ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Diversidade genotípica do HIV: Experiência de um centro nacional

/ José Poças
Director do Serviço de Doenças Infecciosas do HSB SA

/ Resumo
O autor apresenta a casuística do Hospital de S. Bernardo de Setúbal no que concerne à diversidade genotípica e virograma dos doentes a quem foi solicitado um teste de genotipagem entre 2001 e 2005, quer no âmbito do estudo multicêntrico SPREAD em que o Serviço participou, quer nos doentes que tiveram progressão virológica. São ainda analisados os principais parâmetros epidemiológicos da referida população, quer de forma isolada, quer na sua relação bionívoca.

/ Palavras-chave: Genótipos; Resistência; VIH.

/ Siglas: ABC: Abacavir; ARV: Anti-Retrovírico; CD4: Linfócitos T4; CNLCS: Comissão Nacional de Luta Contra a SIDA; CV: Carga Viral; DGS: Direcção Geral de Saúde; INSRJ: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; IO: Infecções Oportunistas; IP: Inibidor da Protease; NK: Linfocitos *Natural Killer*; NRTI: Inibidor Nucleosídico da Transcriptase Reversa; NNRTI: Inibidor não Nucleosídico da Transcriptase Reversa; NVP: Nevirapina; SK: Sarcoma de Kaposi; TARV: Terapêutica anti-retroviral; TDM: *Therapeutic Drug Monitoring*

/ Abstract
Author presents the experience of S. Bernardo's Hospital of Setúbal concerning the genotypic diversity and its pharmacological resistance in a group of 143 patients, included in SPREAD, or in whom virological progression was observed between 2001 and 2005. Several important epidemiological parameters are analysed in this group of patients, mainly in their own relation between the most important ones.

Keywords: *Genotype; Resistance; HIV.*

/ Introdução

O tratamento da infecção pelo HIV tem evoluído bastante nos últimos anos, tornando-se cada vez mais complexo[1,2,3,4,5,6], não só pela descoberta incessante de novas moléculas[7,8], novos alvos que permitem uma diversa interferência no ciclo replicativo viral[7,9] ou, simplesmente, novas estratégias terapêuticas[10,11,12,13,14,15,16], mas também pelo reconhecimento da existência de novas e mais fiáveis metodologias de avaliação da evolução clínico-laboratorial[17,18,19,20], algumas das quais com valor prognóstico.

Apesar de subsistirem ainda hoje muitas dúvidas quanto à melhor conduta efectiva perante muitos dos complexos problemas concretos com que os clínicos se deparam diariamente[21,22,23,24,25,26], bem reflectidas na multiplicidade de opiniões expressas em algumas das principais *"Guidelines"* internacionais hoje em dia disponíveis[27,28,29,30,31], longe vai o tempo em que a profilaxia primária e secundária das IO era a medida farmacológica com maior impacto no prognóstico vital e na qualidade de vida destes doentes.
Do mesmo modo se pode constatar que a

