV-1 Variant Associated with Transmission among Men Who Have Sex with Men (MSM) in China: First Indication of the International Dissemination of the Chinese MSM Lineage. *J Virol* 2013;87:5351–61. doi:10.1128/JVI.02370-12.
- [16] Paraschiv S, Otelea D, Batan I, Baicus C, Magiorkinis G, Paraskevis D. Molecular typing of the recently expanding subtype B HIV-1 epidemic in Romania: Evidence for local spread among MSMs in Bucharest area. *Infect Genet Evol* 2012;12:1052–7. doi:10.1016/j.meegid.2012.03.003.
- [17] Pond SLK, Smith DM. *NIH Public Access* 2011;48:1306–9. doi:10.1086/598503.Are.
- [18] Gatell JM. Antiretroviral therapy for HIV: Do subtypes matter? *Clin Infect Dis* 2011;53:1153–5. doi:10.1093/cid/cir686.
- [19] Bhargava M, Cajas JM, Wainberg MA, Klein MB, Pai NP. Do HIV-1 non-B subtypes differentially impact resistance mutations and clinical disease progression in treated populations? Evidence from a systematic review. *J Int AIDS Soc* 2014;17:1–6. doi:10.7448/IAS.17.1.18944.
- [20] Caiaffa WT, Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Mingoti SA, Doneda D, Gandolfi D, et al. The dynamics of the human immunodeficiency virus epidemics in the south of Brazil: increasing role of injection drug users. *Clin Infect Dis* 2003;37 Suppl 5:S376-81. doi:CID31290 [pii].
- [21] De Boni R, Pechansky F, Von Diemen L, Kessler F, Surratt H, Inciardi J. Diferenças entre fatores de risco para infecção pelo HIV em usuários de drogas injetáveis do Rio de Janeiro e Porto Alegre. *Rev Psiquiatr Clín (São Paulo)* 2005;32:5–9. doi:10.1590/S0101-60832005000100001.
- [22] Mujugira A, Celum C, Tappero JW, Ronald A, Mugo N, Baeten JM. Younger Age Predicts Failure to Achieve Viral Suppression and Virologic Rebound Among HIV-1-Infected Persons in Serodiscordant Partnerships. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016;32:148–54. doi:10.1089/aid.2015.0296.
- [23] Parienti J-J, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouze B, et al. Predictors of Virologic Failure and Resistance in HIV-Infected Patients Treated with Nevirapine- or Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1311–6. doi:10.1086/383572.
- [24] Rodrigues R, Shet A, Antony J, Sidney K, Arumugam K, Krishnamurthy S, et al. Supporting adherence to antiretroviral therapy with mobile phone reminders: Results from a cohort in South India. *PLoS One* 2012;7:1–7. doi:10.1371/journal.pone.0040723.

- [25] Sabin LL, DeSilva MB, Gill CJ, Li Z. Improving Adherence to Antiretroviral Therapy with Triggered Real Time Text Message Reminders: the China through Technology Study (CATS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:551–559. doi:10.1002/nbm.3369.Three.
- [26] Simoni JM, Frick PA, Pantalone DW, Turner BJ. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. *Top HIV Med* 2003;11:185–98.



## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Dados locais sobre os fatores de risco para a falha virológica primária e a prevalência de mutações de resistência transmitidas às drogas em pacientes com HIV são fundamentais para a instituição de medidas preventivas, especialmente em locais com uma alta incidência de infecção pelo HIV, como Porto Alegre, tendo em vista que os aspectos relacionados ao pior cenário epidemiológico desta cidade, em comparação a outras cidades do Brasil, não estão completamente elucidados.

Além disso, são poucos os estudos que avaliaram os fatores de risco para a falha virológica primária dos subtipos não-B do HIV, que são justamente os que predominam em locais com pior controle epidemiológico.

