

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS**

Caroline de Araujo Barroco

**Influência de polimorfismos nos
genes envolvidos na
farmacocinética da terapia
antirretroviral em relação aos efeitos
adversos em indivíduos vivendo
com HIV**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2019**

Caroline de Araujo Barroco

**Influência de polimorfismos nos
genes envolvidos na
farmacocinética da terapia
antirretroviral em relação aos efeitos
adversos em indivíduos vivendo
com HIV**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Biociências da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre

Orientadora: Dr^a. Vanessa Suñé Mattevi

**Porto Alegre
2019**

Catlogação na Publicação

De Araujo Barroco, Caroline

Influência de polimorfismos nos genes envolvidos na farmacocinética da terapia antirretroviral em relação aos efeitos adversos em indivíduos vivendo com HIV/ Caroline de Araujo Barroco. -2019.

83 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Biociências, 2019.

Orientador (a) : Dr^a Vanessa Suñe Mattevi.

1. HIV. 2.Terapia antirretroviral. 3.Farmacogenética.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

INSTITUIÇÃO E FONTE FINANCIADORA

Instituição:

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA),
Laboratório de Biologia Molecular da UFCSPA, Hospital de Clínicas de Porto
Alegre (HCPA), Hospital Escola UFPel e Hospital Universitário Dr. Miguel Riet
Corrêa Jr. da FURG.

Fonte financiadora:

Editais Universal 2016 do CNPq e PPSUS 2013-2015 da Fundação de Amparo
à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

"Há uma força motriz mais poderosa que o vapor,
a eletricidade e a energia atômica: a vontade."

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Ao defensor audaz de suas ideias, princípios e valores, o homem mais amoroso e responsável, o qual me ensinou a amar a natureza e a buscar com afinco meus objetivos, Mario Norberto Rey Barroco, meu herói.

À grande mulher Marilda de Araujo Barroco. Sou grata pelos fundamentos básicos de organização e planejamento pessoal e profissional, além de espelhar-me na sua paciência, compaixão e amor, meu exemplo.

À menina mais doce e gentil, apontando sempre a justiça nas relações humanas, é a grande companheira dos meus passos, Mariana de Araujo Barroco, minha melhor amiga.

Ao meu amor, Eduardo Álvares Balbuena, que com muita paciência, dedicação e carinho, divide seus dias comigo, minha paixão.

Aos grandes amores da minha vida, citados acima, dedico, não apenas este trabalho, mas também todas as vitórias que me foram possíveis até hoje, pois sem exceção, elas são resultado de um grande apoio e uma relação de respeito e confiança.

À minha orientadora Prof^a Dr^a Vanessa Suñé Mattevi que me recebeu de braços abertos para me acompanhar nesta jornada. Tenho profunda admiração pelo seu trabalho e foi uma honra integrar seu grupo de pesquisa.

Aos professores e colegas do Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Biociências da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Aos recursos dos editais Universal 2016 do CNPq e PPSUS 2013-2015 da FAPERGS.

Às instituições envolvidas: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Escola UFPel, Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. da FURG e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

A todos que convivem com o HIV.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	7
Lista de Figuras e Tabelas	8
Resumo	9
Abstract	10
1. Introdução	11
1.1 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.....	11
1.2 Terapia Medicamentosa.....	14
1.3 Farmacogenética	17
2. Justificativa	20
3. Objetivo	21
3.1 Objetivo geral.....	21
3.2 Objetivos específicos	21
4. Referências	22
5. Redação científica.....	26
5.1 Artigo Científico.....	26
5.2 Normas da Revista.....	50
6. Considerações finais	59
7. Anexos	60
7.1 Anexo 1	60
7.2 Anexo 2.....	63
7.3 Anexo 3	67
8. Currículo Lattes.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida, *acquired immunodeficiency syndrome*, do inglês.

ATV: atazanavir.

CD4: *cluster of differentiation 4*, do inglês.

CD8: *cluster of differentiation 8*, do inglês.

CCR5: C-C receptor de quimiocinas 5.

CXCR4: C-X-C receptor de quimiocinas tipo 4.

cDNA: ácido desoxirribonucleico complementar.

DNA: ácido desoxirribonucleico.

EFV: efavirenz.

HIV: vírus da imunodeficiência humana, *human immunodeficiency virus*, do inglês.

INI: inibidores de entrada (fusão e integração) do DNA do HIV com o genoma do hospedeiro.

IP: inibidores da protease.

ITRN: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos.

ITRNN: inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos.

RNA: ácido ribonucleico.

SNC: sistema nervoso central.

TARV: terapia antirretroviral.

UGT: uridina 5'difosfo-gluconosiltransferase

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figuras:

Figura 1: Principais enzimas envolvidas no metabolismo hepático do efavirenz.

Fonte: PHARMGKB, 2018.

Figura 2: Principais enzimas envolvidas no metabolismo hepático do atazanavir. Fonte: PHARMGKB, 2018.

Tabelas:

Tabela 1: Comparação das novas diretrizes que recomendam a escolha da terapia antirretroviral. Fonte: Ministério da Saúde, 2016 e 2017.

RESUMO

A terapia antirretroviral (TARV) para indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é constituída pela combinação de fármacos de diferentes classes. Dentre os efeitos adversos a longo prazo desta terapia destacam-se a lipodistrofia e a dislipidemia. Sabendo-se que as variações genéticas estão envolvidas na modulação das respostas farmacológicas, este estudo transversal visou avaliar a associação de polimorfismos nos genes codificadores de proteínas metabolizadoras dos fármacos com os efeitos adversos da TARV.

Foram colhidos dados referentes aos efeitos adversos e amostras de DNA de 857 pacientes portadores de HIV que utilizavam TARV há pelo menos um ano. Foram genotipados os polimorfismos *CYP2B6* 516G>T (rs3745274), *CYP3A4**1B (rs2740574), *CYP3A4**22 (35599367) e *CYP3A5**3 (776746) por reação em cadeia da polimerase em tempo real.

A prevalência da lipodistrofia apresentou diferença significativa entre os grupos étnicos avaliados (brancos 64,1% e não-brancos 44,9% $P = 0,001$). Os padrões de lipodistrofia do tipo lipohipertrofia (brancos 27,5% e não-brancos 19,4% $P = 0,001$) e lipoatrofia (brancos 33,0% e não-brancos 48,4% $P = 0,055$) apresentaram diferença significativa entre as etnias. Os indivíduos brancos também apresentaram maior prevalência de hipertrigliceridemia ($P = 0,001$) e hipercolesterolemia ($P = 0,015$).

A lipodistrofia foi mais prevalente em indivíduos brancos e apresentou associação ao alelo *3 do polimorfismo *CYP3A5**3 e ao uso de atazanavir. São necessários mais estudos nesta área para que variantes genéticas possam ser utilizadas na prática clínica para determinação prévia dos regimes antirretrovirais.

Palavras-chave: HIV, terapia antirretroviral, farmacogenética.

ABSTRACT

Antiretroviral therapy (HAART) for individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV) is a combination of drugs of different classes. Long-term adverse effects of this therapy include lipodystrophy and dyslipidemia. Knowing that genetic variations are involved in the modulation of pharmacological responses, this cross-sectional study aimed to evaluate the association of polymorphisms in drug-metabolizing protein-coding genes with adverse effects of HAART.

Adverse effects data and DNA samples were collected from 857 HIV-positive patients who had used HAART for at least one year. *CYP2B6* 516G>T (rs3745274), *CYP3A4**1B (rs2740574), *CYP3A5**22 (rs35599367) and *CYP3A5**3 (rs776746) polymorphisms were genotyped by real-time polymerase chain reaction.

The prevalence of lipodystrophy showed a significant difference between the evaluated ethnic groups (white 64.1% and non-white 44.9%; $P = 0.001$). Lipohypertrophy (white 27.5% and non-white 19.4% $P = 0.001$) and lipoatrophy (white 33.0% and non-white 48.4% $P = 0.055$) patterns showed a significant difference between ethnicities. White individuals also had a higher prevalence of hypertriglyceridemia ($P = 0.001$) and hypercholesterolemia ($P = 0.015$). The presence of variant *CYP3A5**3 was associated with lipodystrophy and lipoatrophy.

Lipodystrophy was more prevalent in white individuals and was associated with *CYP3A5**3 polymorphism and atazanavir use. Further studies in this area are required before genetic variants can be used in clinical practice for the prior determination of antiretroviral regimens.

Keywords: HIV, antiretroviral therapy, pharmacogenetics.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Em 1981, foi relatada a ocorrência de vários pacientes que apresentavam um conjunto de sintomas que caracterizava uma síndrome de imunodeficiência, que passou a ser conhecida como a síndrome da imunodeficiência adquirida (*AIDS*, em inglês). Seu agente causal, o vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês, *human immunodeficiency virus*) foi isolado apenas em 1983 pelos pesquisadores Françoise Barré-Sinoussi e Luc Montagnier, no Instituto Pasteur em Paris, França. A descoberta recebeu o Prêmio Nobel de Medicina de 2008 (LEVER; BERKHOUT, 2008).

O HIV é um patógeno intracelular obrigatório, caracteriza-se como retrovírus, o que implica em que seu material genético seja armazenado em duas moléculas de RNA fita simples. Para replicar-se, introduz o RNA viral e a enzima transcriptase reversa em células humanas, a fim de que, a partir deste molde, uma molécula de DNA complementar (cDNA) seja sintetizada. Esta molécula será integrada ao genoma da célula hospedeira pela enzima integrase. Inicialmente, são removidos dois nucleotídeos da extremidade 3' do cDNA viral e assim ele é unido ao DNA humano. A extremidade 5' é cortada para possibilitar a ligação com a sequência da célula hospedeira. O processo de transcrição e tradução são realizados normalmente com o maquinário celular humano, promovendo a replicação viral. Os novos vírus formados são liberados no ambiente extracelular com capacidade de invadir novas células e repetirem o processo de replicação (GONÇALVES, 2014; TEKESTE et al., 2015).

A transmissão do HIV se dá através da troca de fluidos corporais entre indivíduos. Ele invade as células através da ligação entre a glicoproteína própria GP120 e o CD4 (*cluster of differentiation 4*, do inglês), receptor glicoproteico presente em células humanas. O C-C receptor de quimiocinas 5 (CCR5) e C-X-C receptor de quimiocinas tipo 4 (CXCR4) também participam do processo de penetração do vírus na célula humana. Os principais tipos celulares infectados são os linfócitos T CD4+, monócitos, macrófagos, células dendríticas e células de Langerhans (MORA CARPIO; ADIL, 2017). Após a infecção, as células do hospedeiro CD4+ apresentam na sua superfície partículas de proteínas do vírus.

Desta forma, são reconhecidas por células citotóxicas, os linfócitos CD8+ (*cluster of differentiation 8*, do inglês), capazes de eliminar células infectadas. Ao longo do processo infeccioso, os linfócitos CD4+ vão sendo eliminados como mecanismo de defesa imunológica concomitante com a infecção de novas células (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2010). São características importantes da doença a redução gradual do número de linfócitos T CD4+ e a diminuição da capacidade imunológica do paciente, podendo leva-lo a óbito frente a doenças oportunistas e demais comorbidades (RINALDO et al., 2017).

O curso natural da infecção pelo HIV tem um período inicial de duas semanas a seis meses de infecção aguda. Neste período, o portador pode ter manifestações clínicas semelhantes a um quadro gripal durante 14 dias, em média. Já pode-se observar redução dos linfócitos T CD4+ e aumento dos CD8+ com a alta taxa de replicação viral e disseminação do vírus para o sistema nervoso e linfonodos. A fase seguinte é assintomática, também conhecida como fase de latência clínica, na qual a viremia é estabilizada e o indivíduo pode manter-se por anos. Quando a viremia torna-se muito elevada e a contagem de CD4+ está inferior a 200 células/mm³, o paciente apresenta doenças oportunistas devido a debilidade do sistema imunológico, caracterizando a fase de doença avançada (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2010).

O período médio decorrido entre o contato com o vírus e o aparecimento da doença é de 10 anos, para indivíduos não tratados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Contudo, há relatos de indivíduos que, por até 15 anos após soroconversão, não apresentavam AIDS (MLISANA et al., 2014; VAN DER HELM et al., 2014).

O diagnóstico da infecção pelo HIV é realizado a partir de mais de um teste laboratorial, sendo o primeiro de caráter sorológico, identificando a presença de anticorpos e/ou antígenos do vírus no soro do paciente, e também testes moleculares confirmatórios, os quais identificam o RNA viral na amostra (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; RINALDO et al., 2017).

A Lei 6.259, de 30 de outubro de 1975, dispõe sobre a notificação compulsória de doenças, sendo na Portaria GM/MS nº - 204, de 17 de fevereiro de 2016, especificada a inclusão da infecção pelo vírus HIV e da AIDS, exigindo

a necessidade da notificação de indivíduos que iniciem o curso da AIDS, mesmo que já tenham sido notificados anteriormente no início da infecção pelo vírus.

Em 2014, no I Fórum Latino-Americano e do Caribe sobre Contínuo da Atenção em HIV, foram estabelecidas as metas “90/90/90”. Seu objetivo é eliminar a epidemia até 2030 através do alcance das metas até 2020, sendo elas: 90% das pessoas que vivem com HIV devem saber desta condição, 90% destas pessoas devem estar utilizando terapia antirretroviral (TARV) e 90% dos diagnosticados que recebem TARV devem apresentar supressão viral. O boletim da UNAIDS 2018, apresentou dados satisfatórios quanto ao alcance destas metas, pois 75% das pessoas que vivem com HIV sabem desta condição, 79% destas pessoas estão utilizando TARV e 81% dos diagnosticados que recebem TARV apresentam supressão viral (UNAIDS, 2018).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2017, 3,4 milhões de pessoas estavam vivendo com HIV nas Américas (WHO, 2018). No mundo, o número de novas infecções reduziu de 2,8 milhões em 2007 para 1,8 milhões em 2017. Com o aumento da sobrevivência dos pacientes, o número de pessoas vivendo com HIV aumentou, assim como o acesso a TARV. Em 2007 haviam 611.000 pessoas com acesso à terapia e em 2017 a TARV chegou para 21,7 milhões de pessoas (UNAIDS, 2018).

No período de 1980 a 2018, há registros de 982.129 casos de AIDS no Brasil. Entre os casos de infecção por HIV notificados nos últimos 10 anos, 68,6% eram homens. A razão entre os sexos foi de 26 homens para cada 10 mulheres. A maioria possuía de 20 a 34 anos (52,6% dos casos). Quanto à escolaridade, 16,8% estavam entre 5^a e 8^a série do ensino fundamental, enquanto 27,5% possuíam ensino médio completo. Mais da metade dos casos apresentou etnia não branca, constituindo 52,9% de negros e pardos. A região sul do país teve um número expressivo de casos identificados, 20,5%. O Rio Grande do Sul é o estado que teve maior coeficiente de mortalidade padronizado de AIDS em 2017 (9 óbitos/100 mil habitantes). A média do estado foi maior que a média do país com 4,8 óbitos/100 mil habitantes e a capital, Porto Alegre, atingiu mais que o dobro do coeficiente de mortalidade que todo o estado do Rio Grande do Sul, cerca de cinco vezes o valor da média do país. A capital gaúcha apresentou em média 24,2 óbitos/100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE,

2018). A transmissão vertical é a principal via de infecção nos indivíduos menores de 13 anos. Nos demais infectados, a via sexual é a predominante, e a exposição ao vírus por usuários de drogas injetáveis apresentou uma queda nos últimos anos. Contudo, observou-se uma redução de 13,7% do coeficiente de mortalidade por AIDS do ano de 2015 em relação a 2006 no estado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

No estado do Rio Grande do Sul, estima-se que 83,8% dos indivíduos que vivem com HIV sabiam sua situação sorológica e 64% dos diagnosticados já estavam utilizando TARV, sendo que 56,8% destes indivíduos evidenciaram carga viral indetectável (ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA RS, 2016).

1.2 Terapia Medicamentosa

O indivíduo diagnosticado portador do vírus deve ser orientado pela equipe de saúde quanto à prevenção positiva, que é um conjunto de ações que visam melhorar a qualidade e perspectiva de vida do paciente. Informações relacionadas à nutrição adequada, prática de atividade física e, principalmente, quanto à adesão ao tratamento são evidenciadas. A TARV aumenta a sobrevivência dos indivíduos e reduz o potencial de transmissão do vírus, característica que tem grande relevância epidemiológica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Os antirretrovirais são divididos em cinco classes, cada uma atuando especificamente numa etapa do ciclo viral. São elas: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores da protease (IP), inibidores de entrada / inibidores de fusão e inibidores de integração do DNA do HIV com o genoma do hospedeiro (INI). Os fármacos da classe dos IP geralmente são combinados com ritonavir (r), o qual é capaz de potencializar seus efeitos (MATTEVI; TAGLIARI, 2017).

A TARV consiste em uma combinação de três fármacos antirretrovirais, a qual passou a ser recomendada em 1997, mostrando-se muito superior quanto à redução da carga viral em relação à monoterapia. Até 2016, o Ministério da Saúde preconizava que o tratamento de primeira linha para a infecção pelo HIV envolvia dois antirretrovirais ITRN e um ITRNN. Já o esquema de tratamento de

segunda linha associava dois fármacos ITRN a um IP/r (MATTEVI; TAGLIARI, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Estas diretrizes foram recentemente modificadas, conforme explicitado na Tabela 1. Os fármacos sugeridos como primeira linha de tratamento são lamivudina (ITRN), tenofovir (ITRN) e dolutegravir (INI) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Tabela 1: Comparação das novas diretrizes que recomendam a escolha da terapia antirretroviral.