sua adequada vigilância laboratorial vai actualmente muito para além da clássica determinação periódica da CV e dos CD4.
De facto, no âmbito dos avanços no tratamento, não só podemos verificar actualmente a existência de praticamente duas dezenas de moléculas com assinalável actividade anti-retrovírica em uso corrente[32], correspondentes a cinco famílias farmacológicas distintas[32], como se perspectiva também a introdução a curto/médio prazo de novas formulações galénicas de moléculas já existentes[32], bem assim como de outras pertencentes aos grupos farmacológicos já conhecidos mas com propriedades farmacocinéticas/farmacodinâmicas, toxicidade e perfil de resistência diferentes, e ainda, de moléculas completamente novas com acção em alvos terapêuticos inéditos, numa estratégia que se pretende progressivamente mais inovadora, aproveitando as vantagens da sua inerente inter complementaridade, com o objectivo último de obter uma maior eficácia clínica e um mais adequado perfil de adesão dos doentes[33,34].
De igual forma, no que concerne aos marcadores biológicos da evolução clínica, podemos acrescentar o interesse que despertam presentemente a sua grande diversidade, nos quais se incluem os polimorfismos genéticos associados aos receptores de histocompatibilidade (HLA)[17,19,20], das quimiocinas[17,19,20], dos mediadores da resposta imunológica da responsabilidade das NK (KIR)[20], das proteínas associadas aos factores de resistência e metabolização dos ARVs (XRE, Pgp, P450)[18,19,20], etc.
Quanto aos primeiros[19,20], sabe-se que são favoráveis ao prognóstico da evolução da infecção pelo HIV os haplotipos B57, B27, B18, Bw4, B14, B51, C8 e Dr13, e que são desfavoráveis o B35, B22, B8, A23, B37e B49. A influência destes factores não se restringe contudo a este aspecto. Sabe-se ainda que, por exemplo, os haplotipos Dr B1 151, Dq0602 e o Dr15 aumentam a susceptibilidade para as infecções por micobactérias, o B8, o Dr1 e o Dr3 aumentam a susceptibilidade ao SK, enquanto o B44, o Dr4 e o Dr7 aumentam a susceptibilidade ao Síndroma de Reconstituição Imunitário. Mais ainda, o B5701 aumenta a probabilidade da emergência de reacções de hipersensibilidade ao ABC, o mesmo acontecendo possivelmente com o DrB0101 relativamente à NVP.
No que concerne ao segundo grupo acima enunciado[19,20], está bem estabelecido que a mutação delta32 do CCr5 diminui a patogenicidade da infecção.
No que diz respeito a terceiro grupo[20], constatou-se que o genótipo KIR 3DS1 também reduz a patogenicidade da infecção, ao passo que o inverso se provou relativamente ao genótipo KIR 2SD2.
Outro dos grandes avanços no controlo clínico destes doentes foi a possibilidade de se recorrer à genotipagem e assim se inferir da maior ou menor probabilidade de resposta a um determinado fármaco ou a uma classe farmacológica[21,35,36,37]. Mais polémico é contudo, o lugar que os estudos de fenotipagem podem desempenhar na prática clínica corrente, embora nalguns centros com menores recursos se opte por complementar o estudo genotípico efectuando, como o denominado fenótipo virtual, utilizando para tal algumas bases de dados disponíveis por via informática[21].
Mais recentemente, outras técnicas se vieram juntar às já descritas, apresentando um potencial interesse prático considerável, tais como a TDM[18,38,39,40,41,42,43,44,45,46] e as determinações do *"fitness"* viral[47,48] e da sua capacidade replicativa[17].
Em suma, tal como se afirmou de início, a complexidade inerente a esta infecção não pára de aumentar[49,50,51,52,53,54], havendo uma profusa investigação básica a um nível perfeitamente inédito na história da ciência médica, sendo o futuro determinado, no âmbito do tema que nos ocupa nesta curta reflexão, pela complementaridade das estratégias já ensaiadas e as que ainda venham a ser implementadas a prazo[55,56,57,58,59,60], numa síntese que ninguém será capaz de antever com exactidão neste momento. Seguramente, contudo, com muitos avanços e recuos, como sempre foi timbre do nosso mister ...

/ Materiais e métodos

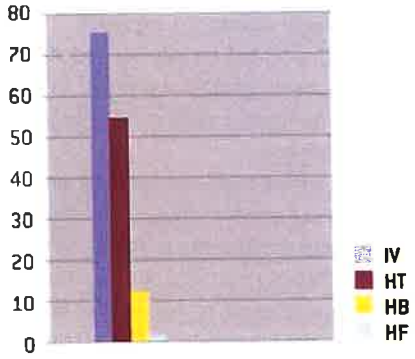
A presente casuística consiste na análise de alguns dos dados que estão registados na base do Laboratório de Biologia Molecular do Serviço de Imunohemoterapia do Hospital Egas Moniz onde as amostras do Hospital de S. Bernardo são processadas, quando se solicita a genotipagem e o virograma dos doentes nele assistidos desde o ano de 2001, altura em que este tipo de informação passou a estar disponível, por rotina, no nosso país.
Foi pois analisada a sua distribuição quanto aos seguintes parâmetros: Naive ou não relativamente à terapêutica anti-vírica prévia, diversidade genotípica, origem geográfica provável da infecção, sexo, categoria de transmissão, e padrões de resistência aos anti-retrovíricos então disponíveis.
Foi igualmente efectuada uma análise relacional quanto à sua distribuição, tomando como base a possível influência biunívoca de alguns dos parâmetros analisados previamente de forma individual, numa tentativa de explicar melhor os resultados obtidos, tendo também em consideração a caracterização epidemiológica da população que acorre a esta unidade hospitalar e já objecto de múltiplos estudos efectuados.
Dada a dimensão da amostra, não foi realizada qualquer análise estatística quanto à significância das diferenças encontradas, não só por este mesmo facto, mas também pela ausência de outras casuísticas equiparáveis à do presente estudo, em termos da sua caracterização epidemiológica e metodologia.

