

---

# Resistência genotípica aos Inibidores de Integrase

---

**André Minhoto LANÇA\***, Luis Fernando de Macedo  
**BRÍGIDO**, Jaqueline de Souza CAVALCANTI, João  
**Leandro de Paula FERREIRA**

*Núcleo de Doenças Sanguíneas e Sexuais – Centro de Virologia  
– Instituto Adolfo Lutz*

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

---

**R**altegravir (Merck) é o único antirretroviral inibidor da enzima Integrase aprovado para uso em pacientes multifalhados como terapia de resgate<sup>1,2</sup>. Ensaios *in-vitro* e *in-vivo* apresentaram três vias de resistência a este fármaco: N155H, Q148HRK e Y143RHC<sup>3,4</sup>. Este estudo teve como objetivo avaliar a variabilidade genética da Integrase em pacientes não expostos aos inibidores desta enzima ou em uso de raltegravir, visando a identificar polimorfismos naturais relacionados à resistência, assim como à conservação do gene nos diferentes subtipos virais estudados. Para avaliar o perfil de resistência antirretroviral, foi padronizada uma metodologia de sequenciamento genômico da Integrase, após extração de RNA viral de indivíduos infectados, Transcrição Reversa, amplificação por Reação em Cadeia da Polimerase e sequenciamento do produto amplificado. A sequência obtida foi submetida ao *site* HIV Stanford Resistance Database, que possui ferramentas capazes de avaliar o perfil de mutações das sequências obtidas, apresentando laudo de resistência. Além disso, as sequências foram analisadas utilizando o software Microsoft Excel para identificação e quantificação de polimorfismos. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Epiinfo6.

Foram obtidas 136 sequências de 2004 a 2011, sendo 46 de pacientes expostos ao Raltegravir. O subtipo B foi o mais prevalente, seguido dos subtipos F e C. Formas únicas recombinantes entre os subtipos BF e BC foram observados. Os isolados dos subtipos F e C mostraram-se significativamente mais conservados do que as sequências do subtipo B ( $p < 0,01$ ). Vinte e seis pacientes tratados apresentaram mutações de resistência ao raltegravir, sendo a via Q148HR a mais comum (15 sequências), seguida da via N155H (9 sequências) e Y143RHC (4 sequências), sendo que destas, duas foram simultâneas às vias Q148 e N155. Embora regiões polimórficas tenham sido identificadas, nenhuma mutação de resistência foi identificada em pacientes não expostos ao Raltegravir. Entretanto, mutações acessórias à resistência aos inibidores de integrase, capazes de aumentar a resistência ou restaurar o *fitness* viral em presença das mutações principais, apresentaram-se frequentes, como V151I, I72V e T124A.

A alta taxa de conservação da Integrase contribuiu para confirmar a eficácia destes antirretrovirais em pacientes com falência terapêutica à HAART. Entretanto, há elevada prevalência de polimorfismos em codons relacionados indiretamente à resistência, o

---

que poderia impactar na susceptibilidade aos inibidores de Integrase durante a terapia de resgate e consequentemente facilitar a emergência das mutações principais de resistência<sup>5,6</sup>. O monitoramento destes polimorfismos pode se mostrar necessário conforme outros inibidores de integrase, como dolutegravir (Glaxo-Smith-Kline), sejam disponibilizados para o uso no tratamento da infecção pelo HIV-1.

#### REFERÊNCIAS

1. FDA. FDA approves new HIV drug: Raltegravir tablets used in combination with other antiretroviral agents. Administration USFaD, editor. FDA News; 2007.
2. Markovitz M. Targeting Integrase: Mechanisms of Action and Mechanisms of Resistance to Integrase Inhibitors. Clinical Care Options; 2008.
3. Charpentier C, Karmockine M, Laureillard D, Tisserand P, Belec L, Weiss L, et al. Drug resistance profiles for the HIV Integrase gene in patients failing Raltegravir salvage therapy. HIV Med. 2008;9:765-70.
4. Hu Z, Kuritzkes DR. Effect of Raltegravir Resistance Mutations in HIV-1 Integrase on Viral Fitness. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55:148-55.
5. Hackett JJ, Swanson P, Harris B, Holzmayer V, Yamaguchi J, Bodelle P, et al. Conf Retr. Opportunistic Infect. Comprehensive evaluation of HIV-1 integrase gene diversity in group m, n, and o viruses. Abstract. 2005;Feb:22-25:366.