Classe de antirretroviral	Número de fármacos utilizados no tratamento		
	Até 2016 1º linha	Até 2016 2º linha	A partir de 2017
ITRN	2	2	2
ITRNN	1	0	
IP	0	1	0
INI	0	0	1

ITRN: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN: inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos, IP: inibidores da protease; INI: inibidores da integrase (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O efavirenz (EFV) era o antirretroviral de primeira escolha da classe dos ITRNN até 2016. Esse fármaco atua inibindo a enzima transcriptase reversa viral ligando-se a sítios específicos de regiões hidrofóbicas e, por mecanismo alostérico, alterando a conformação da enzima, impedindo o acesso aos substratos. Ele é utilizado na prática clínica com grande frequência por ser um antirretroviral eficaz e possuir farmacocinética favorável, mantendo-se em altas concentrações não apenas em níveis plasmáticos, mas também nos níveis intracelulares. Contudo, possui efeitos adversos neurotóxicos significativos. O EFV apresenta interação com o sistema nervoso central (SNC), gerando transtornos neurocognitivos, além de reações neurológicas e neuropsiquiátricas como depressão, idealização de suicídio e psicose (APOSTOLOVA et al., 2015).

Seus principais efeitos adversos transitórios já descritos na literatura são dificuldade de concentração, sonolência, tontura e pesadelos. A longo prazo pode gerar hepatotoxicidade, lipodistrofia e dislipidemia (PAU; GEORGE, 2014) Esse medicamento apresenta 90% da sua metabolização no organismo pelo fígado, processo realizado pelo sistema do citocromo P450. A hidroxilação do EVF em 8-hidroxiefavirenz envolve a enzima CYP2B6 e este metabólito está relacionado aos efeitos adversos no SNC (APOSTOLOVA et al., 2015).

Dentre os inibidores da protease, o fármaco de primeira escolha era o atazanavir (ATV), o qual evita a formação de novas partículas virais bloqueando a clivagem de suas moléculas proteicas precursoras (PAU; GEORGE, 2014). A hiperbilirrubinemia indireta pode ser um efeito encontrado em decorrência do uso deste fármaco, pois há inibição da uridina 5'difosfo-gluconosiltransferase (UGT), uma enzima glicosiltransferase citosólica. A UGT catalisa uma reação de glicuronidação ao substrato de determinadas moléculas, facilitando o processo de excreção por torná-las mais polares. No processo de excreção de bilirrubina, os hepatócitos captam a bilirrubina indireta e a UGT adiciona ácido glicurônico, formando a bilirrubina direta, com característica hidrossolúvel, que assim é secretada pela célula para os canais biliares (STRASSBURG et al., 2008). O ATV inibe a atividade da UGT, gerando a hiperbilirrubinemia como reação adversa (MARTINEZ et al., 2014). A concentração plasmática do ATV é influenciada pelo uso de outros medicamentos, como a rifampicina, alimentos e fatores genéticos (JOHNSON et al., 2014).

1.3 Farmacogenética

As terapias medicamentosas relacionam-se com diversas características do organismo do hospedeiro até chegarem ao alvo e executarem seus papéis farmacológicos. Os processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação de fármacos são estudados na farmacocinética. Interações entre o fármaco e o seu alvo, estão relacionadas com a farmacodinâmica (CAVALHEIRO; COMARELLA, 2016). A farmacocinética e a farmacodinâmica mudam entre os indivíduos. Uma fração significativa das diferenças apresentadas está relacionada às variações genéticas interindividuais. A farmacogenética estuda as características genéticas envolvidas nas diferentes respostas e efeitos adversos decorrentes da administração de fármacos. Influencia na combinação e dosagem dos medicamentos, podendo identificar suscetibilidade à toxicidade aos fármacos por avaliar a resposta individual (PANAGOPOULOS et al., 2017).

A fim de investigar estas variações genéticas dentro da população e correlacionar com resposta farmacológica, muitos genes envolvidos neste processo têm sido estudados. A adesão ao tratamento está fortemente vinculada às características de cada paciente combinadas com a TARV que lhe foi prescrita. A genética e a farmacologia trabalham unificadas quando o grande objetivo é fazer medicina personalizada, aumentando assim as chances de efetividade no tratamento, ajuste de dose, redução de efeitos colaterais e conseqüentemente, aumento na taxa de adesão a TARV (LAM et al., 2015; WHIRL-CARRILLO et al., 2012).

Alguns polimorfismos genéticos são estudados por afetarem a função de proteínas metabolizadoras dos antirretrovirais. Eles estão presentes em genes da família CYP450, os quais codificam as isoenzimas do sistema citocromo 450, responsáveis pela biotransformação de diversos fármacos. O metabolismo de fármacos através deste sistema é considerado determinante para o surgimento dos efeitos adversos, efeito farmacológico reduzido e toxicidade dos fármacos (BERNO et al., 2014).

A CYP2B6 é a principal enzima envolvida no metabolismo do EFV (Figura 1). O gene *CYP2B6* apresenta muitos polimorfismos, há 38 alelos conhecidos. (PHARMACOGENE VARIATION CONSORTIUM, 2019). Variações neste gene estão diretamente relacionadas com os efeitos adversos gerados pela administração deste fármaco. Um dos polimorfismos já identificados é o *CYP2B6**6 516G>T (rs3745274) (BIENCZAK et al., 2016; MATTEVI; TAGLIARI, 2017). O alelo *CYP2B6**1 apresenta função normal, porém, a variante *CYP2B6**6 exerce função reduzida. No processo de metabolização do EFV são formados metabólitos hidroxilados inativos, principalmente pela enzima CYP2B6, mas também a enzima CYP3A4 participa ativamente desta via de metabolização (TOZZI, 2010). A dosagem crônica do EFV aumenta a expressão de *CYP2B6*, induzindo esta via do próprio metabolismo. A proporção deste efeito de “autoindução” é modulada pela variação no gene *CYP2B6*. Sabe-se que há grande indução para genótipos *1/*1 e *1/*6, e para genótipo *6/*6 este fenômeno é muito reduzido ou inexistente (DESTA et al., 2019). A diminuição da depuração do EFV foi associada com os efeitos adversos, como a toxicidade hepática e com a descontinuação do tratamento, que podem variar de acordo com a etnia do indivíduo (ABDELHADY et al., 2016; YIMER et al., 2012).

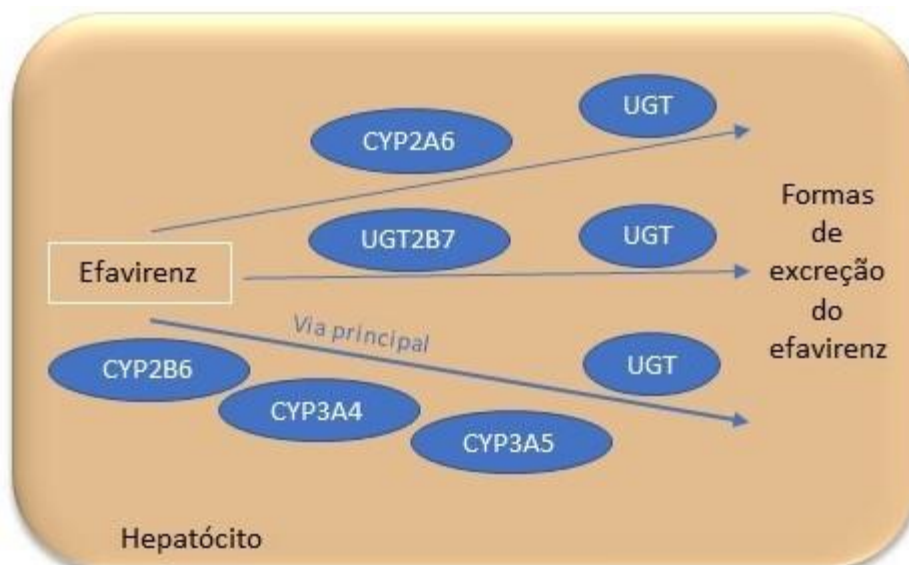


Figura 1: Principais enzimas envolvidas no metabolismo hepático do efavirenz (PHARMGKB, 2018).

As enzimas CYP3A4 e CYP3A5 estão envolvidas no metabolismo hepático do EFV e ATV (Figura 1 e 2). Polimorfismos em regiões reguladoras dos genes CYP3A4 e CYP3A5 podem afetar a expressão gênica e o nível de produção destas enzimas. Conseqüentemente, o metabolismo dos fármacos pode ser alterado (BERNO et al., 2014). Alguns dos polimorfismos que podem estar relacionados com a modificação do metabolismo de fármacos são *CYP3A4*1B*-392 A>G (rs2740574) e *CYP3A5*3* 6986 A>G (rs776746) (KILE et al., 2012; KRAMER et al., 2009; LAKHMAN; MA; MORSE, 2009; LAZZARETTI et al., 2013; TOZZI, 2010). O polimorfismo *CYP3A4*22* 522-191 C>T (rs35599367) também pode estar associado a alterações no metabolismo hepático de fármacos. Um estudo com pacientes utilizando os imunossupressores tacrolimus e ciclosporina, que são fármacos metabolizados por CYP3A4 e CYP3A5, mostrou relação entre os polimorfismos e as concentrações dos fármacos (LUNDE et al., 2014).

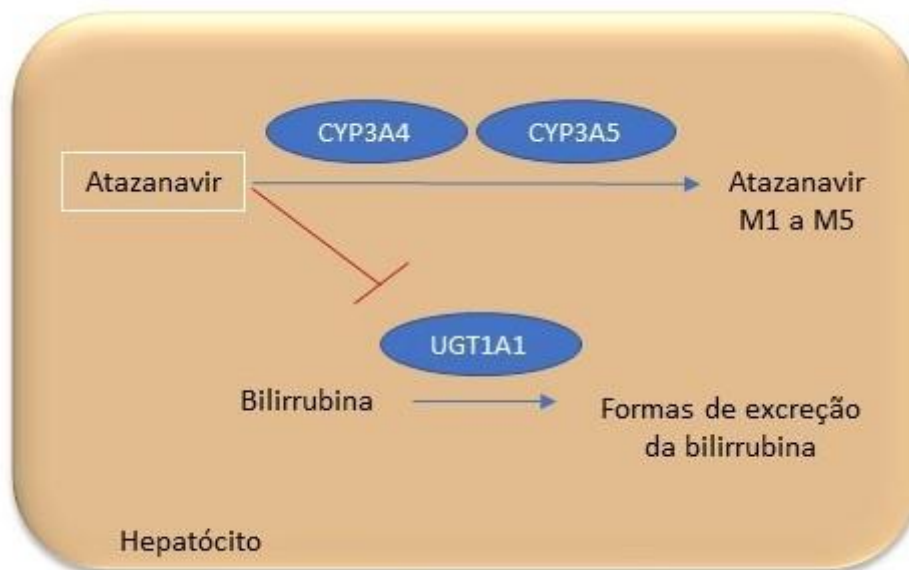


Figura 2: Principais enzimas envolvidas no metabolismo hepático do atazanavir (PHARMGKB, 2018)

2. JUSTIFICATIVA

Quando se trata de saúde pública envolvendo HIV, um dos pontos mais importantes é a adesão ao tratamento. No Brasil, os medicamentos são produzidos, distribuídos e monitorados semestralmente pelo Sistema Único de Saúde. Os exames laboratoriais visam avaliar a efetividade do esquema de terapêutico proposto, considerando carga viral, contagem de células T e algum possível evento clínico como infecções, toxicidade e sintomatologia indesejada. O grande objetivo é que o paciente possa aderir integralmente à terapia adequada e assim, responder de forma positiva apresentando carga viral indetectável e contagem de células T CD4+ >200 células/mm³ (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Infelizmente, alguns efeitos adversos em decorrência da TARV são comuns para determinados indivíduos. Esta condição contribui para a má adesão e descontinuação da terapia, o que pode aumentar as chances do desenvolvimento de resistência viral e redução das opções terapêuticas. As respostas indesejadas também acarretam custos significativos com cuidados de saúde complementares a fim de restaurar o bem-estar do paciente (JOHNSTON et al., 2013). Realiza-se medicina personalizada mediante a escolha dos fármacos e suas dosagens de acordo com o perfil genético do paciente. A avaliação farmacogenética mostra-se relevante ao traçar um esquema de tratamento eficaz e com o mínimo de efeitos adversos, elevando a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes portadores de HIV através da aderência ao tratamento.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação de polimorfismos nos genes codificadores de proteínas envolvidas na farmacocinética do efavirenz e do atazanavir com a ocorrência de lipodistrofia, dislipidemias e hiperbilirrubinemia em indivíduos vivendo com HIV.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Genotipar os polimorfismos *CYP2B6* 516G>T rs3745274, *CYP3A4*1B* rs2740574 A>G, *CYP3A4*22* rs35599367 C>T e *CYP3A5*3* rs776746 A>G dos genes da família CYP450 em pacientes infectados pelo HIV sob terapia antirretroviral há, pelo menos, um ano;

2.2.2 Verificar a possível associação dos polimorfismos avaliados com os efeitos adversos da TARV.

2.2.3 Correlacionar características étnicas com os efeitos adversos da TARV.

4. REFERÊNCIAS

ABDELHADY, A. M. et al. Efavirenz Inhibits the Human Ether-A-Go-Go Related Current (hERG) and Induces QT Interval Prolongation in CYP2B6*6*6 Allele Carriers. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 27, n. 10, p. 1206–1213, 2016.

APOSTOLOVA, N. et al. Efavirenz and the CNS: What we already know and questions that need to be answered. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 10, p. 2693–2708, 2015.

BERNO, G. et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human CYP3A4 and CYP3A5 genes: potential implications for the metabolism of HIV drugs. **BMC Medical Genetics**, v. 15, n. 1, p. 76, 2014.

BIENCZAK, A. et al. The impact of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of efavirenz in African children. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 82, p. 185–198, 2016.

CAVALHEIRO, A. H.; COMARELLA, L. FARMACOCINÉTICA : MODELOS E CONCEITOS – UMA REVISÃO DE LITERATURA PHARMACOKINETICS : MODELS AND CONCEPTS - A LITERATURE REVIEW. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 10, n. 5, p. 73–84, 2016.

DESTA, Z. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2B6 and Efavirenz-containing Antiretroviral Therapy. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, p. cpt.1477, 2019.

ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA RS. **Boletim Epidemiológico HIV AIDS do Rio Grande do Sul 2016**. Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul. **Anais...**2016

GONÇALVES, J. Características do genoma humano associadas à integração do HIV – análise bioinformática. p. 101, 2014.

JOHNSON, D. H. et al. Genomewide association study of atazanavir pharmacokinetics and hyperbilirubinemia in AIDS Clinical Trials Group protocol A5202. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 24, n. 4, p. 195–203, abr. 2014.

JOHNSTON, S. S. et al. Comparative incidence and health care costs of medically attended adverse effects among U.S. medicaid HIV patients on atazanavir- or darunavir-based antiretroviral therapy. **Value in Health**, v. 16, n.

2, p. 418–425, 2013.

KILE, D. A. et al. A Population Pharmacokinetic-Pharmacogenetic Analysis of Atazanavir. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 28, n. 10, p. 1227–1234, out. 2012.

KRAMER, A. S. et al. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 561–568, 2009.

LAKHMAN, S. S.; MA, Q.; MORSE, G. D. Pharmacogenomics of CYP3A: considerations for HIV treatment. **Pharmacogenomics**, v. 10, n. 8, p. 1323–1339, 2009.

LAM, T. N. et al. Genotype-guided dose adjustment for the use of efavirenz in HIV treatment. **Journal of Infection**, v. 71, n. 5, p. 607–609, 2015.

LAZZARETTI, R. K. et al. Genetic markers associated to dyslipidemia in HIV-infected individuals on HAART. **The Scientific World Journal**, v. 2013, 2013.

LAZZAROTTO, A. R.; DERESZ, L. F.; SPRINZ, E. HIV/AIDS e treinamento concorrente: A revisão sistemática. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 16, n. 2, p. 149–154, 2010.

LEVER, A. M. L.; BERKHOUT, B. 2008 Nobel prize in medicine for discoverers of HIV. **Retrovirology**, v. 5, n. 1966, p. 91, 2008.

LUNDE, I. et al. The influence of CYP3A, PPARA, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients. **European journal of clinical pharmacology**, v. 70, n. 6, p. 685–93, jun. 2014.

MARTINEZ, E. et al. Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir. **HIV Medicine**, v. 15, n. 6, p. 330–338, 2014.

MATTEVI, V. S.; TAGLIARI, C. F. Pharmacogenomics considerations in the treatment of HIV. **Pharmacogenomics**, v. 18, n. 1, p. 84–98, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas 2015**. (A. G. Martinazzo, Ed.) Brasília: Dep Aids DST e Hepatites Virais, 2015 Disponível em: <www.aids.gov.br>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico HIV.Aids**. Boletim Epidemiológico HIV.AIDS. **Anais...**2016 Disponível em: <www.aids.gov.br>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para**

manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: 2017

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico HIV AIDS 2018.**

2018Disponível em: <www.saude.gov.br/bvs%0AMINISTÉRIO>

MLISANA, K. et al. Rapid Disease Progression in HIV-1 Subtype C–Infected South African Women ; for the Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa (CAPRISA) 002 Study Team. **Clinical Infectious Disease**, v. 59, n. 9, p. 1322–31, 2014.

MORA CARPIO, A. L.; ADIL, A. **Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), Antiretroviral Therapy.** [s.l.] StatPearls Publishing, 2017.