/ Resultados

Foram analisados os dados de um total de 143 doentes, dos quais 122 (83,5%) não Naives (ÑN) e 21 (16,5%) Naive (N). Destes últimos, 17 (80,9%) foram incluídos no denominado estudo SPREAD.
No que diz respeito à análise genotípica, apurou-se que 49 (34,3%) correspondiam ao Grupo B (B) e 94 (65,7%) aos Grupos não B (~B). Também se apurou que 126 (88,1%) eram formas não Recombinantes (~R) e 17 (11,9%) eram Recombinantes (R). Dentro dos grupos ~B e R encontramos as seguintes variedades: 1A, 1AGAE, 6AG, 6BG, 1BGB, 3C, 1DF, 1F, 72G e 2UG.
Quanto à origem geográfica provável da infecção, apurou-se que 123 (84%) eram de origem Europeia (E) e 20 (14%) extra Europeia (~E). Deste último grupo, 18 (90%) tinham origem Africana e 2 (10%) na América do Sul. Fazendo a análise por países, tivemos 122

(85,3%) de Portugal (P) e 21 (14,7%) de outros diversos países (~P). Analisando este último grupo com um pouco mais de pormenor, apurou-se que 18 (85,7%) eram de África (sendo 6 de Angola, 1 da Costa do Marfim, 5 de Cabo Verde, 1 dos Camarões, 2 da Guiné Bissau, 2 de Moçambique e 1 de S. Tomé e Príncipe), 2 (9,6%) da América do Sul (ambos do Brasil), 1 (4,8%) Europeu (Alemão).
Na divisão por sexo, 103 (69,9%) eram Masculinos (M) e 40 (30,1%) eram Femininos (F), e na divisão por Categoria de Transmissão, 76 (53,1%) eram IVDU (IV), 54 (37,8%) Heterossexuais (HT), 12 (8,4%) Homo/Bissexuais (HB), e 1 (0,7%) Hemofílico (HF) (Gráfico I).

GRÁFICO I



Analisando seguidamente as diferenças encontradas relativamente à influência relativa de alguns dos parâmetros já anteriormente analisados de forma individual uns nos outros, podemos apresentar o seguinte:
Dentro dos doentes com genótipo B, 93,9% (46 d.) tinham adquirido a infecção na Europa e os restantes 6,1% (3 d.) fora deste continente, e 40,8% (20 d.) tinham sido infectados por via sexual e 59,2% (29 d.) por via sanguínea, ao passo que para os outros diversos genótipos essa mesma distribuição foi de, respectivamente, 82,9% (78 d.) e 17,1% (16 d.), e de, 48,8% (46 d.) e 51,2% (48 d.) (Gráficos II e III).

GRÁFICO II

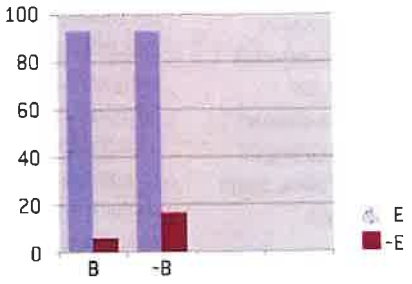
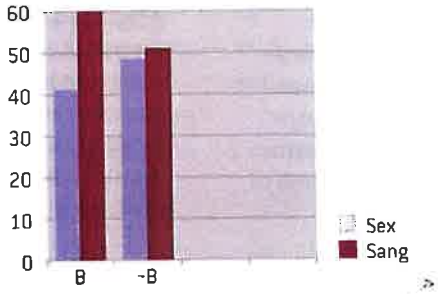


GRÁFICO III



Dentro dos doentes com formas recombinantes, 47,1% (8 d.) tinham adquirido a infecção na Europa e os restantes 52,9% (9 d.) fora deste continente, e 70,6% (12 d.) tinham sido infectados por via sexual e 29,4% (5 d.) por via sanguínea, ao passo que para os doentes com infecção por formas não recombinantes essa mesma distribuição foi de, respectivamente, 91,3% (115 d.) e 8,7% (11 d.), e de, 42,9% (54 d.) e 57,1% (72 d.) (Gráficos IV e V).