## **9. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Uma das metas para o controle da epidemia do HIV é diagnosticar 90% do total de pessoas que vivem com o HIV, fornecer terapia antirretroviral a 90% destas e garantir que 90% das que já estão em tratamento atinjam a supressão viral. Portanto, um dos pilares fundamentais desta meta é o monitoramento contínuo dos fatores de risco para a falha virológica, que objetiva reduzir a transmissão viral e as mortes em decorrência de infecções oportunistas relacionadas à AIDS.

Por conseguinte, a elaboração de estudos futuros, que testem estratégias para a redução dos riscos de falha virológica, são fundamentais para a implantação de medidas preventivas que visam o controle da epidemia do HIV.

## 10. ANEXOS

### Anexo I: QUESTIONÁRIO DE PESQUISA

#### Fatores de risco para falha virológica primária em pacientes com HIV e genotipagem pré-TARV: um estudo de coorte retrospectivo.

- Nome: \_\_\_\_\_ Sexo ( M ) ( F ) Idade: \_\_\_\_\_ anos
- Hospital: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_
- Data do diagnóstico do HIV: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_
- Internação hospitalar por infecção oportunista no primeiro ano de TARV? Sim ( ) Não ( ) Data da internação hospitalar: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_
- Desfecho hospitalar: Alta ( ) Óbito ( ) Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_
- Gestante? Sim ( ) Não ( ) Não se aplica ( )
- Parceiro com HIV em uso atual ou pregresso de TARV? Sim ( ) Não ( )
- Exposição de risco: HSH ( ) UDI ( ) Exposição heterossexual ( ) Outra ( ) \_\_\_\_\_
- CD4 inicial (pré-TARV): \_\_\_\_\_ Relação CD4/CD8 inicial: \_\_\_\_\_
- CV-HIV inicial: \_\_\_\_\_
- CV-HIV em 6-12 meses de TARV: \_\_\_\_\_
- Coinfecções: HBV ( ) HCV ( ) HTLV ( ) Sífilis ( ) Nenhuma ( )
- HIV – subtipo: B ( ) C ( ) Outro ( ) \_\_\_\_\_
- Mutações de resistência na genotipagem pré-TARV? Sim ( ) Não ( )
  - Mutações para INTR: \_\_\_\_\_
  - Mutações para INNTR: \_\_\_\_\_
  - Mutações para IP: \_\_\_\_\_
- TARV iniciada após a coleta da genotipagem: \_\_\_\_\_
- Ajuste da TARV após resultado da genotipagem? Sim ( ) Não ( )
  - Se sim, descrever a TARV prescrita: \_\_\_\_\_
- Abandono do tratamento? Sim ( ) Não ( )

Anexo II: STROBE Statement (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)

	<b>Item No</b>	<b>Recommendation</b>
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract – <b>Pag 57,58</b>
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found – <b>Pag 58</b>
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported – <b>Pag 59</b>
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses – <b>Pag 59</b>
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper – <b>Pag 59</b>
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection – <b>Pag 59-60</b>
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up – <b>Pag 59-60</b>
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants

		<p>(b) <i>Cohort study</i>—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed</p> <p><i>Case-control study</i>—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case</p>
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable – <b>Pag 60</b>
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group – <b>Pag 60</b>
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias – <b>Pag 60</b>
Study size	10	Explain how the study size was arrived at – <b>Pag 60</b>
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why – <b>Pag 60</b>
Statistical methods	12	<p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding – <b>Pag 60</b></p> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <p>(c) Explain how missing data were addressed</p> <p>(d) <i>Cohort study</i>—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed</p> <p><i>Case-control study</i>—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy</p> <p>(e) Describe any sensitivity analyses</p>

## Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed – <b>Pag 61</b>
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders – <b>Pag 62</b>
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount) - <b>Pag 61</b>
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time – <b>Pag 61</b>
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

## Discussion

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives – <b>Pag 62-64</b>
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias – <b>Pag 62-63</b>
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence – <b>Pag 62-64</b>
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results – <b>Pag 63-64</b>
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).