PANAGOPOULOS, P. et al. Hyperbilirubinemia in atazanavir treated HIV-infected patients : the impact of the. p. 205–208, 2017.

PAU, A. K.; GEORGE, J. M. Antiretroviral therapy: Current drugs. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 3, p. 371–402, 2014.

PHARMACOGENE VARIATION CONSORTIUM. **PharmVar.** Disponível em: <<https://www.pharmvar.org>>. Acesso em: 7 maio. 2019.

PHARMGKB. **Gefitinib Pathway, Pharmacokinetics Overview | PharmGKB.** Disponível em: <<https://www.pharmgkb.org/pathway/PA152325160>>. Acesso em: 20 nov. 2018.

RINALDO, C. R. et al. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in Hiv-1 and Hiv-2 infections. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. 8, p. 1–8, 2017.

STRASSBURG, C. P. et al. Family 1 uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferases (UGT1A): From Gilbert's syndrome to genetic organization and variability. **Archives of Toxicology**, v. 82, n. 7, p. 415–433, 2008.

TEKESTE, S. S. et al. Interaction between Reverse Transcriptase and Integrase Is Required for Reverse Transcription during HIV-1 Replication. **Journal of virology**, v. 89, n. 23, p. 12058–69, 2015.

TOZZI, V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. **Antiviral Research**, v. 85, n. 1, p. 190–200, 2010.

UNAIDS. **Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS.**

Disponível em: <<https://unaids.org.br>>. Acesso em: 11 nov. 2018.

VAN DER HELM, J. J. et al. Characterisation of long-term non-progression of HIV-1 infection after seroconversion: a cohort study. **The Lancet HIV**, v. 1, n. 1,

p. 41–48, out. 2014.

WHIRL-CARRILLO, M. et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 92, n. 4, p. 414–417, 2012.

WHO. **World Health Organization**. Disponível em:

<<https://www.who.int/home>>. Acesso em: 11 nov. 2018.

YIMER, G. et al. High plasma efavirenz level and CYP2B6 are associated with efavirenz-based HAART-induced liver injury in the treatment of naïve HIV patients from Ethiopia: A prospective cohort study. **Pharmacogenomics Journal**, v. 12, n. 6, p. 499–506, 2012.

5. REDAÇÃO CIENTÍFICA

5.1 Artigo Científico

Título: *Influence of polymorphisms on genes involved in antiretroviral therapy pharmacokinetics in adverse effects in hiv-living individuals.*

Autores: Barroco, Caroline de Araujo¹; Linden, Rafael², Kuhmmer, Rosmeri Lazzaretti³; Notti, Regina Kuhmmer³; Sprinz, Eduardo³, Mattevi, Vanessa Suñe¹.

¹*Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Laboratório de Biologia Molecular, Porto Alegre, RS, Brasil.*

²*Universidade Feevale, Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório de Toxicologia Analítica, Novo Hamburgo, RS, Brasil.*

³*Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Departamento de Doenças Infecciosas, Porto Alegre, RS, Brasil.*

Revista: *Molecular Biology Reports*

Fator de Impacto: 2.107

Qualis: B1

INFLUENCE OF POLYMORPHISMS ON GENES INVOLVED IN ANTIRETROVIRAL THERAPY PHARMACOKINETICS ON ADVERSE EFFECTS IN HIV-LIVING INDIVIDUALS

SUMMARY

Background: Antiretroviral therapy (HAART) for individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV) is a combination of drugs of different classes. Long-term adverse effects of this therapy include lipodystrophy and dyslipidemia. Knowing that genetic variations are involved in the modulation of pharmacological responses, this cross-sectional study aimed to evaluate the association of polymorphisms in drug-metabolizing protein-coding genes with adverse effects of HAART.

Methods and results: Adverse effects data and DNA samples were collected from 857 HIV-positive patients who had used HAART for at least one year. *CYP2B6 516G>T* (rs3745274), *CYP3A4*1B* (rs2740574), *CYP3A5*22* (rs35599367) and *CYP3A5*3* (rs776746) polymorphisms were genotyped by real-time polymerase chain reaction. The prevalence of lipodystrophy showed a significant difference between the evaluated ethnic groups (white 64.1% and non-white 44.9%; $P = 0.001$). Lipohypertrophy (white 27.5% and non-white 19.4% $P = 0.001$) and lipoatrophy (white 33.0% and non-white 48.4% $P = 0.055$) patterns showed a significant difference between ethnicities. White individuals also had a higher prevalence of hypertriglyceridemia ($P = 0.001$) and hypercholesterolemia ($P = 0.015$). The presence of variant *CYP3A5*3* was associated with lipodystrophy and lipoatrophy.

Conclusions: Lipodystrophy was more prevalent in white individuals and was associated with *CYP3A5*3* polymorphism and atazanavir use. Further studies in this area are required before genetic variants can be used in clinical practice for the prior determination of antiretroviral regimens.

INTRODUCTION

Worldwide, the number of the new human immunodeficiency virus (HIV) infections has decreased by more than 50% in the last ten years, while access to antiretroviral therapy (HAART) has increased [1]. Adherence to treatment is the key for HAART to increase the survival of individuals and reduce the potential for virus transmission, a feature that has great epidemiological relevance [2].

Antiretrovirals are divided into five classes, each acting specifically at one stage of the viral cycle [3]. HAART consists of a combination of three antiretroviral drugs, which was introduced in 1997 and was much more effective in reducing viral load than monotherapy. Until 2016, the Brazilian Ministry of Health advocated that first-line treatment for HIV infection involved two antiretroviral nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTIs). The second-line treatment regimen associated two NRTI drugs with a protease inhibitor (PI) [2, 3].

Efavirenz (EFV) is the first choice antiretroviral of the NNRTI class. This drug inhibits the viral reverse transcriptase enzyme by binding to specific sites of hydrophobic regions and by allosteric mechanisms, altering the conformation of the enzyme, preventing access to substrates. It is used in clinical practice very often because it is an effective antiretroviral and has favorable pharmacokinetics, remaining in high concentrations not only at plasma levels but also at intracellular levels. However, it has significant neurotoxic adverse effects. EFV presents interaction with the central nervous system (CNS), generating neurocognitive disorders, as well as neurological and neuropsychiatric reactions such as depression, idealization of suicide, and psychosis [4]. Its main transient adverse effects already described in the literature are difficulty in concentrating, drowsiness, dizziness, and nightmares. In the long run it can lead to hepatotoxicity, lipodystrophy, and dyslipidemia [5–7]. This drug has 90% of its metabolism in the body by the liver, a process carried out by the cytochrome P450 (CYPs) family enzymes. The hydroxylation of EVF in 8-hydroxyefavirenz mainly involves the enzyme CYP2B6 and to a lesser extent CYP3A4 and CYP3A5. This metabolite is related to CNS adverse effects [4, 8].

Among PIs, the drug of choice is atazanavir (ATV), which prevents the formation of new viral particles, blocking the cleavage of their precursor protein molecules [5]. In the liver, it is mainly metabolized by CYP3A4 and CYP3A5. Indirect hyperbilirubinemia may be an adverse effect due to the use of ATV, as this drug inhibits the enzyme responsible for the hepatic conjugation of bilirubin, uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1A1). This difficulty in excretion elevates plasma bilirubin levels. Studies by the present group showed that individuals with the *UGT1A1**28 allele (rs8175347) had a higher risk of developing severe hyperbilirubinemia [9].

A significant fraction of the differences in drug absorption, distribution, biotransformation, and elimination processes are related to interindividual genetic variations. Pharmacogenetics studies the genetic characteristics involved in different responses and adverse effects of drug administration [10]. Adherence to treatment is strongly linked to the characteristics of each patient, combined with the prescribed HAART. Genetics and pharmacology work unified when the main goal is to make personalized medicine, thus increasing the chances of treatment effectiveness, dose adjustment, reduction of adverse effects, and, consequently, increase in HAART adherence rate [11, 12].

Numerous genetic variants are present in genes from the CYP450 family, which encode the cytochrome P-450 isoenzymes, responsible for the biotransformation of various drugs. Drug metabolism through this system is considered determinant for the appearance of adverse effects, reduced pharmacological effect, and drug toxicity [13].

CYP2B6 is the main enzyme involved in EFV metabolism. The *CYP2B6* gene has many polymorphisms, having at least 38 known variant alleles [14]. Variations in this gene are directly related to the adverse effects generated by the administration of this drug. The most studied polymorphism is *CYP2B6 516G>T* (rs3745274), Q (Gln)>H (His) [3, 15]. The individual with only one *CYP2B6 516G>T* allele has an intermediate metabolization function because the T variant has a reduced function. In the EFV metabolization process, inactive hydroxylated metabolites are formed, mainly by the CYP2B6 enzyme, but also the CYP3A4 enzyme actively participates in this metabolism pathway [16]. Chronic administration of EFV increases CYP2B6 expression, leading to the acceleration of its metabolism pathway. The proportion of this “self-inducing” effect is modulated by variation in the CYP2B6 gene. There is a strong induction for *CYP2B6 516G>T *TG* genotypes, the fast metabolizers, and *CYP2B6 516G>T*GG*, the ultra-fast metabolizers. For *CYP2B6 516G>T*TT* genotype this phenomenon is very small or nonexistent [17]. Decreased EFV clearance has been associated with adverse effects such as liver toxicity and treatment discontinuation, which may vary according to the individual's ethnicity [18, 19].

CYP3A4 and CYP3A5 enzymes are involved in the hepatic metabolism of EFV and ATV. Polymorphisms in regulatory regions of the *CYP3A4* and *CYP3A5* genes are known to affect gene expression and the level of production of these enzymes. Consequently, drug metabolism may be altered [13]. Some of the polymorphisms that may be related to drug metabolism modification are *CYP3A4*1B - 392A>G* (rs2740574) and *CYP3A5*3 6986A>G* (rs776746) [16, 20–23]. *CYP3A4*22 522-191C>T* polymorphism (rs35599367) may also be associated with changes in hepatic drug metabolism. A study of patients using tacrolimus and cyclosporine immunosuppressants, which are drugs metabolized by CYP3A4 and CYP3A5, showed a relationship between *CYP3A4*22* and *CYP3A5*3* polymorphisms and drug concentrations [24].

Unfortunately, some adverse effects due to HAART are common, the vast majority involving changes in glucose and lipid metabolism. Fat redistribution is also called lipodystrophy. It can be characterized as lipoatrophy when there is fat loss mainly in the face and extremities, lipohypertrophy when there is fat deposition in the abdomen and cervical region, and the mixed pattern encompasses characteristics of lipoatrophy and lipohypertrophy [25]. This condition contributes to discontinuation of therapy, which may increase the chances of developing viral resistance and reducing therapeutic options. However, its causes are not yet fully understood. Evidence has shown that, in addition to the effects of different antiretrovirals, the patient's genetic variability influences the development of these consequences [3].

Unwanted responses also entail high costs with complementary health care in order to restore the patient's well-being [26]. Pharmacogenetic evaluation is relevant in designing an effective treatment regimen with minimal adverse effects, increasing the quality of life and survival of patients with HIV through treatment adherence.

This study aimed to evaluate the association of polymorphisms in enzyme-coding genes involved in efavirenz and atazanavir pharmacokinetics with the occurrence of lipodystrophy, dyslipidemia, and hyperbilirubinemia in individuals living with HIV. *CYP2B6* 516G>T rs3745274 G>T, *CYP3A4*1B* rs2740574 A>G, *CYP3A4*22* rs35599367 C>T and *CYP3A5*3* rs776746 A>G polymorphisms of the CYP450 family genes were genotyped.

METHODS

In this cross-sectional study, 857 HIV-infected individuals over 18 years of age, who had used HAART for at least one year, with an undetectable viral load (<50 copies/mm³), were recruited from two routine six-month intervals, and with CD4⁺ cell level >200 cells/mm³. Individuals with neurological disease and pregnant women had exclusion criteria from the study. Patients were approached at three HIV care centers in Rio Grande do Sul, a state located in the extreme south of Brazil. The main recruitment center was located in the state capital, the Outpatient Clinic Hospital of Porto Alegre and the others inland: SAE Hospital UFPel School in Pelotas, about 260 km from the capital and SAE University Hospital Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. da FURG, in the municipality of Rio Grande, about 325 km away from the capital. These centers serve residents of the respective municipalities and surrounding areas.

All participants signed the Informed Consent Form. This study is part of a study approved by the Research Ethics Committees of the Institutions involved with number 423.667 UFCSPA. Participants answered a questionnaire in which demographic and anthropometric were collected. Participants were phenotypically classified by the interviewer as white and non-white, as discussed in previous studies in our group [25, 27].

Laboratory test data were retrieved from medical records. The reference values used for each biochemical parameter were serum glucose values >100 mg/dL for hyperglycemia [28], cholesterol values >190 mg/dL characterized hypercholesterolemia, serum HDL values <40 mg/dL identified low levels and triglyceride values >150 mg/dL characterized hypertriglyceridemia, according to the Brazilian Consensus for the Standardization of Laboratory Determination of Lipid Profile [29]. Hyperbilirubinemia has been identified in patients with serum direct bilirubin values >0.4 mg/dL and total bilirubin >0.3 to 1.2 mg/dL [30] and, for the adverse effect of elevated liver transaminase levels (AST/TGO and ALT/TGP), high serum enzyme levels were >40 U/L [30]. The physician present at the outpatient clinic of each collection center evaluated Lipodystrophy by observing fat redistribution according to the definitions of Leow *et al* [31].

Genomic DNA was extracted from desquamative cells of the oral mucosa or whole blood leukocytes in EDTA with an adaptation of the technique described by Lahiri and Numberger (1991). Genotyping of the polymorphisms was performed by real-time polymerase chain reaction using allelic discrimination hydrolysis probes (TaqMan SNP genotyping assays, Applied Biosystems, Foster City, CA) according to manufacturer's guidelines. The assays used were C_7817765_60 (*CYP2B6 516G>T*), AH5162F (*CYP3A4*1B*), C_26201809_30 (*CYP3A4*22*) and C_25986767_70 (*CYP3A5*3*). The equipment used was StepOnePlus™ (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Statistical analyses were performed using the SPSS 20.0 statistical package for Windows. The variables used to describe the sample were presented as mean and standard deviation or frequency in percentage. Associations between categorical variables were tested with Pearson's chi-square and Fisher's exact test. For comparison of continuous variables between groups, Student's t-test and variance analysis for variables with normal distribution were used. Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used to compare those variables with asymmetric distributions. Poisson Regression estimated the contribution of

genotypes to adverse effects with a robust estimator. The level of significance was predefined at less than 0.05.

RESULTS

All study participants had been on antiretroviral therapy for an average of six years (Table 1). The treatment regimen consisted of two NRTI drugs and one NNRTI or one PI, according to the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the Management of Adult HIV Infection [32]. The main representatives of the ITRN class were lamivudine (95.4%), zidovudine (67.1%), and tenofovir (23.9%). The second class of drugs used was composed of NNRTIs (51.3%), and EFV was used by 48.1% of the study population. IP medications were administered to 51.9% of patients. Of this class, the most widely used drugs were ATV (27.0%) and lopinavir (21.1%), usually accompanied by ritonavir (41.9%), which is used to increase the bioavailability of other PIs.

Adverse effects investigated in the study population were lipodystrophy (in its different forms of manifestation), hyperglycemia, hypercholesterolemia, low HDL levels, hypertriglyceridemia, hyperbilirubinemia, elevated liver transaminases, rash, and dizziness. Patients using ATV had a higher prevalence of hypertriglyceridemia, hyperbilirubinemia, and low HDL levels than individuals using EFV. The prevalence of lipodystrophy was also higher in ATV users (Table 2).

There was a difference in the frequency of lipodystrophy between the two ethnic groups, being more prevalent in white (64.1%) than in non-white individuals (44.9%, $P < 0.001$; Table 2). The prevalence of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia was also higher in white individuals.

Since we found a great difference in the prevalence of LD between whites and non-whites, the different lipodystrophy patterns were further compared in individuals who presented this adverse effect stratified according to ethnicity. When the three patterns of lipodystrophy were analyzed, lipohypertrophy (white 27.5% and non-white 19.4% $P = 0.001$) and lipoatrophy (white 33.0% and non-white 48.4% $P = 0.050$) showed a significant difference. However, the prevalence of the mixed pattern, which includes characteristics of lipoatrophy and lipohypertrophy in the same individual, was not different between individuals of different ethnic groups (white 39.5% and non-white 32.2% $P = 0.125$). In whites, the most frequent pattern of lipodystrophy was mixed, followed by lipoatrophy, while in non-white individuals, lipoatrophy was the most frequent pattern. In both ethnic groups, lipohypertrophy was the least frequent (Figure 1).

The genotypic frequencies for the four variants analyzed are shown in Table 3. The genotypes of the *CYP2B6 516G>T* and *CYP3A4*22* polymorphisms were distributed as expected according to the Hardy-Weinberg equilibrium in this population ($P = 0.489$; $P = 0.724$, respectively). The polymorphisms *CYP3A4*1B* and *CYP3A5*3* were not in Hardy-Weinberg equilibrium ($P < 0.001$) in the total sample. When Hardy-Weinberg equilibrium was evaluated in white and non-white individuals separately, *CYP3A4*1B* genotypes weren't in equilibrium ($P = 0.152$ and $P = 0.133$) and *CYP3A5*3* was in equilibrium only in non-whites ($P = 0.008$). The genotypic frequencies of these two variants were significantly different between white and non-white ($P = 0.001$), with *CYP3A5*3* being more frequent in whites and *CYP3A4*1B* in non-whites.