GRÁFICO IV

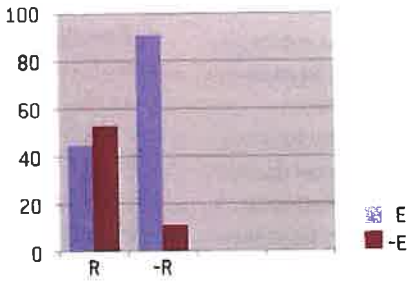
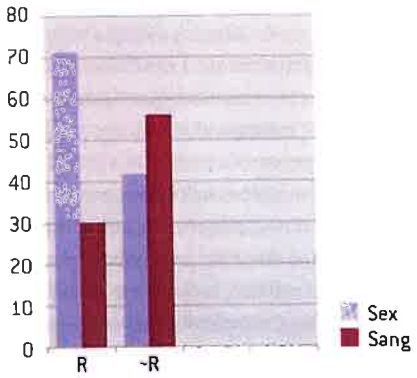


GRÁFICO V



Dentro dos doentes naive, 14,3% (3 d.) estavam infectados por genótipos B e os restantes 85,7% (18 d.) por outros diversos genótipos, 33,3% (7 d.) estavam infectados por formas recombinantes e 66,7% (14 d.) por formas não recombinantes, e, finalmente, 66,7% (14 d.) tinham adquirido a infecção por via sexual e 33,3% (7 d.) por via sanguínea, ao passo que nos doentes não naive essa mesma distribuição foi, respectivamente de 37,8% (46 d.) e 62,2% (76 d.), 8,2% (10 d.) e 91,8% (112 d), e, ainda, 40,2% (49 d.) e 59,8% (73 d.) (Gráficos VI, VII, e VIII).

GRÁFICO VI

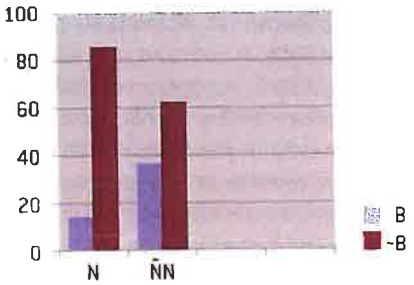


GRÁFICO VII

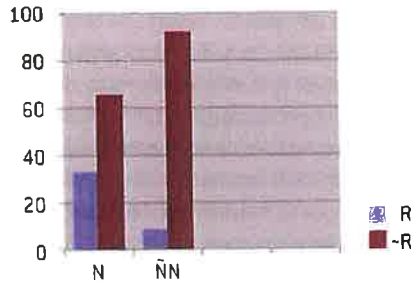
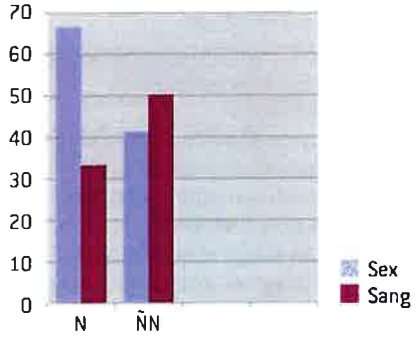


GRÁFICO VIII



Dizer ainda que, quanto aos padrões de resistência encontrados nos doentes não naive (secundária), apurou-se que, quanto à distribuição por nº de classes farmacológicas, 20,6% tinham resistência a 1 classe, 42,6% a 2 classes, e 9,8% a 3 classes (Total: 75,4%), e quanto às 3 diferentes classes individualmente consideradas, apurou-se que, 60,7% apresentavam resistência aos NRTIs (N), 50,8% aos NNRTIs (NN), e 27,5% aos IPs (PI) (Gráficos IX e X).

GRÁFICO IX

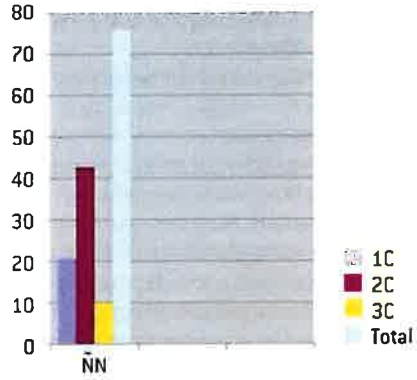
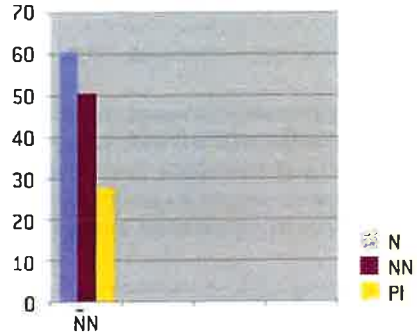


GRÁFICO X



Finalmente quanto ao padrão de resistência nos doentes naive (primária), apurou-se uma taxa de 9,5% (2 casos), ambos aos IPs, 1 num doente infectado por genótipo G e outro por uma forma recombinante UG.

/ Discussão

A genotipagem é uma análise que permite, não só ao clínico, o necessário acesso a informações que se podem revelar extremamente úteis para as decisões inerentes à alteração de uma TARV que, a partir de certa altura se revele incapaz de controlar eficazmente a CV[61,62,63], mas também ainda, à generalidade da comunidade científica, o fundamental conhecimento da epidemiologia molecular ao nível local, regional e planetário, cuja importância não é menor para a compreensão global da fisiopatologia desta grave pandemia e da sua dinâmica evolutiva[64,65].

