

ATENÇÃO: Este modelo é composto por um texto acadêmico e 10 questões.

Ele **NÃO** representa uma prova integral, apenas parte dela.



Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas
Av. Prof. Lineu Prestes nº 159 - CCJ - Sala 05 CEP: 05508-000
Cidade Universitária – São Paulo-SP.

Site- <http://clinguas.fflch.usp.br> Tel (11) 3091-2416

**CENTRO DE LÍNGUAS – EXAME DE PROFICIÊNCIA EM LÍNGUA INGLESA
IB
MARÇO/2019**

NOME:.....

- O tempo total da prova é de **2 (duas) horas**. Este período inclui o preenchimento da *Folha de Respostas*. Administre seu tempo, pois não haverá tempo adicional para o preenchimento da *Folha de Respostas*.
- O uso de dicionário impresso é permitido.
- A nota de corte será determinada pela Comissão de Pós-Graduação.
- Ao fazer a escolha da alternativa, assinale-a no corpo de questões.

PROVA B
MESTRADO

O exame é composto por três textos, dos quais um deles é:

I – *Nested Model Reveals Potential Amplification of an HIV Epidemic Due to Drug Resistance*

Nested Model Reveals Potential Amplification of an HIV Epidemic Due to Drug Resistance

Saenz, Roberto A.; Bonhoeffer, Sebastian - Institute of Integrative Biology, ETH Zurich
Disponível em : www.elsevier/locate/epidemics

By the end of 2010, there were around 34 million people living with human immunodeficiency virus (HIV) worldwide, with an estimated 2.7 million new infections in 2010 alone (UNAIDS, 2011). Since 1995, an estimated 2.5 million deaths had been averted in low- and middle-income countries by implementing prevention measures and using antiretroviral therapy (ART) (UNAIDS, 2011). ART coverage in low- and middle-income countries is around 47% of eligible people living with HIV, with several countries achieving universal coverage (UNAIDS, 2011). ART represents a crucial epidemic intervention since, besides slowing down disease progression and increasing survival periods, it decreases transmissibility (Cohen et al., 2011). Although there are

clear recommendations available for treatment eligibility of HIV-infected patients (World Health Organization, 2010), alternative cost effective treatment strategies are constantly under evaluation; for instance, frequent HIV testing of at-risk population with immediate administration of treatment (Granich et al., 2012).

ART was implemented after the use of a single antiretroviral (zidovudine in 1987) led to the emergence of drug resistance (Clavel and Hance, 2004). Drug-resistant (DR) viruses, strains that have the ability to replicate in the presence of drugs, are favored by the fast replication rate of the virus and its lack of proofreading mechanisms (Margeridon-Thermet and Shafer, 2010). The main predictors for acquired drug resistance are suboptimal antiviral therapy and incomplete therapy adherence (Bangsberg et al., 2006). It has been estimated that first-line ART fails to suppress viremia in around 20% of patients, with DR strains present in the majority of cases (Barth et al., 2010).

Although drug resistance normally carries fitness costs for the virus, DR strains are transmitted even in ART-naïve individuals (Hué et al., 2009). Pretreatment DR is associated with virological failure after ART is initiated (Hamers et al., 2011a). Drug resistance prevalence is directly influenced by ART coverage: the prevalence of transmitted drug resistance is around 9-15% in Europe and USA and around 5.6% in Sub-Saharan Africa (Hamers et al., 2011b). Transmitted DR is a concern as a DR strain may persist in a patient for several years without the selective pressure of ART (Jain et al., 2011; Little et al., 2008) and may lead to virological failure when treatment starts (Wittkop et al., 2011). Even if a wild-type (drug-sensitive, DS) strain replaces the DR strain as the more abundant virus, latently infected CD4+lymphocytes (Richman et al., 2009) and viral mutations (Bonhoeffer and Nowak, 1997) are feasible mechanisms for sustaining the persistence of DR. Most studies, using mathematical models for the analysis of epidemic dynamics of drug resistance, have omitted this potential impact of transmitted drug resistance (Baggaley et al., 2006; Blower et al., 2005; Sánchez et al., 2005; Smith et al., 2010; Wagner and Blower, 2012) — a notably exception is the study by Supervie et al. (2011). These models tend to assume that an individual can develop drug resistance or reverse to drug sensitive, depending on treatment status, but the difference between transmitted and acquired drug resistance is ignored; thus the risk of developing drug resistance when ART is administered is the same regardless of being initially infected with a DS strain or being originally infected with DR and reversed to DS.

Using a novel mathematical modeling framework, we study the impact of treatment-related variables such as ART coverage and timing when ART is initiated, on an epidemic of HIV and on drug resistance dynamics. An age-of-infection epidemiological model, with homogeneous population and random-mixing, is employed. The epidemic model receives feedback, in terms of infectiousness and infectious period, from a within-host model of two-strain viral dynamics following the general framework of nested models (Mideo et al., 2008). It also incorporates the change in infectiousness in each of the three stages of HIV infection. Importantly, the model assumes that individuals receiving ART may or may not develop drug resistance but the DR strain would always be selected during ART if initial infection was with DR strain. The effect of **both** within-host parameters, e.g., the fitness cost of drug resistance, and between-host parameters, e.g., ART coverage, on epidemic outcomes such as cumulative infections and DR prevalence are reported.