In Table 4, the allelic frequencies of each of the polymorphisms studied were compared to the allelic frequencies of the European and African populations available on the Project 1000 genomes website

[33]. The frequencies vary when observed in different ethnicities. Rare alleles of *CYP2B6* 516G>T and *CYP3A4*1B* polymorphisms are more common in the African population. In turn, the alleles *CYP3A4*22* and *CYP3A5*3* were more frequent in the European population. It was observed that the sample of this study presented a profile that permeates the two ethnic groups.

Our next step was the comparison of the genotype frequencies between the groups of subjects with or without the analyzed HAART adverse effects. The *CYP3A4*1/*1* genotype presented a higher frequency in patients with lipodystrophy than in those without this phenotype (79.6 versus 71.4%, respectively, $P = 0.024$). Patients with the *CYP3A5*3/*3* genotype, considered non-expressors of the enzyme, were also more frequent among LD patients, 68.4 versus 58.9%, $P = 0.003$) No differences were found for *CYP2B6* 516 G>T and *CYP3A4*22* genotypes. For other adverse effects, there was also no association with genotypes (data not shown).

In order to consider further the cumulative effect of demographic and clinical covariates on the etiology of lipodystrophy together with genotypes, a Poisson regression model was constructed with this phenotype as the outcome and including the covariates sex, age, ethnicity, antiretroviral treatment time, the use of EFV and ATV, as well as the genetic variants analyzed. Significantly more prevalent factors in individuals with lipodystrophy were increased age, ethnicity (white), duration of therapy, presence of the *CYP3A5*3* allele ($P = 0.032$), and ATV use ($P = 0.009$) (Table 5).

Since previous evidence obtained by our group suggested that lipoatrophy and lipohypertrophy may have distinct etiologies, Poisson regressions were also performed for these two phenotypes separately, comparing them with individuals with no lipodystrophy [34]. Regarding lipoatrophy, the following factors were associated: increased age, therapy time, and presence of the *CYP3A5*3* allele ($P = 0.026$). For lipohypertrophy, in addition to ethnicity and length of treatment, female sex and ATV use ($P = 0.015$) also showed significant associations. The presence of the *CYP2B6* 516G>T allele was marginally significant ($P = 0.059$) (Table 5).

DISCUSSION

The introduction of HAART in the treatment of HIV-infection has completely changed the prognosis for people living with this virus. However, the undesirable side effects of this therapy also became a public health concern, due to the increased risk of cardiometabolic complications in the long term and of therapy dropout related to the stigma generated by the aesthetic aspects of lipodystrophy. Therefore, the investigation of genetic variants associated with the adverse effects of antiretroviral therapy may contribute to the identification of markers for drug toxicity, being a tool to guide the choice of treatment. Studies since the 1990s indicate the relationship between lipodystrophy and hyperlipidemia with the use of HAART, especially IPs [35], which is following our results, showing that ATV users have a higher prevalence of these side effects than patients in treatment with EFV

Polymorphisms that alter metabolizing enzymes can directly affect serum drug levels. Inactivating or reducing the activity of these proteins potentially exposes patients to adverse effects. Polymorphisms in the CYP450 family have already been associated with the adverse effects of many drugs [36]. However, estimates suggest that 78% of individuals participating in genome-association studies are European, and about 49% of studies were conducted in exclusively Euro-descendant populations, leaving a gap in the study of populations of varied ethnic backgrounds, such as Brazil. [37]. The study of these populations is a challenge due to their complexity, which should be faced mainly by researchers from these regions, capable of better understanding their historical and demographic particularities.

In the present study, lipodystrophy was the adverse effect that stood out for presenting significant differences between ethnic groups. The frequency of lipodystrophy in white patients was higher than in the non-white population. Lipohypertrophy was more common in white individuals, while lipoatrophy was more common in non-whites. White individuals also had a higher prevalence of hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia, in agreement with previous studies [38]. Other findings in the literature agree with this study, pointing out that lipodystrophy is more common in whites [39]. These findings may be interpreted as evidence that genetic factors are subjacent to these differences and related to the development of lipodystrophy. Furthermore, different subtypes may have distinct genetic factors.

Ethnicity has been shown as an essential factor in the performance of pharmacogenomic studies [36]. The allelic frequencies of the polymorphisms studied in the present population are similar or intermediate to those described for Europeans and Africans. These results are compatible with the available data on the ethnic composition of the state of Rio Grande do Sul, estimated at 80% white. Genetic markers of the phenotypically white population indicate 85% of Euro-descent, while in non-white individuals (brown and black) there is 45% of genotypic African ancestry [40]. Regardless of phenotypic classification, Brazilian individuals have genetic traits of Europeans and Africans [41]. In the literature, there are still few studies presenting large sample numbers with white and non-white individuals, forming ethnically mixed populations with significant representation of different ethnicities. However, due to the high level of genetic admixture happening for centuries in the Brazilian population, it is impracticable to perform an analysis of both ethnic groups separately. Therefore, ethnicity was included in our multivariate analyses as a covariate.

The functionality of SNPs in *CYP2B6* and *CYP3A4 / A5* genes is already well established, and several studies have shown their role in the pharmacokinetics of different drugs, including antiretrovirals. Our data indicate the association between the *CYP3A5*3* variant and the onset of lipodystrophy and lipoatrophy, although not with lipohypertrophy. This SNP generates a protein with no function since this A>G exchange creates a splicing variant and a truncated protein [42]. Previous evidence suggests that *CYP3A4*1B* (-392 A>G) change in the promoter region of *CYP3A4* (*1B or G allele) increases gene transcription [22]. However, the effects of this SNP may be due to linkage disequilibrium with the *CYP3A5* gene, as they are located very close to each other (on chromosome 7q). Some studies associated these gene variants with adverse effects resulting from increased plasma levels of HAART drugs [3, 43, 44], which are in line with our results, since the low-activity alleles were associated with lipodystrophy and lipoatrophy.

Some studies have shown that the *CYP3A4*22* variant, which was described more recently, may be functional. Although our findings do not corroborate this data, we believe this may be due to the low frequency of this variant in our sample, leading to insufficient power to detect such association [45].

CYP2B6 516G>T polymorphism has been associated with high EFV plasma concentration and is present with high frequency in native African populations [7, 46–50]. In the study by Cummins, N.W *et al.*, patients at higher pharmacogenetic risk were defined as having cumulative polymorphisms in the *CYP2A6*, *CYP2B6*, and *CYP3A4* genes. They had an increased risk of discontinuation of EFV-containing therapy. However, the high genetic risk score was not associated with an increased risk of ATV discontinuation. High genetic risk was more present in non-whites compared to whites [51]. The *CYP2B6*6* genotype is known as a biomarker for vulnerability to the development of liver injury [18, 52]. However, the population of this study showed no significant difference in *CYP2B6 516G>T* allele frequency between individuals with and without elevated liver enzyme levels (AST/TGO and ALT/TGP). No associations with levels of glucose, cholesterol, HDL, triglycerides, bilirubin, rashes and dizziness were also identified.

The present study has a significant sample number, uniformly covering individuals of both sexes and ethnic groups, who used various drugs that make up HAART. The heterogeneity of treatment regimens and the vast complexity of HAART is one of the limiting factors of this study, as each drug has distinct pharmacokinetics and they are combined in different ways for treatment, making isolated analyzes challenging to correlate with adverse effects. Likewise, there are numerous polymorphisms related to the pharmacogenetics of HIV; the study covers only four, which mainly relate to NNRTIs and PIs. We cannot exclude the action of other polymorphisms influencing the adverse effects of HAART.

The genes that encode metabolizing proteins are highly polymorphic, making enzyme activities distinct. They vary among individuals, and the frequency of polymorphisms is not the same between different ethnicities. The genetic variation is so considerable that extrapolating genetic information from one population to another has become extremely difficult or even impossible. This makes further genetic studies in different populations necessary to identify the etiologies and risk factors for adverse effects of HAART.

In summary, the evidence obtained in the present study suggests that the *CYP3A5*3* variant and the use of ATV may be involved in susceptibility to lipodystrophy and particularly to lipohypertrophy in

the southern Brazilian population. Further studies are needed, both in the present population and elsewhere, to confirm these results, given the relevance of this adverse effect on both cardiovascular risk and treatment adherence. Females were related to lipodystrophy and subtype lipohypertrophy, as in a previous study by the group that points to lipohypertrophy as the most prevalent pattern in lipodystrophy women [25]. It is hoped that with further studies in this area, genetic variants can be identified and used in clinical practice to determine prior therapeutic regimens for each HIV-infected individual.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS, Brazil).

REFERENCES

1. UNAIDS. Relatório UNAIDS 2018 [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 20]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/jc2940_knowledge-is-power-report_en.pdf
2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas 2015. In: Martinazzo AG, editor. Brasília: Dep Aids DST e Hepatites Virais; 2015. p. 227. Available from: www.aids.gov.br
3. Mattevi VS, Tagliari CF. Pharmacogenomics Pharmacogenetic considerations in the treatment of HIV. *Pharmacogenomics*. 2017;18(1):84–98.
4. Apostolova N, Funes HA, Blas-Garcia A, Galindo MJ, Alvarez A, Esplugues J V. Efavirenz and the CNS: What we already know and questions that need to be answered. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(10):2693–708.
5. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014;28(3):371–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143801/pdf/nihms-603290.pdf>
6. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* [Internet]. 1990;11(2):272–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2254635%0Ahttp://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/016882789090124A>
7. Ngaimisi E, Mugusi S, Minzi OM, Sasi P, Riedel KD, Suda A, et al. Long-term efavirenz autoinduction and its effect on plasma exposure in HIV patients. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2010;88(5):676–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2010.172>
8. Ribaud HJ, Liu H, Schwab M, Schaeffeler E, Motsinger-reif AA, Ritchie MD, et al. Impact of CYP2B6, ABCB1 and CYP3A5 Polymorphisms on Efavirenz Pharmacokinetics and Treatment Response: An AIDS Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis* . 2010;202(5):717–22.
9. Turatti L, Agnes G, De Almeida S, Mattevi VS, Sprinz E, Lazzaretti RK, et al. Short communication: UGT1A1*28 variant allele is a predictor of severe hyperbilirubinemia in HIV-infected patients on HAART in Southern Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(9):815–8.
10. Panagopoulos P, Maltezos E, Hatzakis A, Paraskevis D. Hyperbilirubinemia in atazanavir treated HIV-infected patients : the impact of the. 2017;205–8.
11. Lam TN, Hui KH, Chan DPC, Lee SS. Genotype-guided dose adjustment for the use of efavirenz in HIV treatment. *J Infect*. 2015;71(5):607–9.
12. Whirl-Carrillo M, McDonogh E, Herbet J, Gong L, Sangkuhl K, Thotn C, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Therapeutics* [Internet]. 2012;92(4):414–7. Available from: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165111376#PGG>
13. Berno G, Zaccarelli M, Gori C, Tempestilli M, Antinori A, Perno CF, et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human CYP3A4 and CYP3A5 genes: potential implications for the metabolism of HIV drugs. *BMC Med Genet* [Internet]. 2014;15(1):76. Available from: <http://bmcmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-15-76>
14. Pharmacogene Variation Consortium. PharmVar [Internet]. 2019 [cited 2019 May 7]. Available

- from: <https://www.pharmvar.org>
15. Bienczak A, Cook A, Wiesner L, Olagunju A, Mulenga V, Kityo C, et al. The impact of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of efavirenz in African children. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:185–98.
 16. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral Res*. 2010;85(1):190–200.
 17. Desta Z, Gammal RS, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gaur AH, Sukasem C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2B6 and Efavirenz-containing Antiretroviral Therapy. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2019;cpt.1477. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1477>
 18. Yimer G, Amogne W, Habtewold A, Makonnen E, Ueda N, Suda A, et al. High plasma efavirenz level and CYP2B6 are associated with efavirenz-based HAART-induced liver injury in the treatment of naïve HIV patients from Ethiopia: A prospective cohort study. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2012;12(6):499–506. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2011.34>
 19. Abdelhady AM, Shugg T, Thong N, Lu JBL, Kreutz Y, Jaynes HA, et al. Efavirenz Inhibits the Human Ether-A-Go-Go Related Current (hERG) and Induces QT Interval Prolongation in CYP2B6*6*6 Allele Carriers. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(10):1206–13.
 20. Kile DA, MaWhinney S, Aquilante CL, Rower JE, Castillo-Mancilla JR, Anderson PL. A Population Pharmacokinetic-Pharmacogenetic Analysis of Atazanavir. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2012 Oct [cited 2017 Oct 26];28(10):1227–34. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aid.2011.0378>
 21. Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, Manfroi WC. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2009;561–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009001100019&lang=pt
 22. Lakhman SS, Ma Q, Morse GD. Pharmacogenomics of CYP3A: considerations for HIV treatment. *Pharmacogenomics*. 2009;10(8):1323–39.
 23. Lazzaretti RK, Gasparotto AS, Sassi MGD, Polanczyk CA, Kuhmmer R, Silveira JM, et al. Genetic markers associated to dyslipidemia in HIV-infected individuals on HAART. *Sci World J*. 2013;2013.
 24. Lunde I, Bremer S, Midtvedt K, Mohebi B, Dahl M, Bergan S, et al. The influence of CYP3A, PPARA, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Oct 25];70(6):685–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658827>
 25. Castilhos JK, Sprinz E, Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Mattevi VS. Polymorphisms in adiponectin receptor genes are associated with lipodystrophy-related phenotypes in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2015;16(8):494–501.
 26. Johnston SS, Juday T, Esker S, Espindle D, Chu BC, Hebden T, et al. Comparative incidence and health care costs of medically attended adverse effects among U.S. medicaid HIV patients on atazanavir- or darunavir-based antiretroviral therapy. *Value Heal* [Internet]. 2013;16(2):418–25.

- Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.10.021>
27. Lazzaretti RK, Gasparotto AS, Sassi MG de M, Polanczyk CA, Kuhmmer R, Silveira JM, et al. Genetic Markers Associated to Dyslipidemia in HIV-Infected Individuals on HAART. *Sci World J.* 2013;2013:1–10.
 28. Golbert A; Rocha A; Vasques ACJ; Ribeiro ALCP; Vianna AGD; Bauer AC; Lerário, Antonio C; Pires AC. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 21]. p. 3–383. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
 29. Sociedade Brasileira de Análises Clínicas; Sociedade Brasileira de Diabetes; Sociedade Brasileira de Cardiologia D de ASB de E e MSB de PCL. Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico versão 1.13 [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 17]. p. 5. Available from: <http://www.sbac.org.br/acompanhamento-politico/consenso-brasileiro-para-a-normatizacao-da-determinacao-laboratorial-do-perfil-lipidico/>
 30. Williamson MA; Snyder LM. Translated by Azevedo MF. PLVLM. Wallach: Interpretação de exames laboratoriais [Internet]. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LDTA; 2016. 1250 p. Available from: [http://coimplante.odo.br/Biblioteca/Publicações 2018/Wallach 10Ed Interpretação de Exames Laboratoriais.pdf](http://coimplante.odo.br/Biblioteca/Publicações%202018/Wallach%2010Ed%20Interpretação%20de%20Exames%20Laboratoriais.pdf)
 31. Leow MKS, Addy CL, Mantzoros CS. Clinical review 159 - Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: Clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):1961–76.
 32. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. In Brasília; 2018. p. 412. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
 33. European Bioinformatics Institute. 1000 Genomes A Deep Catalog of Human Genetic Variation [Internet]. Nature Publishing Group. 2015 [cited 2019 Apr 22]. Available from: <http://browser.1000genomes.org/index.html>
 34. Gasparotto AS, Sprinz E, Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Silveira JM, Basso RP, et al. Genetic polymorphisms in estrogen receptors and sexual dimorphism in fat redistribution in HIV-infected patients on HAART. *Aids.* 2012;26(1):19–26.
 35. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *Aids.* 1998;12(7):51–8.
 36. Ozawa S, Soyama A, Saeki M, Fukushima-Uesaka H, Itoda M, Koyano S, et al. Ethnic Differences in Genetic Polymorphisms of CYP2D6, CYP2C19, CYP3As and MDR1/ABCB1. *Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 2004;19(2):83–95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1347436715308028>
 37. Gurdasani D, Barroso I, Zeggini E, Sandhu MS. Genomics of disease risk in globally diverse populations. *Nat Rev Genet.* 2019;

38. Heath K; Hogg RS; Chan KJ; Harris M; Montessori V; O'Shaughnessy MV; Montaner JSG. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *Aids*. 2001;15(2):231–9.
39. Heath K; Hogg RS; Chan KJ; Harris M; Montessori V; O'Shaughnessy MV; Montaner JSG. Incidence of and risk factors for lipodystrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2003;32(1):48–56. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=2003033598>
40. Pena SDJ, di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy F de SG, et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One*. 2011;6(2).
41. Suarez- Kurtz G. Pharmacogenetics in the Brazilian population. *Racial Identities, Genet Ancestry, Heal South Am Argentina, Brazil, Colomb Uruguay*. 2011;1(October):121–35.
42. PharmGKB. Gefitinib Pathway, Pharmacokinetics Overview | PharmGKB [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 20]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA152325160>
43. Ribaldo HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM, et al. Pharmacogenetics of Plasma Efavirenz Exposure after Treatment Discontinuation: An Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(3):401–7.
44. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbé L, et al. Pharmacogenetics of Long-Term Responses to Antiretroviral Regimens Containing Efavirenz and/or Nelfinavir: An Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1931–42.
45. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(4):274–86.
46. Nyakutira C, Röshammar D, Chigutsa E, Chonzi P, Ashton M, Nhachi C, et al. High prevalence of the CYP2B6 516G→T(*6) variant and effect on the population pharmacokinetics of efavirenz in HIV/AIDS outpatients in Zimbabwe. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(4):357–65.
47. Ngaimisi E, Mugusi S, Minzi O, Sasi P, Riedel KD, Suda A, et al. Effect of rifampicin and CYP2B6 genotype on long-term efavirenz autoinduction and plasma exposure in HIV patients with or without tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2011;90(3):406–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.129/nature06264>
48. Mukonzo JK, Röshammar D, Waako P, Andersson M, Fukasawa T, Milani L, et al. A novel polymorphism in ABCB1 gene, CYP2B6*6 and sex predict single-dose efavirenz population pharmacokinetics in Ugandans. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(5):690–9.
49. Zanger UM, Klein K. Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): Advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. *Front Genet*. 2013;4(MAR):1–12.
50. Telenti A, Zanger UM. Pharmacogenetics of Anti-HIV Drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2008;48(1):227–56. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094753>
51. Cummins NW, Neuhaus J, Chu H, Neaton J, Wyen C, Rockstroh JK, et al. Investigation of

- Efavirenz Discontinuation in Multi-ethnic Populations of HIV-positive Individuals by Genetic Analysis. *EBioMedicine* [Internet]. 2015;2(7):706–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.05.012>
52. Mugusi S, Ngaimisi E, Janabi M, Minzi O, Bakari M, Riedel KD, et al. Liver enzyme abnormalities and associated risk factors in HIV patients on efavirenz-based HAART with or without tuberculosis co-infection in Tanzania. *PLoS One*. 2012;7(7):1–9.