Dentro do primeiro daqueles aspectos mencionados, deve referir-se que embora a generalidade das "*Guidelines*" vá no sentido de recomendar a mudança da composição ou a intensificação da TARV em doentes com falência virológica, mesmo sem falência imunológica, desde que se disponha ainda de terapêutica potencialmente útil, dado se considerar que, em média, com CV detectável (> 50 < 1.000), a taxa de progressão clínica é de cerca de 70% aos 2 anos, estudos recentemente publicados parecem por um pouco em dúvida esta estratégia[66].

No que concerne ao segundo aspecto, vem a propósito mencionar que trabalhos que se têm realizado na população portuguesa atestam uma alteração substancial do seu padrão epidemiológico nos últimos anos, nomeadamente, o crescimento percentualmente progressivo dos genótipos não B[67,68], constatação que mais recentemente foi também posta em evidenciada noutros países europeus[69].

Dentro destes genótipos, o G e seus recombinantes, assumem particular relevância, embora a sua distribuição não seja uniforme no nosso país, dado haver evidência de uma maior prevalência na região correspondente à periferia de Lisboa, onde de resto o HSB está inserido[68].

Seguramente que estes fenómenos não são alheios, sendo antes mesmo em grande parte determinados, quer pelo aumento da importância relativa da categoria de transmissão sexual desta infecção (sobretudo a heterossexual), conforme é confirmado pelos dados oficiais fornecidos pela CNLCS, INSRJ e DGS, quer por um cada vez maior contacto com as diversas populações emigrantes, sobretudo, entre nós, as de origem Africana (continente onde se regista a maior diversidade genotípica), por razões históricas e sociológicas bem conhecidas.

É pois, por todas estas razões, perfeitamente compreensível as diferenças encontradas entre os doentes N e ÑN, nomeadamente no que se refere à distribuição referente às categorias de transmissão, à origem geográfica provável da infecção, e à percentagem relativa de formas recombinantes e de genótipos não B.

No que concerne ao padrão de resistências secundárias encontrado, ele foi em tudo semelhante a um recentemente publicado na literatura internacional com origem nos EUA[70], reflectindo seguramente a adopção generalizada das mais credenciadas *Guidelines* internacionais já anteriormente referidas, segundo as quais a classe dos NRTIs foi primeira a ser utilizada na prática clínica, e até 1995, em regimes de mono e biterapia, mas também a cada vez maior tendência para se privilegiar a utilização dos NNRTIs em detrimento dos IPs nos regimes de combinações triplas com NRTIs, por razões de menor toxicidade metabólica e maior comodidade posológica dos primeiros, se bem que apresentando o (grande) inconveniente de uma reconhecida menor barreira genética.

Relativamente à taxa de resistência primária, embora a amostra não seja significativa, os valores encontrados situam-se dentro dos limites esperados pelos estudos ultimamente realizados[68,71].

Por último, referir outros dois aspectos algo ainda polémicos e pouco estudados no nosso país, embora merecedores de maior atenção e investigação nos próximos tempos.

O primeiro, refere-se à possível menor susceptibilidade dos genótipos não B, em

particular o G, aos diversos ARVs, sobretudo aos IPs, havendo presentemente dados discordantes na literatura[68,72].
O segundo, aparentemente anacrónico, refere-se à existência de uma significativa diminuição da taxa de resistências primárias nas populações estudadas em Montreal[73] e em Amsterdam[74]. Segundo estes autores, de uma forma muito resumida, a eficácia dos regimes de TARV hoje disponíveis e o êxito das estratégias de promoção da adesão e de diminuição dos factores de risco, serão as principais explicações, dado que até há alguns (poucos) anos a esta parte, ainda estariam a sofrer as consequências da existência de um número significativo de doentes oriundos da era da mono e da biterapia, com problemas de resistência muito graves e complexos.
E então, entre nós, como será?

