

---

# Papel da resistência genotípica à nova classe de medicamentos que atuam na integrase no resgate terapêutico de pacientes infectados pelo HIV-1

---

**André Minhoto LANÇA\***, **Luis Fernando de Macedo BRÍGIDO**

*Laboratório de Retrovírus, Núcleo de Doenças Sanguíneas e Sexuais, Centro de Virologia, Instituto Adolfo Lutz*

*\*Programa Institucional Brasileiro de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq)*

---

**R**altegravir (Merck®) foi o primeiro antirretroviral inibidor da enzima integrase do HIV-1 aprovado para uso em pacientes infectados pelo HIV-1<sup>1</sup>, sendo utilizado no Brasil atualmente para tratamento de indivíduos multiexperimentados aos medicamentos disponíveis e com evidência de falha no controle da replicação viral, caracterizando seu uso como terapia de resgate.<sup>2</sup> A presença de mutações em códons que codificam aminoácidos relacionados à atividade enzimática ou em sítios de ligação entre fármaco e enzima, alterando a conformação estrutural desta, pode comprometer essa interação, levando à queda da suscetibilidade do vírus à droga e consequente ineficácia do medicamento.<sup>3</sup> Ensaios *in-vitro* e *in-vivo* identificaram as principais mutações de resistência a este fármaco: N155H [substituição de uma asparagina (N) por uma histidina (H) na posição 155], Q148HRK e Y143RHC. Entretanto, essas mutações reduzem a capacidade funcional da integrase e da replicação viral, e a emergência de

mutações acessórias é necessária para restauração da capacidade de replicação do vírus.<sup>4,5</sup> Para avaliar o perfil de resistência antirretroviral, foi padronizada uma metodologia de sequenciamento genômico do gene da integrase, após extração de RNA viral isolado de plasma de indivíduos infectados, submetido às etapas de transcrição reversa, amplificação por reação em cadeia da polimerase e sequenciamento do produto amplificado. A sequência obtida é, então, submetida aos *websites* Geno2pheno e HIV *Stanford Resistance Database*, os quais possuem ferramentas de submissão capazes de avaliar o perfil de mutações das sequências obtidas, apresentando laudo de resistência. Atualmente, o Laboratório de Retrovírus do Instituto Adolfo Lutz atende ao estado de São Paulo e a outras cidades do Brasil, assumindo um papel de proporcionar à conduta médica a oportunidade de solicitação de um teste genotípico ainda não disponível na Rede Nacional de Genotipagem (Renageno), permitindo a avaliação de pacientes em falha terapêutica após introdução dos inibidores de integrase em terapias

---

de resgate. A alta taxa de conservação da integrase contribui para a eficácia dos inibidores dessa enzima em pacientes multirresistentes para drogas que atuam em outras etapas do ciclo viral. Entretanto, há elevada prevalência de polimorfismos em posições relacionadas indiretamente à resistência, o que pode impactar na suscetibilidade aos inibidores de integrase durante a terapia de resgate<sup>6</sup>. Devido à baixa barreira genética do RAL e ao grande número de indivíduos com reduzida suscetibilidade a todas as classes antirretrovirais recomendadas para tratamento de entrada e resgate, há grande dificuldade de emprego do RAL em esquemas terapêuticos capazes de suprimir por longos períodos a replicação viral. É recomendado o uso desse medicamento acompanhado de duas outras drogas antirretrovirais ativas (HAART) e nem sempre esse cenário é favorável, tornando necessário o uso do RAL associado a drogas parcialmente ativas, justificando a necessidade de um teste genotípico rápido e barato para detecção precoce da emergência de mutações capazes de reduzir a atividade dos inibidores de integrase.

---

## REFERÊNCIAS

1. FDA. FDA approves new HIV drug – Raltegravir tablets used in combination with other antiretroviral agents. In: Administration USFaD, editor. FDA News, 2007.
2. Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acesso em: 30 de março de 2011.
3. Markovitz, M. Targeting Integrase: Mechanisms of Action and Mechanisms of Resistance to Integrase Inhibitors. *Clinical Care Options*; 2008.
4. Charpentier C, Karmockine M, Laureillard D, Tisserand P, Belec L, Weiss L, Si-Mohamed A, Picketti C. Drug resistance profiles for the HIV Integrase gene in patients failing Raltegravir salvage therapy. *HIV Med.* 2008; v.9, p. 765-770.
5. Hu Z e Kuritzkes. D.R. Effect of Raltegravir Resistance Mutations in HIV-1 Integrase on Viral Fitness. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; v. 55, p. 148-155.
6. Hackett JJ, Swanson P, Harris B, Holzmayer V, Yamaguchi J, Bodelle P, Brennan C, Schochetman G e Devare S. Conf Retr. *Opportunistic Infect. Comprehensive evaluation of HIV-1 integrase gene diversity in group m, n, and o viruses.* Abstract 366, 2005; Feb 22-25.