➤ As questões de 1 a 10 referem-se ao texto ***Nested Model Reveals Potential Amplification of an HIV Epidemic Due to Drug Resistance***

- 1) Com relação a HIV, é correto afirmar que
 - a) no final de 2010 atingiu-se um recorde de 34 milhões de pessoas infectadas.
 - b) aproximadamente 2.7 milhões de pessoas foram contaminadas em 2010.
 - c) desde 1995, 2.5 milhões de mortes ocorreram em países de renda média e baixa.
 - d) mais de 47% das pessoas em países de renda média e baixa fazem terapia anti-retroviral.

- 2) Assinale a alternativa que NÃO apresenta um fator de intervenção epidêmica por parte da terapia anti-retroviral.
 - a) diminuição da progressão da doença.
 - b) aumento do período de sobrevivência.
 - c) diminuição da transmissibilidade.
 - d) aumento da resistência aos fármacos.

- 3) Os vírus resistentes aos fármacos
 - a) são estirpes incapazes de fazer cópias sem alteração do seu RNA.
 - b) possuem uma baixa taxa de replicação.
 - c) são favorecidos pela falta de mecanismos de revisão.
 - d) prevalecem no organismo apenas em condições propícias.

- 4) Os pesquisadores Jain *et al* e Little *et al* afirmam que
 - a) é comum a substituição do estirpe de resistência aos fármacos pelo de sensibilidade aos fármacos.
 - b) deve haver uma preocupação com a resistência aos fármacos, pois esta pode existir no paciente por anos.
 - c) a resistência aos fármacos pode levar à falência virológica.
 - d) há uma melhora na resistência aos fármacos através de mutações virais.

- 5) De acordo com o autor, a maior parte dos estudos sobre resistência aos fármacos e terapia anti-retroviral
 - a) que utilizam modelos matemáticos para a sua análise, omite o impacto da resistência aos fármacos transmitida.
 - b) preocupa-se em analisar principalmente a transmissão de resistência aos fármacos.
 - c) atende ao fato da diferença entre transmissão e aquisição da resistência aos fármacos.
 - d) utiliza a terapia anti-retroviral como base de entendimento e diferenciação entre resistência aos fármacos e sensibilidade aos fármacos.
 - e) O parágrafo a seguir traz uma apreciação do texto.

- I. A terapia anti-retroviral foi introduzida após o aparecimento de resistência aos fármacos.
- II. Em 1995, 2,5 milhões de pessoas foram salvas devido à terapia anti-retroviral e outras medidas preventivas.
- III. Entretanto, nos dias atuais ainda se prefere os tratamentos alternativos à terapia anti-retroviral, devido ao seu alto custo.

Estão corretas:

- a) Apenas I.
- b) Apenas II.
- c) I e II.
- d) II e III.

7) Segundo ao autor, o seu estudo se diferencia dos anteriores porque

- a) estuda somente o momento inicial da terapia anti-retroviral.
- b) relaciona a epidemia de HIV com a resistência a fármacos.
- c) utiliza uma inovadora estrutura de modelagem matemática.
- d) é o estudo mais atual sobre o tema.

8) Leia as afirmações a seguir.

I – O modelo epidêmico é alimentado de informações como o nível de infecciosidade e o período da infecção.

II – No modelo epidêmico fica estabelecido que toda pessoa que passou pela terapia anti-retroviral desenvolverá resistência aos fármacos.

III – Não foi estabelecido nenhum parâmetro para o modelo epidêmico.

De acordo com o texto, está(ão) correta(s)

- a) Somente a II.
- b) Somente a III.
- c) I e II.
- d) I, II e III.

9) Na frase: “*Although there are clear recommendations available for treatment eligibility of HIV-infected patients, alternative cost effective treatment strategies are constantly under evaluation; for instance, frequent HIV testing of at-risk population with immediate administration of treatment.*” (linhas 9-13) o termo destacado indica

- a) concessão.
- b) contraste.
- c) explicação.
- d) afirmação.

10) O termo ***both*** no trecho “*It also incorporates the change in infectiousness in each of the three stages of HIV infection. Importantly, the model assumes that individuals receiving ART may or may not develop drug resistance but the DR strain would always be selected during ART if initial infection was with DR strain. The effect of ***both*** within-host parameters, e.g., the fitness cost of drug resistance, and between-host parameters, e.g., ART coverage, on epidemic outcomes such as cumulative infections and DR prevalence are reported.*” se refere a

- a) *model e individuals.*
- b) *ART e DR.*
- c) *host e parameters.*
- d) *drug e epidemic.*

GABARITO

01. *B*

02. *D*

03. *C*

04. *B*

05. *A*

06. *C*

07. *C*

08. *C*

09. *A*

10. *B*