Table 1. Characteristics of the study participants.

	All participants <i>n</i> = 857
Demographic Characteristics	
Sex (%)	
Female	45.3
Male	54.7
Age (years)	43.4 ± 10.0 ^a
Ethnicity (%)	
Whites	59.3
Non-whites	40.7
Clinical Characteristics	
Total antiretroviral therapy time (months)	73.3 ± 52.9 ^a
Current antiretroviral therapy time (months)	39.1 ± 29.2 ^a

^aData expressed as mean ± SD.

Table 2. Frequency of adverse effects stratified by ethnicity and use of efavirenz and atazanavir.

Adverse effects	All population n= 857	Whites n= 508	Non-Whites n= 349	<i>P value</i> _d	EFV n= 412	ATV n= 231	<i>P value</i> _d
Lipodystrophy	56.3	64.1	44.9	<0.001	51.1	70.1	<0.001
Diabetes	7.9	7.9	7.7	0.915	7.1	12.2	0.322
Hyperglycemia ^a	30.5	29.6	31.8	0.484	33.6	31.4	0.599
Hypercholesterolemia ^b	46.3	49.8	41.3	0.015	46.3	39.1	0.094
HDL Low Level ^b	31.4	32.9	29.2	0.251	24.9	37.8	0.001
Hypertriglyceridemia ^b	48.1	53.3	40.4	0.001	39.8	48.9	0.031
Total hyperbilirubinemia ^c	46.9	45.8	48.4	0.461	34.6	73.6	<0.001
Direct hyperbilirubinemia ^c	56.2	54.9	57.9	0.388	39.5	86.6	<0.001
High level of oxalacetic glutamic transaminase ^c	13.7	12.2	15.8	0.136	15.5	10.0	0.054
High level of pyruvic glutamic transaminase ^c	18.4	16.3	21.5	0.056	20.1	15.2	0.137
Rashes	4.0	4.4	3.5	0.545	5.0	2.0	0.075
Dizziness	10.9	10.4	11.6	0.584	9.9	14.4	0.093

Data expressed as a percentage. EFV: efavirenz. ATV: atazanavir. ^aReference values for biochemical parameters recommended by the Brazilian Society of Diabetes [28]. ^bReference values for biochemical parameters recommended by the Brazilian Consensus for the Standardization of Laboratory Determination of Lipid Profile (29). ^cReference values for biochemical parameters, according to Williamson and Snyder [30]. ^d Fisher's exact test.

Table 3. Genotypic frequency of *CYP2B6* 516G>T, *CYP3A4**1B, *CYP3A4**22, and *CYP3A5**3 polymorphisms according to ethnicity in the analyzed sample.

Polymorphisms	Frequency Genotypic (%)	Ethnicity (%)		<i>P</i> value ^b
		Whites	Non- Whites	
<i>CYP2B6</i> 516G>T rs3745274				
<i>G/G</i>	413 (50.6)	252 (51.5)	161 (49.1)	0.192
<i>G/T</i>	330 (40.4)	200 (40.9)	130 (39.6)	
<i>T/T</i>	74 (9.0)	37 (7.6)	37 (11.3)	
Total genotyped individuals: 817 ^a				
<i>CYP3A4</i> *1B A>G rs2740574				
*1/*1	559 (75.8)	364 (86.9)	195 (61.3)	0.001
*1/*1B	153 (20.8)	51 (12.2)	102 (32.1)	
*1B/*1B	25 (3.4)	4 (1.0)	21 (6.6)	
Total genotyped individuals: 737 ^a				
<i>CYP3A4</i> *22 C>T rs35599367				
*1/*1	759 (91.9)	449 (91.1)	310 (93.1)	0.453
*1/*22	66 (8.0)	43 (8.7)	23 (6.9)	
*22/*22	1 (0.1)	1 (0.2)	0	
Total genotyped individuals: 826 ^a				
<i>CYP3A5</i> *3 A>G rs776746				
*1/*1	59 (7.1)	14 (2.8)	45 (13.4)	0.001
*1/*3	236 (28.5)	111 (22.5)	125 (37.3)	
*3/*3	534 (64.4)	369 (74.7)	165 (49.3)	
Total genotyped individuals: 829 ^a				

^aThe difference between the number of genotyped individuals was due to flaws in the genotyping process.

^bPearson's chi-square test.

Table 4. Frequencies of the rare alleles of the polymorphisms analyzed in different populations.

Gene	Polymorphism	rs number	Allele	Rare Allele Frequency			
				EU ^{a, e}	W ^b	NW ^c	AF ^{d, e}
<i>CYP2B6</i>	516 G>T	rs3745274	T	0.236	0.280	0.310	0.374
<i>CYP3A4</i>	-392 A>G (*1B)	rs2740574	*1B	0.028	0.070	0.226	0.766
	522-191 C>T (*22)	rs35599367	*22	0.050	0.045	0.034	0.001
<i>CYP3A5</i>	6986 A>G (*3)	rs776746	*3	0.943	0.860	0.680	0.180

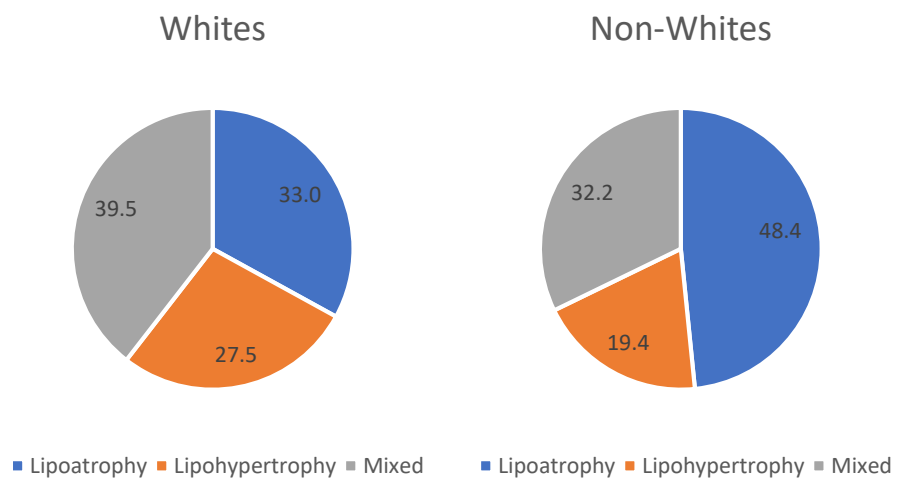
^aEU, European population. ^bW, white population of the present study. ^cNW, the non-white population of the present study. ^dAF, African population. Project 1000 Genomes [33].

Table 5: Relationship of lipodystrophy, lipoatrophy, and lipohypertrophy to sex, age, ethnicity, duration of antiretroviral treatment, efavirenz use, atazanavir use, and *CYP2B6 516G>T*, *CYP3A4*1B*, *CYP3A4*22*, and *CYP3A5*3*.

Adverse effect	Variables	PR	95% CI	<i>P</i> value ^a
Lipodystrophy P <0.001	Sex (female)	0.903	0.788-1.034	0.139
	Age (years)	1.010	1.003-1.017	0.003
	Ethnicity (white)	1.295	1.110-1.512	0.001
	Treatment Time (months)	1.004	1.003-1.006	<0.001
	<i>CYP2B6 516G>T</i> (T-carriers)	0.964	0.844-1.101	0.592
	<i>CYP3A4*1B</i> (*1B-carriers)	0.968	0.806-1.163	0.731
	<i>CYP3A4*22</i> (*22-carriers)	0.996	0.789-1.258	0.975
	<i>CYP3A5*3</i> (*3-carriers)	1.554	1.038-2.326	0.032
	Use of efavirenz	0.977	0.833-1.145	0.772
Use of atazanavir	1.239	1.054-1.456	0.009	
Lipoatrophy P <0.001	Sex (female)	1.113	0.926-1.339	0.254
	Age (years)	1.015	1.006-1.025	0.001
	Ethnicity (white)	1.108	0.915-1.342	0.291
	Treatment Time (months)	1.006	1.005-1.008	<0.001
	<i>CYP2B6 516G>T</i> (T-carriers)	1.008	0.845-1.204	0.926
	<i>CYP3A4*1B</i> (*1B-carriers)	0.940	0.738-1.198	0.618
	<i>CYP3A4*22</i> (*22-carriers)	0.874	0.622-1.227	0.436
	<i>CYP3A5*3</i> (*3-carriers)	1.937	1.083-3.464	0.026
	Use of efavirenz	1.024	0.832-1.260	0.825
Use of atazanavir	1.153	0.920-1.445	0.217	
Lipohypertrophy P <0.001	Sex (female)	1.665	1.341-2.006	<0.001
	Age (years)	0.998	0.988-1.009	0.773
	Ethnicity (white)	1.608	1.248-2.074	<0.001
	Treatment Time (months)	1.004	1.002-1.006	<0.001
	<i>CYP2B6 516G>T</i> (T-carriers)	0.815	0.660-1.008	0.059
	<i>CYP3A4*1B</i> (*1B-carriers)	1.047	0.795-1.378	0.744
	<i>CYP3A4*22</i> (*22-carriers)	0.892	0.629-1.265	0.523
	<i>CYP3A5*3</i> (*3-carriers)	1.698	0.907-3.179	0.098
	Use of efavirenz	1.025	0.796-1.320	0.848
Use of atazanavir	1.372	1.063-1.771	0.015	

PR: prevalence ratio. CI: confidence interval. ^aPoisson regression.

Figure 1. Frequency of lipodystrophy patterns in white and non-white subjects (%)



5.2 Normas da Revista

REVISTA MOLECULAR BIOLOGY REPORTS

Instructions for Authors

Molecular Biology Reports requires all (co)author names are entered into the submission system. A valid institutional email addresses must be given for each (co)author.

Are you without institutional email? Provide in your cover letter the following additional information: Co-author name and a link to their publication history: an active ORCID link or Scopus ID link and/or a link to their profile on their department's institutional webpage. Failing to submit required details for all co-authors is likely to result in immediate rejection. Authors are strongly advised to ensure the correct author group, corresponding author, and order of authors at submission.

Please suggest potential reviewers for this submission. Please remember that the reviewers you suggest should be totally independent, and not connected to you or your work in any way.

We strongly recommend that you suggest a mix of reviewers from different countries and different institutions - recommending reviewers only from your home country or your own institution is likely to result in your paper being rejected. In the 'Reason' field, you must also fill in the reviewer's country.

Also please ensure that you provide complete and accurate contact information for your suggested reviewers: a valid institutional email address, active link to ORCID or Scopus ID, or link to a publication record. Incomplete or incorrect information is also likely to result in your paper being rejected.

ABSTRACT FORMAT

Max Word Count: 250 words

Format: The abstract should be presented divided into subheadings as follows:

I. Background: Brief summary of basic, relevant background info (2-3 sentences).
Rationale and purpose of the study.

II. Methods and Results: Brief explanation of experimental procedure and presentation of significant results. Include sample sizes as well as animal species if applicable.

III. Conclusions: Succinct interpretation of results as well as significance of findings. Statement of the main conclusion of the study. Emphasis should be on new information found during study.

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Please ensure you provide all relevant editable source files. Failing to submit these source files might cause unnecessary delays in the review and production process.

TITLE PAGE

Title Page

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, and telephone number(s) of the corresponding author
- If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

Abstract

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

TEXT

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

- [LaTeX macro package \(zip, 183 kB\)](#)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

REFERENCES

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets.

Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325–329

- Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

- Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

- Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

- Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

- Dissertation

Trent JW (1975) Experimental acute renal failure. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

- [ISSN.org LTWA](http://ISSN.org/LTWA)

If you are unsure, please use the full journal title.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

- [EndNote style \(zip, 2 kB\)](#)

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file spbasic.bst which is included in Springer's LaTeX macro package.

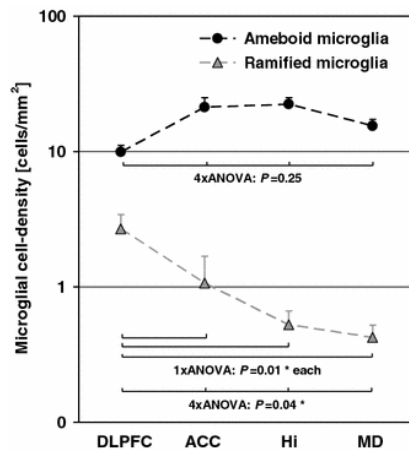
TABLES

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Electronic Figure Submission

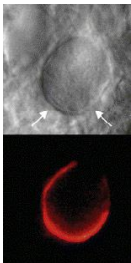
- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art



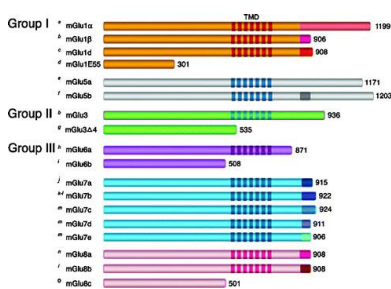
- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
 - All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
 - Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
 - Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art



- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art



- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.

- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.

- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.

- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.

- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.

- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.

- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- Figures should be submitted separately from the text, if possible.
- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For large-sized journals the figures should be 84 mm (for double-column text areas), or 174 mm (for single-column text areas) wide and not higher than 234 mm.

- For small-sized journals, the figures should be 119 mm wide and not higher than 195 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)

- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)

- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Acesso em: 01 de agosto de 2019.

Disponível em:

https://www.springer.com/life+sciences/biochemistry+&+biophysics/journal/11033?detailsPage=pltc_1060426

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação de variantes genéticas envolvidas no metabolismo de fármacos usados no tratamento de pacientes portados do vírus do HIV, permite estimar funções alteradas ou diminuídas de proteínas metabolizadoras. Estas associações de informações farmacogenéticas podem contribuir para melhor compreensão da variabilidade genéticas e, contribuir na investigação de marcadores para respostas individuais aos fármacos.

Espera-se que com mais estudos nesta área, variantes genéticas possam ser identificadas e utilizadas na prática clínica para determinação prévia dos regimes antirretrovirais. A farmacogenética pode auxiliar na montagem mais adequada dos esquemas terapêuticos para cada indivíduo infectado pelo HIV.

7. ANEXOS

7.1 Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Genotipagem

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto “*Avaliação de polimorfismos em genes associados ao metabolismo e transporte de fármacos antirretrovirais e implementação da técnica DBS para monitoramento terapêutico em pacientes com HIV/AIDS*”.

As pessoas que utilizam as medicações para o tratamento do HIV/AIDS convivem com trocas frequentes de medicamentos causadas por efeitos indesejados ou pela falta de efetividade de alguns deles, o que varia de pessoa para pessoa. Por este motivo, estamos realizando esta pesquisa, que tem como objetivo identificar as várias formas dos genes que cada pessoa possui que podem determinar o sucesso do tratamento com os medicamentos usados para o HIV/AIDS. Os resultados deste estudo poderão ser utilizados, no futuro, para definir a dose do medicamento e o melhor tratamento para cada paciente, evitando, assim, o uso desnecessário de medicamentos que causam vários efeitos colaterais, o que poderá levar a uma menor desistência do tratamento.

Sua participação é voluntária. Assim, concordando em participar do estudo, você receberá um kit com instruções para a realização de uma coleta de sangue em sua casa, antes de você tomar seu (s) remédio (s). Você fará um furo na extremidade do dedo médio da sua mão (direita ou esquerda) com uma pequena agulha. Ao fazer isso, uma gotinha de sangue será formada na ponta do seu dedo. Essa gota deve ser transferida para o papel com círculos que você recebeu no kit de coleta. Depois de fazer isso, você precisa deixar o papel com a gotinha de sangue secar em temperatura ambiente por 1 (uma) hora. Quando passar 1 (uma) hora, você deverá colocar o papel dentro do envelope selado que foi entregue junto com o kit para coleta e enviar pelo correio para os pesquisadores responsáveis, sem nenhum custo para você.

Além disso, você fornecerá uma amostra de saliva que será obtida por meio de um cotonete que será esfregado na parte de dentro da sua bochecha. Neste momento, você responderá a algumas perguntas e serão realizadas

medidas de peso, altura e dobras da pele. As coletas serão realizadas por pessoas habilitadas e com materiais descartáveis. Estas etapas demorarão cerca de 15 minutos.