/ Conclusões

Em função do exposto, podemos pois concluir que, em primeiro lugar, o adequado controlo da evolução clínico-laboratorial dos doentes infectados pelo HIV1 vai muito para além da vigilância periódica da CV e dos CD4, tal como foi devidamente enfatizado na introdução.
Regista-se, na população estudada e assistida no HSB de Setúbal, uma predominância de estirpes não B, bem como uma prevalência não desprezível de formas recombinantes, por vezes complexas.
Nos doentes com genótipo não B, verificou-se uma distribuição equitativa entre as diferentes categorias de transmissão, ao passo que nos doentes com genótipo B houve uma clara predominância da transmissão sanguínea relativamente à sexual.
Nos doentes com formas recombinantes, ao contrário dos restantes, registou-se uma predominância da origem extra-europeia da infecção e, sobretudo, das categorias de transmissão sexual.
A importância relativa do genótipo não B foi mais acentuada nos doentes naive do que nos não naive, o mesmo acontecendo com as formas recombinantes e a categoria de transmissão sexual.
Os padrões de resistência primária e secundária são idênticos aos registados na literatura internacional, assumindo proporções que implicam vigilância epidemiológica apertada, bem como a ponderação sobre a necessidade prática, a curto prazo, da mudança de estratégia da TARV e do seu adequado controlo clínico-laboratorial.
Tomando em consideração que a probabilidade de se desenvolver resistência aos ARVs com impacto clínico varia, entre outros factores, consoante os genótipos considerados relativamente às diferentes classes farmacológicas (NNRTIs: HIV2, HIV1N, HIV1 MF; IPs: HIV1 MG), bem como ainda, os dados apresentados por esta amostragem, que estão corroborados, no essencial, pelos da literatura especializada, perspectiva-se que a genotipagem prévia à instituição do primeiro esquema de TARV possa vir a ser em breve uma recomendação que abranja outros grupos, para além dos que presentemente se consideram na maioria dos centros que se dedicam ao tratamento destes doentes e que constam nas *"Guidelines"* mais credenciadas.

/ Bibliografia

1) Clark,RA, Wilcox,R, Besh,L "The antiretroviral experienced patient" Am J Med Sci, 2004, 328, 1, 10-16
2) Levy,JA, Walker,B in "Second International Conference on HIV Pathogenesis and Treatment" http://www.medscape.com/viewprogram/2591_pnt
3) Levy,JA " HIV pathogenesis: Virologic and immunologic features with attention to cytokines" http://www.medscape.com/viewarticle/3363/_pnt
4) Ward,D "HIV superinfection and coinfection", http://www.medscape.com/ viewprogram/3248_pnt
5) Harris,M, Zala,C, Montaner,JSC "Antiretroviral treatment failure: Second-line and salvage therapy" http://www.medscape.com/viewprogram/3353_pnt
6) Poulton,MB, Sabin,CA, Fisher,M "Immunological changes during treatment interruptions: Risk factors and clinical sequelae" AIDS, 2003, 17, 1, 126-128
7) Eron,JJ "View from the pipeline: The 2004 review of experimental antiretrovirals" PRN Notebook, 2004, 9, 3, 24-32
8) Conway,B "Clinical trials for HIV: The latest data on old and new drugs", http:// www.medscape.com/ viewprogram/3248-pnt
9) Wainberg,MA "Investigational drugs for the treatment of HIV infection" http://www.medscape.com/viewprogram/3363_pnt
10) Schooley,RT "Antiretroviral therapy: Options and strategies" http://www. medscape.com/ viewprogram/3353_pnt
11) Maitland,D, Boffito,M Back,DJ "Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic considerations of once daily dosing antiretroviral drugs" http://www.medscape.com/ viewprogram/ 3193_pnt
12) Simmons,R, Siliciano,RF "Can antiretroviral therapy ever be stoped? An update" AIDS Reader, 2004, 14, 8, 435-442
13) Dybul,M, Nies-Kraske,E, Dewar,R, et al "A proof-of-concept of short-cycle intermittent antiretroviral therapy with once-daily regimen of DDI, 3TC ad EFV for the treatment of chronic HIV infection", JID, 2004, 189, 1, 1974-1982
14) Ward,D "Novel antiretroviral therapy strategies: Intermittent therapy and 3TC monotherapy" http:// www.medscape.com/viewarticle/3248_pnt
15) Foli,A, Maserati,R, Barasola,G, et al "Strategies to decrease viral load rebound, and prevent loss of CD4 and onset of resistance during STI" Antiviral Therapy, 2004, 9, 1, 123-132
16) Staszewski,S "PI therapy: Boosted an double boosted therapy options to the fore" PRN Notebook, 1994, 9, 1, 8-13
17) Daar,ES "Novel viral markers predict HIV disease progression" PRN Notebook, 2004, 9, 3, 3-8
18) Back,DJ "Pharmaokinetics, pharmacogenetics, and HIV: The aim to optimize antiretroviral therapy" PRN Nootebook, 2004, 9, 2, 3-8
19) Telenti,A "New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection" Clin Microbiol Infect, 2002, 8, 137-143
20) Nolan,D, Gaudieri,S, John,M, Mallal,S "Impact of host genetics on HIV disease progression and treatment: new conflicts on an ancient battleground", AIDS, 2004, 18, 9, 1231-1240
21) Panidou,ET, Trikalinos,TA, Ionnadis, JPA " Limited benefit of antiretroviral resistance testing in treatment-experienced patients" AIDS, 2004, 18, 16, 2153-2161
22) Markowitz,M, Walker,BD "Update on the treatment of acute and early HIV infection" PRN Notebook, 2004, 9, 2, 9-14
23) Glesby,MJ "HIV and cardiovascular disease: Responding to the risk", PRN Notebook, 2004, 9, 2, 15-23
24) Palefsky,J "Diagnosis and management of HPV-associated anogenital dysplasia in HIV-infected men and women" PRN Notebook, 2004, 9, 2, 24-31
25) Peters,M "Coinfection with HIV and HBV: Diagnosis and therapy" PRN Notebook, 2004, 9, 3, 14-23
26) Chung,R "Management of HIV / HCV coinfection: Un update" PRN Notebook, 2004, 9, 1,

14-19

27) DHHS (Department of Health and Human Services)

28) IAS (International AIDS Society)

29) EACS (European AIDS Clinical Society)

30) BHIVA (British HIV Association)

31) NYSTDHAI (New York State Department of Health AIDS Institute)

32) Jonh's Hopkins HIV Guide

33) Shafer,RW "HIV resistance 2004: Highlights of the XIII International HIV Drug Resistance Workshop, http://www.medscape.com/viewarticle/488799_print

34) O'Brian,WA, Cohan,GR "Antiretroviral drug sequencing: Managing resistance across the continuum of care" http://www.medscape.com/viewprogram/2898_index

35) Clavel,F "Mechanisms of HIV drug resistance: A premier" PRN Notebook, 2004, 9, 1, 3-7

36) Kuritzkes,DR "HIV drug resistance: New insight and updated practices" PRN Notebook, 2004, 9, 3, 9-13

37) Lucas,GM, Gallant,JE, Moore,RD "Relationship between drug resistance and HIV-1 disease progression or death in patients urdergoing resistance testing" AIDS, 2004, 18, 11, 1539-1548

38) Burger,DM "Pharmacologic advances in antiretroviral therapy: A key factor in therapeutic success" http://www.medscape.com/viewprogram/3353_pnt

39) Burger,DM "Highlights of the 5th International Workshop on Clinical Prarmacology of HIV Therapy" http://www.medscape.com/viewarticle/474264_print

40) Flexner,CW "Advances in HIV pharmacology: Protein binding, pharmacogenetics, and TDM" Topics in HIV Medicine, 2003, 11, 2, 40-44

41) Aarnoutse,RE, Schapiro,JM, Boucher,CAB, Hekster,YA "TDM: An aid to optimising response to antiretroviral drugs?" Drugs, 2003, 63, 8, 741-753

42) Rakhamanina,NY, Van Den Anker,JN, Solding,SJ "TDM of antiretroviral therapy", AIDS Patient Care and STDs, 2004, 18, 1, 7-14

43) Soldin,P, Elin,RJ, Sodin,SJ "TDM in HIV/AIDS: Quo vadis?", Arch Pathol Lab Med, 2003, 127, 102-104

44) van Heeswijk,RPG "Critical issues in TDM of ARVs" Therapeutic Drug Monitoring, 2002, 24, 3, 323-331

45) Burger,DM, Aarnoutse,RE, Hugen,PWH "Pros and cons of TDM of ARVs" Current Opinion in Infections Diseases, 2002, 15, 17-22

46) Acosta,EP, Gerber,JG "Position paper on TDM of ARVs" AIDS Research and Human Retroviruses, 2002, 18, 12, 825-834

47) Vella,S "Antiretroviral drug resistance and viral fitness", http://www.medscape. com/viewprogram/2992_pnt

48) Petropolous,CJ "HIV-1 fitness" HIV Drug Resistance Symposium, ICAAC, Washington, 2004

49) Branson,BM "Uderstanding and utilizing new techniques for HIV testing" PRN Notebook, 2003, 8, 4, 3-6

50) Addo,MM "HIV long-term nonprogression: Insights into pathogenesis and viral control" PRN Notebook, 2003, 8, 4, 7-10

51) Lieberman,J "Shooting the messenger: Harssening RNA interference to combat HIV infection" PRN Notebook, 2003, 8, 4, 11-14

52) Dybul,M, Gulick,RM "State of the art: The new DHHS HIV treatment guidelnes and current controversies in antiretroviral therapy" PRN Notebook, 2003, 8, 4, 15-24