Nenhum dos procedimentos citados oferece risco à sua saúde ou integridade. No momento que a ponta do seu dedo da mão for perfurada, você poderá sentir um leve incômodo. O local da picada pela agulha poderá ficar um pouco roxo. Esta mancha desaparecerá após alguns dias.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e/ou coerção, a respeito dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos aos quais serei submetido. Também fui informado dos riscos, desconfortos e benefícios da minha participação, todos acima listados.

Fui igualmente informado:

- da garantia de receber respostas ou esclarecimento sobre qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e outros detalhes relacionados com a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do meu tratamento;
- da garantia que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;
- do compromisso por parte dos pesquisadores de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que possa afetar a minha vontade em continuar participando;
- da disponibilidade de tratamento médico e indenizado, conforme estabelecido em legislação, caso existam danos a minha saúde diretamente causados por esta pesquisa;
- de que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa;
- de ser informado sobre os resultados e de suas implicações clínicas após o término do estudo;

- de que o material biológico que será coletado será armazenado, podendo ser utilizado para posteriores estudos;

- da utilização do material armazenado, que só ocorrerá mediante aprovação do novo projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa e novo consentimento do participante;

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será rubricado em todas as folhas e assinado em duas vias, permanecendo uma com você e a outra deverá retornar ao pesquisador. Em caso de dúvidas, você pode contatar os pesquisadores responsáveis ou o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP/UFCSPA) no endereço Rua Sarmiento Leite, 245, Porto Alegre/RS, telefone (51) 3303-8804 ou o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, localizado na Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre/RS, 2º andar, sala 2227A, telefone (51) 3359-7640). O contato poderá ser realizado todos os dias, entre às 9h da manhã e às 5h da tarde.

Pesquisador Principal: Profª Drª Vanessa Suñé Mattevi. Telefone: (51) 3303-8763.

Pesquisador Principal: Prof. Dr. Eduardo Sprinz. Telefone: (51) 3359-8152.

Eu, _____
_____, atesto o recebimento de uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP) e concordo em participar voluntariamente desta pesquisa.

Porto Alegre, _____ de _____ de _____.

() SIM, concordo em deixar minha amostra armazenada

() NÃO, não concordo em deixar minha amostra armazenada

Ass. paciente participante da pesquisa

Ass. pesquisador responsável

7.2 Anexo 2

FICHA COLETA DE DADOS

1. Dados de identificação:

Prontuário (número):		Já participou do estudo? () Sim () Não
Nome:		
Data primeira consulta:		
Sexo:	() masculino () feminino	
Data nascimento:		
Idade:		
Profissão:		
Estado civil:		
Escolaridade:		

2. Cor ou raça
(formato censo IBGE):

- () branca
 () preta
 () amarela
 () parda
 () indígena

3. Data contaminação pelo vírus**HIV:**

—

4. Hora que tomou o último**comprimido:**

—

5. Informações medicamentos antirretrovirais (ARTs):

ART em uso	Data de início

5.1. ARTs já utilizados:

Nome ART	Data de início e tempo uso	Motivo troca

6. Informações sobre coinfeções e infecções oportunistas:

	OBSERVAÇÕES (medicamentos em uso, sorologia, etc)	
HCV	() sim () não	
HBV	() sim () não	
TB (ex: isoniazida, rifampicina)	() sim () não	
Outra coinfeção? (ex.: sífilis, doença de Chagas, leishmaniose)	() sim () não	
Infecção oportunista ativa? (ex.: candidíase)	() sim () não	
VACINAS	() sim () não	() HBV () Pmn23 () Influenza () F. Amarela () dT

7. Efeitos adversos medicamentos ART:

Lipodistrofia	() sim () não
---------------	--------------------

Lipoatrofia	() sim () não
Lipohipertrofia	() sim () não
Padrão misto	() sim () não
Ocorrência exantemas pele	() sim () não
Tonturas, dores de cabeça	() sim () não

Outras queixas relatadas: (azia, enjoou, tremores nas mãos...)	

8. Dados antropométricos:

Peso atual (kg)	
Altura (m)	

	Medida 1	Medida 2	Medida 3	Média aritmética	Soma das dobras
Circunferência da cintura (cm)					
Circunferência do quadril (cm)					
Circunferência do braço (cm)					
Circunferência do pescoço (cm)					
Dobra Cutânea Tríceps (mm)					
Dobra Cutânea Bíceps (mm)					
Dobra Cutânea Subescapular (mm)					
Dobra Cutânea Axilar média (mm)					

Dobra Cutânea Suprailíaca (mm)					
Dobra Cutânea Abdominal (mm)					
Dobra Cutânea Panturrilha Medial (mm)					
Dobra Polegar (mm)					
CBM (cm)					
RCQ (cm)					

9. Fatores de risco para doença cardiovascular (DCV):

Pratica atividade física?	() sim () não
Qual?	
Quantas vezes na semana?	
Por quanto tempo (min)?	
É fumante?	() sim () não
Possui Diabetes <i>Mellitus</i> ?	() sim () não
Pressão arterial	

10. Faz uso de estatinas?

() sim () não

Qual?

- () sinvastatina
 () atorvastatina
 () lovastatina
 () pravastatina

11. Exames:

Exames laboratoriais	Resultados	Exames laboratoriais	Resultados
Hematócrito (Ht)		Ureia (U)	
Eritrócitos (RBC)		Glicose (Gli)	
Hemoglobina (Hb)		TGP (ALT – alanina)	

Hemoglobina glicada (HbA1C)		TGO (AST - aspartato)	
Colesterol total (CT)		Leucócitos (Leu)	
Colesterol HDL (HDLc)		Potássio (K)	
Colesterol LDL (LDLc)		CD4	
Triglicérides (TG)		CD8	
Bilirrubinas totais (BT)		CD4/CD8	
Bilirrubina direta (BD)		CV_1	
Bilirrubina indireta (BI)		CV_2	
Creatinina (C)			

12. Outros fármacos utilizados pelo paciente:

7.3 Anexo 3

PARECER SUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 1.642.231

Título da Pesquisa: Avaliação de polimorfismos em genes associados ao metabolismo e transporte de fármacos antirretrovirais e implementação da técnica DBS para monitoramento terapêutico em pacientes com HIV

Pesquisador: Vanessa Suñé Mattevi

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 1

CAAE: 57415616.2.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal:

Financiamento Próprio

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de polimorfismos em genes associados ao metabolismo e transporte de fármacos antirretrovirais e implementação da técnica DBS para monitoramento terapêutico em pacientes com HIV

Pesquisador: Vanessa Sufê Mattivi

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 57415616.2.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.642.231

Apresentação do Projeto:

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS, em Inglês) é causada pelo vírus do HIV (do Inglês, human immunodeficiency virus). O número de indivíduos vivendo com HIV ou AIDS continua a crescer, assim como a incidência de novos casos de infecção pelo HIV tem aumentado, mas este último de forma mais lenta e pontual em determinadas regiões do mundo. No Leste Europeu e na Ásia, por exemplo, a incidência de infecções pelo vírus está crescendo mais rapidamente do que no resto do mundo. Em 2012, 35,3 milhões de indivíduos foram infectados com HIV no mundo, incluindo 2,3 milhões de novos casos e mais de 1,6 milhões de mortes foram relatadas (RODRIGUEZ et al., 2014; DE GOEDE et al., 2015).

No Brasil, segundo o Boletim Epidemiológico HIV-AIDS publicado pelo Ministério da Saúde, o Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais estima aproximadamente 734 mil pessoas vivendo com HIV/AIDS no ano de 2014, o que corresponde à prevalência de 0,4%. Na população de 15 a 49 anos, a prevalência é de 0,6%, sendo 0,7% em homens e 0,4% em mulheres. A maior concentração dos casos de AIDS no Brasil está entre os indivíduos com idade entre 25 a 39 anos em ambos os sexos; entre os homens, essa faixa etária corresponde a 54,0% e entre as mulheres 50,3% do total

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.642.231

de casos desde 1980 a junho de 2014. Além disso, observa-se que existem importantes diferenças nas proporções segundo regiões: o Norte, o Nordeste e o Sudeste apresentam maior proporção de subnotificação em comparação com as regiões Sul e Centro-Oeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). A partir de 1996, com o desenvolvimento da terapia antirretroviral combinada (TARV), foi proporcionada a melhoria no prognóstico e na qualidade e expectativa de vida dos portadores do HIV, uma vez que este tratamento conduz o nível de RNA do HIV a taxas indetectáveis e

reduz a incidência de infecções oportunistas. Entretanto, fatores como a possibilidade de resistência viral aos medicamentos, potencial toxicidade dos fármacos no médio e longo prazo e a comprometimento na adesão à TARV permanecem como principais empecilhos ao seu sucesso (MOORE et al., 1999; KRAMER et al., 2009; NOLAN et al., 2014). O Brasil é reconhecido internacionalmente por adotar políticas de saúde a fim de promover assistência e tratamento gratuito aos portadores de HIV/AIDS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Atualmente, existem 21 fármacos antirretrovirais aprovados para o uso do tratamento do HIV divididos em cinco classes: Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN); Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN); Inibidores da protease (IP), Inibidores de fusão (IF) e Inibidores

da integrase (II). Cada um desses fármacos age de forma diferente no ciclo de vida do vírus HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015); (CRESSEY et al., 2007). Há autores que descrevem uma sexta classe de fármacos antirretrovirais, conhecidos como antagonistas de co-receptor (Inibidores de CCR5), comercialmente disponível como Maraviroque®. Este medicamento é utilizado para compor esquemas terapêuticos de pacientes em terapia de resgate (PAVLOS et al., 2012). Os esquemas terapêuticos da TARV incluem, geralmente, a utilização de três fármacos: dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) ou,

alternativamente, um inibidor da protease (IP); este último geralmente potencializado com ritonavir (RTV); r) (CRESSEY et al., 2007; LAZZAROTTO et al., 2010). No Brasil, o esquema de primeira linha para a TARV é composto por dois fármacos ITRN zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) associados com um ITRNN efavirenz (EFV). Esse conjunto de fármacos apresenta eficácia e segurança, além de estar disponível em coformulação no Sistema Único de Saúde (SUS), o que contribui para maior comodidade posológica e adesão ao tratamento. A toxicidade hematológica e a lipodistrofia são um dos principais efeitos adversos do AZT, o que pode ser necessário substituí-lo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A introdução de novos

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245
Bairro: Sarmento CEP: 91.050-170
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804 E-mail: cep@ufcpa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.642.231

medicamentos mais toleráveis e convenientes na última década tem oportunizado opções de tratamento individualizado para o HIV, na qual se consideram características do medicamento, do vírus e do hospedeiro. As características do fármaco possuem um papel importante na escolha do tratamento de um indivíduo específico, as quais incluirão o perfil de toxicidade, a conveniência, a carga de comprimidos, penetração no sistema

nervoso central e outros. Já no que diz respeito ao vírus, a escolha por determinado fármaco deve estar atenta ao padrão de resistência viral (genótipo e fenótipo) e do uso prévio de antiretrovirais. Finalmente, as características do hospedeiro compreendem tanto fatores farmacoecológicos (estilo de vida) como farmacogenéticos (PAVLOS et al., 2012). Aliado a isso, os autores Pavlos & Phillips (2012) comentam que um aspecto relevante à individualização da terapia antiretroviral é o estudo da farmacogenética, uma vez que potencialmente afeta a eficácia e a toxicidade do fármaco através de genes que podem alterar a eliminação e atividade do medicamento, tais como aqueles relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, excreção, transporte e o alvo da droga em si. Além destes, também pode ser incluída a resposta imune e os genes dos antígenos leucocitários humanos (HLA), que parecem ser particularmente importantes na especificidade imunológica mediada pela toxicidade do medicamento. A maioria dos estudos sobre determinantes da farmacogenética dos ITRN tem se concentrado em genes envolvidos no seu metabolismo (polimorfismos nos genes que codificam as enzimas da família CYP); no transporte (polimorfismos no gene da glicoproteína P; P-gp) e nas reações de hipersensibilidade (polimorfismos nos genes do sistema HLA) (TOZZI, 2010). No que diz respeito à variabilidade genética, a associação entre as enzimas do citocromo P450 (CYP450), uma superfamília de hemoproteínas responsáveis pelo metabolismo oxidativo de muitos

medicamentos, e o uso da terapia antiretroviral tem sido fortemente estudada em virtude da alta taxa de polimorfismo nos seus genes codificadores e por ser a via de metabolização de muitos fármacos que compõem os regimes terapêuticos da TARV (LAKHMAN et al., 2009). As CYP450 apresentam vários polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, do inglês, single nucleotide polymorphisms) que resultam em enzimas com expressão

e atividade reduzida (variabilidade em torno de 5-20 vezes na capacidade de eliminação de um fármaco) (LAKHMAN et al., 2009; CALCAGNO et al., 2012). Como consequência, há uma considerável variabilidade interindividual na metabolização e disposição dos ITRN, mais especificamente EFV e NVP. O EFV é predominantemente metabolizado pela isoenzima citocromo P450 2B6 (CYP2B6), com menor contribuição da CYP3A4. Diversos estudos mostram que SNPs no gene da CYP2B6 estão associados com aumento dos níveis plasmáticos do EFV e efeitos adversos

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.642.231

no sistema nervoso central (SNC). A NVP também é metabolizada pela CYP2B6 e CYP3A4, mas apresenta contribuição da CYP3A5 (TOZZI, 2010). SNPs no éxon 4 (516 G>T) e éxon 7 (983 T>C) estão associados com uma redução significativa na atividade catalítica da CYP2B6 (CALCAGNO et al., 2012). Os IPs são, em geral, metabolizados pela enzima CYP3A4. Eles podem agir, também, tanto como substrato quanto como inibidores de CYP3A. Entre eles, o RTV é um inibidor potente da CYP3A4 e é usado como booster para aumentar a exposição plasmática de outros IPs. Em virtude da ação ambígua desta classe de fármacos, o impacto dos SNPs em CYP3A4 sobre a disposição dos IPs tem sido difícil de prever os KRAMER et al., 2009; LAKHMAN et al., 2009; TOZZI, 2010; LAZZARETTI et al., 2013). Dentre os IPs, o ATV está entre os mais utilizados devido à sua potência e tolerabilidade em longo prazo. Infelizmente, a hiperbilitubulinemia pode ocorrer em um número significativo de pacientes que usam este fármaco (20 a 50%). Isso acontece porque o ATV age como inibidor da UGT1A1, enzima responsável pelo metabolismo da bilitubina. Esta inibição conduz a um estado de hiperbilitubulinemia e icterícia. Outro mecanismo pelo qual pode ocorrer hiperbilitubulinemia é através da influência do transportador P-gp nos níveis plasmáticos de ATV, uma vez que pacientes que apresentam as variantes de risco no gene MDR1, que a codifica, apresentam maiores níveis plasmáticos de ATV (LÓPEZ-CORTÉS, 2008; TOZZI, 2010). Pacientes em uso do ATV sem booster de RTV mostraram menores níveis plasmáticos de ATV, sugerindo que o RTV intensifica os níveis circulantes do ATV (LUZ et al., 2013). De forma distinta, os ITRNs não sofrem metabolização pela família da CYP450. Desta forma, não há evidências de que os polimorfismos da CYP450 possam influenciar na disposição dos ITRNs. Ao contrário, são substratos para membros da superfamília ABC de transportadores transmembrana dependentes de energia (CRESSEY et al., 2007), que são reconhecidos por desempenhar um papel no influxo celular dos ITRNs. Variações nos genes ABCB4 (ou MRP4) e ABCG2 (MRP2) têm sido estudadas por sua associação com níveis intracelulares de ITRNs. Muitos estudos sobre determinantes genéticos de toxicidade dos ITRNs têm-se focado nas reações de hipersensibilidade e o sistema HLA. Dos fármacos pertencentes à classe dos ITRNs, a combinação ZDV/3TC é uma das mais estudadas. Recentemente, foi demonstrado que polimorfismos nos genes ABCB1, ABCG2 e ABCG4 foram associados com aumento de 20% na concentração intracelular de ZDV/3TC (TOZZI, 2010). Achados similares foram observados para AZT/3TC (CRESSEY et al., 2007). O uso da TARV é de extrema importância na melhora da qualidade de vida das pessoas portadoras de AIDS, porém, a utilização da terapia antiretroviral está associada com o desenvolvimento de efeitos adversos e toxicidade, o que pode resultar em não adesão ao tratamento (KRAMER et al., 2009); (MINISTÉRIO DA SAÚDE,

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 91.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Pensar: 1.040.201

2015). Isso contribui para o aumento da taxa de mutação e resistência do vírus HIV.

Além disso, cepas resistentes do vírus podem ser transmitidas de pacientes sob TARV a indivíduos nãve; assim, a preocupação acerca da resistência aos fármacos não se concentra apenas aos indivíduos em tratamento, mas também aos recém-infectados e para aqueles iniciantes em um novo esquema terapêutico (KLIMAS et al., 2008). Indivíduos sob TARV requerem o monitoramento da carga viral circulante para assegurar a

continuidade e efetividade do tratamento (SMIT, 2014); (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Além deste monitoramento, é de suma importância o acompanhamento dos níveis de fármacos circulantes para assegurar o sucesso (ou falha terapêutica), uma vez que níveis sub-terapêuticos dos ARV aumentam o risco de falha virológica e, conseqüentemente, de falha terapêutica (CRESSEY et al., 2007); (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Isso vai ao encontro do último guideline (2013) publicado pela Organização Mundial da Saúde (WHO) para auxiliar os países na adaptação e implementação de diretrizes, estruturas e sistemas de monitoramento e avaliação de pacientes infectados com HIV e submetidos à terapia antiretroviral. Tais procedimentos são essenciais para detectar e responder a gargalos ou falhas no desempenho dos programas de cuidado aos pacientes com HIV/AIDS, incluindo a toxicidade, os efeitos adversos, supressão viral e resistência aos medicamentos, bem como as taxas de mortalidade, sobrevivência e incidência dos pacientes (WHO, 2013). Uma alternativa recente no monitoramento terapêutico de fármacos (TDM) é a

utilização da técnica de sangue impregnado em papel (mancha de sangue seco em papel, MSS; ou DBS, dried blood spot, em inglês) devido à probabilidade de coletas minimamente invasivas e passíveis de serem realizadas pelos próprios pacientes (DEMIREV, 2012; EDELBROEK et al., 2009; KROMDIJK et al. 2013; LIMA et al., 2014). O processo de coleta por DBS inicia a partir da punção digital no dedo do paciente (dispensando o uso de seringas), usando-se apenas uma agulha. A gota de sangue do dedo é, então, transferida diretamente para o papel filtro. Em seguida, é necessário deixar secar à temperatura ambiente, o que elimina a necessidade de refrigeração (KROMDIJK et al. 2013; SMIT, 2014). Uma vez seco, o DBS pode ser enviado ao laboratório por meio do serviço postal convencional, o que facilita o transporte, e visto que o sangue seco não é

considerado uma amostra com risco biológico (DEMIREV, 2012; CALCAGNO et al., 2012; LIMA et al., 2014; SMIT, 2014). A técnica de DBS apresenta inúmeras vantagens em relação aos métodos tradicionais: não há necessidade de flebotomia; aumento da acessibilidade ao monitoramento terapêutico em regiões remotas; facilidade na coleta, armazenamento e transporte; além de reduzir os materiais necessários e a produção de resíduos biológicos

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 91.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.640.201

(EDELBRÖEK et al., 2009; CALCAGNO et al., 2012; KROMDIJK et al. 2013; SMIT, 2014). Diante do que foi exposto, a variabilidade genética individual influencia na eficácia e toxicidade dos fármacos empregados na TARV. Além disso, o monitoramento terapêutico dos fármacos constitui uma tentativa de determinar a exposição individual do paciente a um medicamento e evitar uma alta ou baixa dosagem. Desta forma, a utilização de técnicas como o DBS se faz necessária no monitoramento da terapia medicamentosa dos pacientes

Infetados com HIV sob TARV. Isso permitirá a determinação das concentrações dos fármacos, seguido de ajustes posológicos, quando pertinente, ou mudança no esquema terapêutico com objetivo final de otimização da TARV através do sucesso na adesão do tratamento e controle do HIV/AIDS.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o papel de polimorfismos nos genes que codificam enzimas metabolizadoras e proteínas transportadoras dos fármacos antirretrovirais na determinação dos níveis plasmáticos destes fármacos e implementar a metodologia de sangue impregnado em papel como alternativa para monitoramento da terapia antirretroviral em pacientes infectados pelo HIV.

Objetivos secundários:

1. Dosar os níveis plasmáticos dos principais fármacos das classes dos ITRNNs e IPs utilizados no esquema terapêutico do HIV, sendo eles: EFV, NVP, LPV/r, ATV; 2. Genotipar polimorfismos funcionais nos genes que codificam as principais isoenzimas metabolizadoras de fármacos da família CYP450 (CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5) e nos genes da família P-gp de transportadores de fármacos; além de outras variantes associadas à variabilidade genética na resposta ao tratamento do HIV e correlacioná-los com os níveis plasmáticos dos ARVs; 3. Associar polimorfismos nos genes citados acima com a ocorrência de efeitos adversos da TARV; 4. Avaliar a eficácia da técnica de DBS em relação aos testes padrão para o monitoramento terapêutico da TARV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Desconforto resultante da coleta de sangue por punção na veia antecubital ou na polpa do dedo médio.

Benefícios:

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer: 1.640.201

Aqueles decorrentes dos avanços no conhecimento trazidos pelo projeto. Os resultados deste estudo poderão ser utilizados, no futuro, para definir a dose do medicamento e o melhor tratamento para cada paciente, evitando, assim, o uso desnecessário de medicamentos que causam vários efeitos colaterais, o que poderá levar a uma menor desistência do tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto previamente aprovado por este CEP e pelo CEP FEEVALE. Resubmetido para avaliação e aprovação pelo CEP HCPA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

-

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_735543.pdf	29/06/2016 09:58:15		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTAHCPAD02.pdf	24/06/2016 17:49:23	Vanessa Suñe Mattevi	Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_ufospa.pdf	24/06/2016 17:48:59	Vanessa Suñe Mattevi	Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1460165HCPA.pdf	24/06/2016 17:48:35	Vanessa Suñe Mattevi	Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1488324FEEVALE.pdf	24/06/2016 17:46:24	Vanessa Suñe Mattevi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEetapa2.pdf	24/06/2016 09:34:56	Vanessa Suñe Mattevi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLEetapa1.pdf	24/06/2016 09:32:02	Vanessa Suñe Mattevi	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 91.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufospa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.642.231

Ausência	TCLÉetapa1.pdf	24/06/2016 09:32:02	Vanessa Sufê Mattevi	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	24/06/2016 09:30:32	Vanessa Sufê Mattevi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_HIV_DBS_FINAL_CEP_071220 15.pdf	14/06/2016 19:23:30	Carmela Farias da Silva Tagliari	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TCU_mat_blo_HCPA.pdf	14/06/2016 19:19:44	Carmela Farias da Silva Tagliari	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	IES_Co_HCPA.PDF	14/06/2016 19:18:32	Carmela Farias da Silva Tagliari	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TCUD_inst_HCPA.pdf	14/06/2016 19:15:50	Carmela Farias da Silva Tagliari	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TCUD_HCPA.pdf	14/06/2016 19:15:20	Carmela Farias da Silva Tagliari	Aceito
Outros	Anuencia_UFCSPA.pdf	14/06/2016 19:12:32	Carmela Farias da Silva Tagliari	Aceito
Outros	Delegacao_funcoes_HCPA.pdf	14/06/2016 19:09:46	Carmela Farias da Silva Tagliari	Aceito
Outros	Fichacoletadados.pdf	14/06/2016 19:08:33	Carmela Farias da Silva Tagliari	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 20 de Julho de 2016

Assinado por:

Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 91.050-170

UF: RS Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br



Caroline de Araujo Barroco

Endereço para acessar esta CV: <http://lattes.cnpq.br/4206889110381198>

ID Lattes: 4206889110381198

Última atualização do currículo em 15/10/2019

Biomédica formada pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, habilitada em biologia molecular, patologia, análises clínicas e acupuntura. Especialista e Pós-Graduada em Acupuntura e Eletroacupuntura pelo Colégio Brasileiro de Acupuntura e Medicina Chinesa ABACO. Realizou cursos específicos na área de acupuntura estética e auriculoterapia. Estudou Prática da Medicina Chinesa na Universidade de Nanjing, na China. É terapeuta floral pelo Bach International Education Programme. Mestranda no PPG Biociências da UFCSPA. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Caroline de Araujo Barroco
Nome em citações bibliográficas	BARROCO, C. A.;BARROCO, C.
Lattes ID	 http://lattes.cnpq.br/4206889110381198

Endereço

Endereço Profissional	Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Rua Sarmiento Leite Centro Histórico 90050170 - Porto Alegre, RS - Brasil Telefone: (51) 33161300
-----------------------	---

Formação acadêmica/titulação

2017	Mestrado em andamento em BIODICIÊNCIAS (Concurso CAPES 4). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil. Título: Avaliação de Polimorfismos em Genes Envolvidos na Farmacodinâmica da Terapia Antiretroviral em Indivíduos Vivendo com HIV, Orientador:  Vanessa Suñé Mattivi. Grande Área: Ciências Biológicas
2015 - 2018	Especialização em Acupuntura, Racionalidade da Medicina Chinesa e Eletroacupuntura. (Carga Horária: 1200h). ABACO - Colégio Brasileiro de Acupuntura e Medicina Chinesa, ABACO CBA, Brasil. Título: Tratamento de Enxaqueca com Acupuntura.
2018 - 2018	Aperfeiçoamento em Terapeuta Floral Bach. (Carga Horária: 16h). The Bach Centre, TBC, Inglaterra. Título: Terapia Floral. Ano de finalização: 2018.
2017 - 2017	Aperfeiçoamento em Prática da Medicina Chinesa. (Carga Horária: 80h). Nanjing University of Chinese Medicine, NUOM, China. Título: Prática da Medicina Chinesa. Ano de finalização: 2017.
2012 - 2015	Graduação em Biomedicina. Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil. Título: Influência de Polimorfismos no Gene CRP nos Níveis Séricos de Proteína C Reativa em Indivíduos com Sobrepeso e Obesidade. Orientador: Alessandra Peres.

Formação Complementar

2017 - 2017	Dietética na Medicina Tradicional Chinesa. (Carga horária: 20h). Nanjing University of Chinese Medicine, NUOM, China.
2016 - 2016	

	Extensão universitária em Auriculoterapia Módulo II. (Carga horária: 15h). ABACO - Colégio Brasileiro de Acupuntura e Medicina Chinesa, ABACO CBA, Brasil.
2016 - 2016	Extensão universitária em Auriculoterapia Módulo I. (Carga horária: 15h). ABACO - Colégio Brasileiro de Acupuntura e Medicina Chinesa, ABACO CBA, Brasil.
2016 - 2016	Acupuntura Estética. (Carga horária: 20h). União de Núcleos Integrados São Genésio, UNISO, Brasil.
2016 - 2016	Introducción a Los Clásicos en MTC. (Carga horária: 45h). Fundación Europea de Medicina Tradicional China, FEMTC, Espanha.
2014 - 2014	Extensão universitária em Curso de Extensão Sepsis: Abordagem Multidisciplinar. (Carga horária: 30h). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.
2014 - 2014	Ferramentas de Biologia Molecular na UTI. (Carga horária: 1h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2014 - 2014	Coleta de Sangue e Material em Laboratório Clínico. (Carga horária: 20h). Instituto Técnico de Educação Porto Alegre, ITEPA, Brasil.
2014 - 2014	Higiene das Mãos Assistencial. (Carga horária: 1h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2014 - 2014	Higiene das Mãos Administrativa. (Carga horária: 1h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2014 - 2014	Coleta de Hemocultura. (Carga horária: 1h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2014 - 2014	Transplante de Microbiota Fecal. (Carga horária: 1h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2014 - 2014	A Importância do Diagnóstico das Microdeleções Fetais. (Carga horária: 1h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2014 - 2014	Treinamento - Capacitação em Qualidade em CME. (Carga horária: 4h). Mic Steriliz, MDC, Brasil.
2013 - 2013	Infectologia. (Carga horária: 8h). Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Brasil.
2012 - 2012	Introdução à Circulação Extracorpórea. (Carga horária: 8h). Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, ISCMPA, Brasil.
2012 - 2012	Farmacologia de Antibacterianos e Mec. Resis Bacter. (Carga horária: 8h). Podium E-Learning Network, IMERSAQ, Brasil.
2012 - 2012	I Curso de Inverno em Genética e BioMol Humana. (Carga horária: 44h). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Brasil.
2012 - 2012	Efeito Modulatório do Exercício sobre o Sist. Imune. (Carga horária: 3h). Federação das Sociedades de Biologia Experimental, FeSBE, Brasil.
2011 - 2011	Extensão universitária em Primeiros Socorros. (Carga horária: 40h). Centro Universitário Metodista, IPA-RS, Brasil.
2011 - 2011	Extensão universitária em Simpósio de Infecções em Pacientes Transplantados. (Carga horária: 10h). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.
2011 - 2011	Virologia. (Carga horária: 3h). Centro Universitário Metodista, IPA-RS, Brasil.
2010 - 2010	Extensão universitária em VI Jornada Acadêmica de Biomedicina e II Simpósio. (Carga horária: 10h). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.
2010 - 2010	Técnicas Histológicas. (Carga horária: 4h). Centro Universitário Metodista, IPA-RS, Brasil.
2010 - 2010	Atualização em Hemostasia. (Carga horária: 8h). Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, SBAC, Brasil.
2010 - 2010	Experimentação Animal. (Carga horária: 8h). Centro Universitário Metodista, IPA-RS, Brasil.
2010 - 2010	Análise Forense de DNA. (Carga horária: 8h). Renova Cursos, RENOVA, Brasil.
2010 - 2010	Reprodução Humana. (Carga horária: 20h). Samanit Cursos, SAMAVIT, Brasil.
2010 - 2010	Criminologia e Locais de Crimes. (Carga horária: 8h). Renova Cursos, RENOVA, Brasil.

Atuação Profissional

Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.

Vínculo Institucional

2018 - 2018

Outras Informações

Vínculo: Professor Visitante, Enquadramento Funcional: Convitado, Carga horária: 1
Ministrou aula intitulada "Análises Clínicas e a Biomedicina" para o curso de Biomedicina, na disciplina de Introdução à Biomedicina sob responsabilidade da Professora Dra. Sandrine Wagner.

Vínculo Institucional

	Extensão universitária em Auriculoterapia Módulo II. (Carga horária: 16h). ABACO - Colégio Brasileiro de Acupuntura e Medicina Chinesa, ABACO CBA, Brasil.
2016 - 2016	Extensão universitária em Auriculoterapia Módulo I. (Carga horária: 16h). ABACO - Colégio Brasileiro de Acupuntura e Medicina Chinesa, ABACO CBA, Brasil.
2016 - 2016	Acupuntura Estética. (Carga horária: 20h). União de Núcleos Integrados São Geraldo, UNISG, Brasil.
2016 - 2016	Introdução a Los Clásicos em MTC. (Carga horária: 48h). Fundacion Europea de Medicina Tradicional China, FEMTC, Espanha.
2014 - 2014	Extensão universitária em Curso de Extensão Sequê: Abordagem Multidisciplinar. (Carga horária: 30h). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.
2014 - 2014	Ferramentas da Biologia Molecular na UTI. (Carga horária: 1h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2014 - 2014	Coleta de Sangue e Material em Laboratório Clínico. (Carga horária: 20h). Instituto Técnico de Educação Porto Alegre, ITEPA, Brasil.
2014 - 2014	Higiene das Mãos Assistencial. (Carga horária: 1h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2014 - 2014	Higiene das Mãos Administrativa. (Carga horária: 1h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2014 - 2014	Coleta de Hemocultura. (Carga horária: 1h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2014 - 2014	Transplante de Microbiota Fecal. (Carga horária: 1h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2014 - 2014	A Importância do Diagnóstico das Microdeleções Fetais. (Carga horária: 1h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2014 - 2014	Treinamento - Capacitação em Qualidade em OME. (Carga horária: 4h). Mic Steriliz, MEC, Brasil.
2013 - 2013	Infectologia. (Carga horária: 6h). Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Brasil.
2012 - 2012	Introdução à Cirulação Extracorpórea. (Carga horária: 6h). Irmãdade de Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, ISCHPA, Brasil.
2012 - 2012	Farmacologia de Antibacterianos e Mec. Resist. Bacter. (Carga horária: 6h). Podium E-Learning Network, DIMERSAC, Brasil.
2012 - 2012	I Curso de Inverno em Genética e BioMed. Humana. (Carga horária: 44h). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Brasil.
2012 - 2012	Estado Modulatório do Eixo sobre o Sist. Imune. (Carga horária: 3h). Federação das Sociedades de Biologia Experimental, FeSB, Brasil.
2011 - 2011	Extensão universitária em Primeiros Socorros. (Carga horária: 40h). Centro Universitário Metodista, IPA-RS, Brasil.
2011 - 2011	Extensão universitária em Simpósio de Infecções em Pacientes Transplantados. (Carga horária: 10h). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.
2011 - 2011	Virologia. (Carga horária: 3h). Centro Universitário Metodista, IPA-RS, Brasil.
2010 - 2010	Extensão universitária em VI Jornada Acadêmica de Biomedicina e II Simpósio. (Carga horária: 10h). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.
2010 - 2010	Técnicas Histológicas. (Carga horária: 4h). Centro Universitário Metodista, IPA-RS, Brasil.
2010 - 2010	Atualização em Hemostasia. (Carga horária: 6h). Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, SBAC, Brasil.
2010 - 2010	Experimentação Animal. (Carga horária: 8h). Centro Universitário Metodista, IPA-RS, Brasil.
2010 - 2010	Análise Forense de DNA. (Carga horária: 8h). Renova Cursos, RENOVA, Brasil.
2010 - 2010	Reprodução Humana. (Carga horária: 20h). Samavit Cursos, SAMAVIT, Brasil.
2010 - 2010	Criminística e Locais de Crimes. (Carga horária: 8h). Renova Cursos, RENOVA, Brasil.

Atuação Profissional

Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.

Vínculo Institucional

2018 - 2018

Outras informações

Vínculo: Professor Visitante, Enquadramento Funcional: Convitado, Carga horária: 1
Ministrou aula intitulada "Análises Clínicas e a Biomedicina" para o curso de Biomedicina, na disciplina de Introdução à Biomedicina sob responsabilidade da Professora Dra. Sandrine Wagner.

Outras informações	Vínculo: Estágio Curricular, Enquadramento Funcional: Estágio Curricular, Carga horária: 30 Estágio no Laboratório Central de Análises Clínicas da Santa Casa do Complexo Hospitalar Immandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Atuação nas áreas de Bioquímica, Bacteriologia, Parasitologia, Uroanálise, Imunologia, Hematologia, Coagulação. Supervisor: Liane Nardi Rotta. Preceptor: Carlos Franco Voegel.
---------------------------	---

Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde, CGVS, Brasil.