53) Lederman,M "HIV immunopathogenesis and correlates of protection" http://www.medscape.com/viewprogram/2985_pnt

54) Stevenson,M "Virus and host factors in HIV pathogenesis" http://www.medscape.com/viewprogram/2985_pnt

55) Ferrentelli,F, Cafaro,A, Ensoli,B "Nonstrutural HIV proteins as targets for prophylactic or therapeutic vaccines" Curr Opin Biotechnol, 2004, 15, 6, 543- 556

56) Cohen,J "AIDS vaccines: The first shot in a highly targeted strategy" Science, 2004, 306, 5700, 1276-1277

57) Pancharoen,C, Ananworanich,J, Thisyakorn,U "Immunization for persons infected with HIV" Curr HIV Res, 2004, 2, 4, 293-299

58) Pett,SL, Kelleher,AD "Cytokine therapies in HIV-1 infection: Present and future" Expert Rev Anti Infect Ther, 2003, 1, 1, 83-96

59) Buckland,MS, Pinching,AJ "Immunology of HIV: Filling the details" Int J STD AIDS, 2004, 15, 9, 574-582

60) Draenert,R, Goebel,FD "What's new in HIV/AIDS: Protective immunity in HIV infection. Where do we stand?" Infection, 2004, 32, 4, 250-252

61) Klein,MB, Willemot,P, Murphy,T, Lalonde,RG "The impact of initial HAART on future treatment sequences in HIV infection" AIDS, 2004, 18, 14, 1895-1904

62) Kantor,R, Shafer,RW, Follansbee,S, et al "Evolution of resistance to drugs in HIV-1 infected patients failing antiretroviral therapy" AIDS, 2004, 18, 11, 1503-1511

63) Ormaasen,V, Sandvik,L, Holberg-Peterse,,M, et al "An algorithmn-based genotypic resistance score is associated with clinical outcome in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy" HIV Medicine, 2005, 5, 6, 400-406

64) Martins,HC "Distribuição Mundial dos genótipos: Epidemiologia molecular do HIV" Manual sobre SIDA, Permaneyer, 2001, 61-65

65) Taveira,N, Bártolo,I, Barroso,H "Papel dos virus recombinantes na epidemiologia da infecção pelo HIV" 2nd HIV-AIDS Virtual Congress, 2001, 483-504

66) Raffati,SP, Fusco,JS, Sherrill,BH, et al "Effect of persistent moderate viremia on disease progression during HIV therapy" http://www.medscape.com/viewprogram/ 3554_pnt

67) Tavcira,N " Epidemiologia molecular da infecção pelo HIV em Portugal" 1st HIV-AIDS Virtual Congress, 2000, 117-127

68) Carvalho,AP, Gomes,P, Diogo,I, e tal "Epidemiologia da infecção pelo HIV em Portugal: Evolução para padrão único na Europa?" 5th HIV-AIDS Virtual Congress, 2004 (*in press*)

69) van de Vijver,DAMC, Wensing,AMJ, de Coul,EO, e tal "Increasing prevalence of HIV-1 non-B subtypes across Europe from 1996-1999 to 2000-2002. Results from CATCH-study" HIV Medicine, 2004,5, 3, 188-189

70) Richman,DD, Morton,SC, Wrin,T, et al "The prevalence of antiretroviral drug resistance in USA" AIDS, 2004, 18, 10, 1393-1401

71) Duque,V "Resistência aos anti-retrovíricos em doentes *drug naive*" 2nd HIV-AIDS Virtual Congress, 2001, 387-393

72) Holguin,A, Paxinus,E, Hertogs,K, et al "Impact of frequent natural polymorphisms at a protease gene on the in vitro susceptibility to protease inhibitors in HIV-1 non-B subtypes" Journal of Clinical Virology, 2004, 31, 215-220

73) Routy,JP, Machouf,N, Edwards,MD, et al "Factors associated with decrease in the prevalence of drug resistance in newly HIV-1 infected individuals in Montreal" AIDS, 2004, 18, 17, 2305-2312

74) Bezemer,D, Jurriaans,S, Prins,M, et al "Declining trend in transmission of drug transmission of drug-resistant HIV-1 in Amsterdam" AIDS, 2004, 18, 11, 1571-1577

/ Agradecimentos

O autor agrade ao Dr. Ricardo Camacho a possibilidade de acesso à base de dados dos doentes tratados no HSB SA, sem a qual esta apresentação realizada durante o último Congresso Nacional sobre SIDA seria de todo impossível.

A todos os meus colaboradores de muitos anos também o meu sincero reconhecimento.