Vínculo Institucional

2014 - 2015

Outras informações

Vínculo: Estágio Extracurricular, Enquadramento Funcional: Estágio Extracurricular, Carga horária: 30

Desempenho de atividades junto à Equipe de Serviços, auxiliando no recebimento e organização de documentações dos Serviços de Hemoterapia, Laboratórios Clínicos e analíticos, Banco de Tecidos Oculares, Banco de Células e Tecidos em geral; acompanhamento nas histórias e estes serviços; organização de arquivos em pastas e no sistema informatizado; realização de planilhas, memorandos e ofícios; atualização e banco de dados; visita em órgãos públicos, promotorias, conselhos de classe; realização de pesquisas bibliográficas; execução de serviços técnicos - administrativos nos finais de semana (sábado).

Projetos de pesquisa

2014 - 2015

Influência de Polimorfismos no Gene CRP nos Níveis Séricos de Proteína C Reativa em Indivíduos com Sobrepeso e Obesidade

Descrição: A obesidade é uma doença crônica multifatorial, oriunda de um balanço positivo entre o consumo alimentar excessivo e o gasto de energia produzida, gerando alterações imunológicas e inflamatórias no organismo. Estima-se que em 2015, cerca de 2,3 bilhões de pessoas terão sobrepeso e 700 milhões obesidade. As despesas crescem em relação a este distúrbio, segundo a média do Sistema Único de Saúde de 2008 a 2010, foram gastos aproximadamente R\$ 3,6 bilhões de reais por ano no tratamento e complicações decorrentes da doença. Sendo assim, o presente estudo visa investigar a influência de polimorfismos do gene CRP nos níveis séricos de proteína C reativa (PCR) em indivíduos com sobrepeso e obesidade. É de extrema importância a identificação destes polimorfismos, pois a sua influência pode vir a caracterizar uma pré-disposição genética para elevação da concentração sérica de PCR, que pode ser responsável por um nível elevado de risco ao desenvolvimento de obesidade.

Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.

Alunos envolvidos: Graduação: (1) .

Integrantes: Caroline de Araujo Barroco - Coordenador / Alessandra Peres - Integrante / Fabiana Guichard de Abreu - Integrante.

Projetos de extensão

2014 - 2014

Feira de Saúde 2014

Descrição: Programa de Extensão Institucionalizado da UPCSPA em parceria com o Rotary Club Porto Alegre Leste, desde 2002, que visa desenvolver ações extensionistas junto à comunidade do Distrito Docente Assistencial (DDA) do Eixo Norte-Batizar. Este programa propicia aos alunos e professores envolvidos nas ações de promoção da saúde junto à comunidade, o desenvolvimento de habilidades humanísticas e vivência técnica, com o intuito de intensificar a relação entre ensino, pesquisa e extensão. Este programa propõe ações educativas, organizadas em bancas, de promoção à saúde para comunidades das escolas públicas de Porto Alegre. As ações são diversificadas, interdisciplinares e atingem várias áreas do conhecimento, visando o público adulto e infantil.

Situação: Concluído; Natureza: Extensão.

Alunos envolvidos: Graduação: (1) .

2014 - 2014

Integrantes: Caroline de Araujo Barroco - Coordenador / Clarice Nêis Borges - Integrante. Projeto Rondon Ministério da Defesa

Descrição: Rodonista do Conjunto A (Cultura, Direitos Humanos e Justiça, Educação e Saúde) da Operação Catopê no município de Verdelândia (Minas Geras) do Projeto Rondon coordenado pelo Ministério da Defesa, perfazendo carga horária de 160 horas.

Situação: Concluído; Natureza: Extensão.

2014 - 2014

Integrantes: Caroline de Araujo Barroco - Coordenador / Claudia Giuliano Sica - Integrante.

Projeto Rondon UPCSPA

2014 - 2014	<p>Descrição: Participação da equipe do núcleo Rondon UFCSA na atividade avengada no município de Capão da Canoa, atividade com carga horária de 12 horas (24/10/2014). Situação: Concluído; Natureza: Extensão.</p> <p>Integrantes: Caroline de Araujo Barroco - Coordenador / Claudia Giuliano Bica - Integrante.</p> <p>Projeto Rondon UDESC</p> <p>Descrição: Operação Vanderlei Alves - Organizada pelo Núcleo Extensionista Rondon NER/PROEX/UDESC nos municípios que compõe as Secretarias de Desenvolvimento Regionais de Carolinas, Matra e sul do Paraná, totalizando 124 horas de atividades. Situação: Concluído; Natureza: Extensão.</p> <p>Integrantes: Caroline de Araujo Barroco - Coordenador / Alfredo Balduino Santos - Integrante.</p>
-------------	--

Outros Projetos

2013 - 2015	<p>Desenvolvimento de um Banco de Imagens na Área da Clínica de Animais de Laboratório Projeto certificado pelo(a) coordenador(a) Fernanda Bastos de Mello em 28/12/2014.</p> <p>Descrição: Propor a criação de um sistema de imagens relacionadas aos animais de laboratório (Banco de Imagens - UFCSA), em plataforma web, possibilitando a alimentação do mesmo com fotos e filmagens realizadas nos Biotérios da UFCSA, registrando o comportamento das espécies em questão, além da criação de um registro atual das instalações da Instituição, permitindo a avaliação da sua evolução. Além disso, permitirá a criação de um banco de dados que permitirá fácil acesso e utilização em Ambiente Virtual de Aprendizagem (Moodle) e via site próprio.</p> <p>Situação: Concluído; Natureza: Outra.</p> <p>Alunos envolvidos: Graduação: (1) .</p> <p>Integrantes: Caroline de Araujo Barroco - Integrante / Fernanda Bastos Mello - Coordenador.</p>
-------------	--

Áreas de atuação

1.	Grande área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: Análises Clínicas.
2.	Grande área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: Fisiologia.
3.	Grande área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: Biologia Molecular.
4.	Grande área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: MEDICINA CHINESA.

Idiomas

Inglês	Compreende Razoavelmente, Fala Razoavelmente, Lê Razoavelmente, Escreve Razoavelmente.
Espanhol	Compreende Razoavelmente, Fala Razoavelmente, Lê Razoavelmente, Escreve Razoavelmente.
Português	Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.

Prêmios e títulos

2015	Destaque com o trabalho "Avaliação dos níveis de IL-6 e TNF- α em Homens e Mulheres com Diferentes Níveis de Atividade Física" na I Mostra de Trabalhos de Ensino, Pesquisa & Extensão de UFCSA, UFCSA.
2014	Menção de Empreendedorismo - Melhor Trabalho de Gerenciamento Laboratorial - Empresa "CareKids", Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
2014	Destaque na III Semana Acadêmica da UFCSA com o trabalho "Desenvolvimento de um Banco de Imagens na Área de Clínica de Animais de Laboratório", Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
2014	Destaque na categoria Iniciação à Docência e a Práticas de Ensino com o trabalho: Desenvolvimento de um Banco de Imagens na Área da Clínica de Animais de Laboratório, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - III Semana Acadêmica da UFCSA.
2014	Melhor Apresentação Oral, com o trabalho "Desenvolvimento de um Banco de Imagens na Clínica de Animais de Laboratório", Simpósio da Liga Acadêmica de Educação em Saúde, Universidade Federal de Goiás (Goiânia).
2012	Destaque no VII Salão de Iniciação Científica e Extensão e I Mostra de Pós-Graduação com o trabalho "A Saúde na Escola Através de Biosegurança", Centro Universitário Metodista do IPA.

Produções

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por

Ordenar Cronológica ▾

1.  DALLA COSTA, E. R.; LAZZARINI, L. C. O.; PERIZZOLO, P. F.; DIÁZ, C. A.; SPIES, F. S.; COSTA, L. L.; RIBEIRO, A. W.; BARROCO, C.; SCHUH, S. J.; DA SILVA PEREIRA, M. A.; DEAS, C. F.; GOMES, H. M.; LINIS, G.; ZAHA, A.; ALMEIDA DA SILVA, P. E.; SUPPYS, P. N.; ROSSETTI, M. L. R. Mycobacterium tuberculosis of the RDRio Genotype is the Predominant Cause of Tuberculosis and Associated with Multidrug Resistance in Porto Alegre City, South Brazil. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY **51**, p. 1071-1077, 2013.

Citações: [WEB OF SCIENCE](#) - 2 | [SCOPUS](#) 14

Apresentações de Trabalho

1. **BARROCO, C.** Análises Óticas. 2018. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
2. **BARROCO, C.; TAGLIARI, C.; SZLACHTA, A.; LINDEN, R.; SPRUNZ, E.; NOTTI, K.; LAZZARETTI, K.; MATTEVI, V. S.** Avaliação de Polimorfismos em Genes Envolvidos na Farmacocinética da Terapia Antiretroviral em Indivíduos Vivendo com HIV. 2017. (Apresentação de Trabalho/Outra).
3. **BARROCO, C.** Acupuntura: prática da Medicina Oriental. 2017. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
4. **BARROCO, C. A.; ABREU, F. G.; COLATO, A. S.; MEDEIROS, N. S.; FISGENBAUM, M.; PERES, A.** Relação do polimorfismo +785C>T do gene TAS2R38 no índice de massa corporal, percentual de gordura, teste metabólico basal e medidas antropométricas em indivíduos obesos. 2015. (Apresentação de Trabalho/Outra).
5. **BARROCO, C. A.; MELLO, F. B.** Banco de Imagens na Área da Clínica de Animais de Laboratório. 2015. (Apresentação de Trabalho/Outra).
6. **BARROCO, C. A.; MELLO, F. B.** Banco de Imagens Associado à Clínica de Animais de Laboratório Contribuindo para o Ensino. 2015. (Apresentação de Trabalho/Outra).
7. **BARROCO, C. A.; MELLO, F. B.** Desenvolvimento de um Banco de Imagens na Área da Clínica de Animais de Laboratório. 2014. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
8. **BARROCO, C. A.; MELLO, F. B.; DANTAS, A.** Evaluation of Effects on Rat Fertility of Essential Oil of Origanum majorana. 2014. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
9. **BARROCO, C. A.; MELLO, F. B.** Desenvolvimento de um Banco de Imagens na Área da Clínica de Animais de Laboratório. 2014. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
10. **BARROCO, C. A.; BICA, C. G.; BORGES, F. C.** Projeto Rondon: Operação Catopê: A Formação Acadêmica Mais Contextualizada. 2014. (Apresentação de Trabalho/Outra).
11. **BARROCO, C. A.; MELLO, F. B.** Desenvolvimento de um Banco de Imagens na Área da Clínica de Animais de Laboratório. 2014. (Apresentação de Trabalho/Outra).
12. **BARROCO, C. A.; MELLO, F. B.; DANTAS, A.** Evaluation of fertility in rats treated with different concentrations of Origanum majorana essential oil. 2014. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
13. **BARROCO, C. A.; MELLO, F. B.** Equipamentos e Instalações para Biotóxicos. 2013. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
14. **BARROCO, C. A.; MELLO, F. B.** Desenvolvimento de um Banco de Imagens na Área da Clínica de Animais de Laboratório. 2013. (Apresentação de Trabalho/Outra).
15. **BARROCO, C. A.; COSTA, E. R. D.** Distribuição do Genótipo RDRio entre cepas de Mycobacterium tuberculosis caracterizadas como LAM no sul do Brasil. 2012. (Apresentação de Trabalho/Outra).
16. **BARROCO, C. A.; BICA, C. G.** A Saúde na Escola Através de Biosegurança. 2012. (Apresentação de Trabalho/Outra).
17. **BARROCO, C. A.; COSTA, E. R. D.** Distribution of RDRio Genotype Between Latin-American-Mediterranean Characterized M Tuberculosis Strains in Southern Brazil. 2011. (Apresentação de Trabalho/Outra).
18. **BARROCO, C. A.; STREIT, C.; WEBER, L. C.** Doença de Huntington: Bases Genéticas e Molecular. 2011. (Apresentação de Trabalho/Outra).
19. **BARROCO, C. A.; COSTA, E. R. D.** Prevalência de Cepas RDRio em um a população de M. tuberculosis no Rio Grande do Sul. 2011. (Apresentação de Trabalho/Seminário).

Produção técnica

Redes sociais, websites e blogs

1. **BARROCO, C. A.; MELLO, F. B.** Banco de Imagens Barroco. 2014; Tema: Banco de Imagens da Clínica de Animais de Laboratório. (Site).

Demais tipos de produção técnica

Eventos

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

1. 12º Encontro Holístico Brasileiro. 2018. (Encontro).
2. 35ª Semana Científica do HCPA. Relação do polimorfismo +785C>T do gene TAS2R38 no índice de massa corporal, percentual de gordura, taxa metabólica basal e medidas antropométricas em indivíduos obesos. 2015. (Outra).
3. Atualização em Bioética "Diversidade Genética e Eugenismo: Aspectos bioéticos e jurídicos". 2015. (Outra).
4. I Congresso Mundial de Medicinas Naturais Tradicionais e Práticas Integrativas em Saúde e da I Conferência Acadêmica Internacional China-Brasil de Acupuntura e Medicina Chinesa. 2015. (Congresso).
5. 13º Congresso da Sociedade Brasileira e 2º Encontro Latino Americano de Ciência em Animais de Laboratório. Desenvolvimento de um Banco de Imagens na Área da Ciência de Animais de Laboratório. 2014. (Congresso).
6. Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. 2014. (Congresso).
7. Simpósio da Liga Acadêmica de Educação em Saúde. Desenvolvimento de um Banco de Imagens na Área da Ciência de Animais de Laboratório. 2014. (Simpósio).
8. Atualização em Bioética - FUCRS - Quais seriam os marcadores morais no debate sobre a experimentação animal?. 2013. (Outra).
9. Excessos, na cama, na mesa, no bar - Composições - Liga de Psiquiatria e Saúde Mental UFCSPA. 2013. (Outra).
10. III Congresso Latino-Americano de Resistência Microbiana, X Sul Encontro de Controle de Infecção e V Jornada Gaúcha de Antimicrobianos. 2013. (Congresso).
11. II Semana Acadêmica da UFCSPA. Desenvolvimento de um Banco de Imagens na Área da Ciência de Animais de Laboratório. 2013. (Outra).
12. Biossegurança em Acupuntura - I Jornada Internacional de Acupuntura Tradicional e Moderna da ABOMAC. 2012. (Congresso).
13. I Semana Acadêmica da UFCSPA. 2012. (Outra).
14. Noções de Cosmética Chinesa - I Jornada Internacional de Acupuntura Tradicional e Moderna da ABOMAC. 2012. (Congresso).
15. Práticas Corporais: Lian Gong em 18 - I Jornada Internacional de Acupuntura Tradicional e Moderna da ABOMAC. 2012. (Congresso).
16. VII Salão de Iniciação Científica e Extensão IFA Saúde na Escola Através de Biossegurança. 2012. (Outra).
17. XIII Congresso Brasileiro e I Internacional de Biomedicina. 2012. (Congresso).
18. II Seminário Científico e Tecnológico - FEPPS. Prevalência de Cepas RDRio em uma População de M.tuberculosis no Rio Grande do Sul. 2011. (Outra).
19. IV Semana Acadêmica do Curso de Biomedicina do IPA. 2011. (Outra).
20. IV Semana Acadêmica do Curso de Biomedicina do IPA. 2011. (Outra).
21. Simpósio de Infecções em Pacientes Transplantados - UFCSPA e Santa Casa. 2011. (Simpósio).
22. Simpósio Internacional de Tuberculose: Avanços e Desafios no Século XXI - FURG. 2011. (Simpósio).
23. VI Salão de Iniciação Científica e Extensão do IPA. Distribution of RDRio Genotype Between Latin-American-Mediterranean Characterized M. tuberculosis Strains in Southern Brazil. 2011. (Outra).
24. VI Salão de Iniciação Científica e Extensão do IPA. Doença de Huntington: Bases Genéticas e Moleculares. 2011. (Outra).
25. XXVII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FESE. Distribuição do Genótipo RDRio entre cepas de Mycobacterium tuberculosis Caracterizadas Como LAM no Sul do Brasil. 2011. (Encontro).
26. 1º Simpósio de Análises Clínicas de Santa Catarina. 2010. (Simpósio).
27. III Semana Acadêmica do Curso de Biomedicina do IPA. 2010. (Outra).
28. VI Jornada Acadêmica de Biomedicina e II Simpósio de Biomedicina. 2010. (Simpósio).

Inovação

Outros projetos

2013 - 2015

Desenvolvimento de um Banco de Imagens na Área da Ciência de Animais de Laboratório
 Projeto certificado pelo(a) coordenador(a) Fernanda Bastos de Mello em 28/12/2014.
 Descrição: Propor a criação de um sistema de imagens relacionadas aos animais de laboratório (Banco de Imagens - UFCSPA), em plataforma web, possibilitando a alimentação do mesmo com fotos e filmagens realizadas nos Biotérios da UFCSPA, registrando o comportamento das espécies em questão, além da criação de um registro atual das instalações da instituição, permitindo a avaliação de sua evolução. Além disso, permitirá a criação de um banco de dados que permitirá fácil acesso e utilização em Ambiente Virtual de Aprendizagem (Moodle) e via site próprio.
 Situação: Concluído; Natureza: Outra.
 Alunos envolvidos: Graduação: (1).

Integrantes: Caroline de Araujo Sarroco - Integrante / Fernanda Bastos Mello - Coordenador.

Página gerada pelo Sistema Currículo Lattes em 15/10/2019 às 13:41:53

[Imprimir currículo](#)