

# Tendências em HIV•AIDS

VOLUME 10 - NÚMERO 2 - 2015



# IMAGINE O FUTURO ALÉM DO VÍRUS

- ▶ **ISENTRESS** comprovou **eficácia sustentada** a longo prazo, com bom **perfil de segurança e tolerabilidade favorável**.<sup>1</sup>
- ▶ **ISENTRESS** pode ser utilizado em pacientes com **insuficiência renal**, sem necessidade de ajuste posológico.<sup>2</sup>
- ▶ **ISENTRESS** apresentou bom perfil de segurança quando utilizado em **pacientes coinfectados por HCV e HBV**.<sup>2</sup>
- ▶ O **switch** de IP/r por **ISENTRESS** melhorou **significativamente o perfil lipídico dos pacientes**.<sup>3</sup>

**ISENTRESS<sup>®</sup>**  
(raltegravir), MSD

**Referências bibliográficas:** 1. Rockstroh JK, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:77–85. 2. Circular aos Médicos (bula) de ISENTRESS. São Paulo; Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., 2013. 3. Martinez E, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010;24:1697–1707.

**ISENTRESS (raltegravir), MSD. INDICAÇÕES:** indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de infecção por HIV-1 em pacientes recebendo tratamento antirretroviral pela primeira vez e para aqueles que não responderam aos esquemas com pelo menos um fármaco de cada uma das seguintes classes: IP, ITRNs, ITRNns. **CONTRAINDICAÇÕES:** pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente deste produto. A segurança e a eficácia de ISENTRESS ainda não foram estabelecidas em crianças com menos de 16 anos de idade. **PRECAUÇÕES/ADVERTÊNCIAS:** *Síndrome de Reconstituição Imunológica:* durante a fase inicial do tratamento, os pacientes que respondem ao tratamento antirretroviral podem desenvolver resposta inflamatória a infecções oportunistas indolentes ou residuais (como *Mycobacterium avium* complexo, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e tuberculose), que podem precisar de avaliação e tratamento adicionais. *Interações Medicamentosas:* deve-se ter cuidado ao se coadministrar ISENTRESS com fortes indutores da uridina difosfato glicuronosiltransferase (UGT) 1A1 (p. ex., rifampicina) em razão da redução de concentração plasmática do raltegravir. *Gravidez:* categoria de risco C. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.** *Lactação:* não se sabe se o raltegravir é secretado no leite humano. No entanto, o raltegravir é secretado no leite de ratas lactantes. Em ratas que receberam doses de 600 mg/kg/dia, as concentrações médias do fármaco no leite foram aproximadamente 3 vezes maiores do que no plasma materno. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com ISENTRESS. Além disso, recomenda-se que mães infectadas pelo HIV não amamentem seus bebês para evitar o risco de transmissão pós-natal do HIV. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** o raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP) e não inibe (C150>100 µM) a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6 ou a CYP3A *in vitro*. Além disso, *in vitro*, o raltegravir não induziu a CYP3A4. Um estudo de interação medicamentosa com midazolam confirmou a baixa propensão do raltegravir para alterar a farmacocinética dos agentes metabolizados pela CYP3A4 *in vivo* pela demonstração da falta de efeito significativo do raltegravir sobre a farmacocinética do midazolam, um substrato sensível à CYP3A4. Da mesma maneira, o raltegravir não é um inibidor (C150>50 µM) das UDP-glicuronosiltransferases (UGTs) testadas (UGT1A1, UGT2B7) e não inibe o transporte mediado pela P-glicoproteína. Com base nesses dados, não se espera que ISENTRESS afete a farmacocinética dos medicamentos substratos dessas enzimas ou da P-glicoproteína (por exemplo, inibidores da protease, ITRNns, metadona, analgésicos opioides, vastatinas, antifúngicos azóis, inibidores da bomba de próton, contraceptivos orais e agente[s] para o tratamento da disfunção erétil). Com base nos estudos *in vivo* e *in vitro*, o raltegravir é eliminado principalmente pelo metabolismo via glicuronidação mediada pela UGT1A1. A coadministração de ISENTRESS com medicamentos que são potentes indutores da UGT1A1, como a rifampicina (indutor de várias enzimas metabolizantes de fármacos), reduz as concentrações plasmáticas de ISENTRESS. Deve-se ter cuidado ao se coadministrar ISENTRESS com a rifampicina ou outros fortes indutores da UGT1A1. O impacto de outros potentes indutores de enzimas metabolizadoras de fármacos, como fenitoína e fenobarbital, sobre a UGT1A1 é desconhecido. Outros indutores menos potentes (p. ex., efavirenz, nevirapina, rifabutina, glicocorticóides, erva-de-são-joão, pioglitazona) podem ser utilizados com a dose recomendada de ISENTRESS. A coadministração de ISENTRESS com medicamentos conhecidos por serem potentes inibidores da UGT1A1 (p. ex., atazanavir) aumenta os níveis plasmáticos de ISENTRESS. No entanto, o aumento é discreto e o tratamento combinado com esses inibidores foi bem tolerado nos estudos clínicos, de forma que nenhum ajuste de dose é necessário. *Efeito do Raltegravir sobre a Farmacocinética de Outros Agentes:* nos estudos de interação medicamentosa, o raltegravir não apresentou efeitos clinicamente significativos sobre a farmacocinética de: lamivudina, tenofovir e midazolam. Em um estudo de interação medicamentosa de doses múltiplas, a AUC e as concentrações de vale do tenofovir quando coadministrado com o raltegravir foram de 90% e 87% dos valores obtidos com a monoterapia com o tenofovir. Em outro estudo de interação medicamentosa, a AUC do midazolam coadministrado foi 92% do valor obtido com o midazolam isoladamente. Em um estudo de fase II, a farmacocinética da lamivudina foi semelhante em pacientes que receberam combinações com raltegravir versus com efavirenz. *Efeito de Outros Agentes sobre a Farmacocinética do Raltegravir:* nos estudos de interação medicamentosa, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir e tipranavir/ritonavir não apresentaram efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do raltegravir. A rifampicina, forte indutora das enzimas metabolizadoras de medicamentos, causou redução dos níveis de vale do raltegravir. **REAÇÕES ADVERSAS: foram relatados eventos adversos com ISENTRESS que podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. As respostas individuais a ISENTRESS podem variar.** As experiências adversas mais frequentemente relatadas de intensidade moderada a grave e relacionados ao medicamento que ocorreram em ≥2% dos pacientes tratados com ISENTRESS + OBT foram: diarreia (3,7%); náuseas (2,2%) e cefaleia (2,4%). Os eventos adversos de intensidade moderada a grave e relacionados ao medicamento que ocorreram em menos de 2% dos pacientes já tratados (n= 507) e que haviam recebido ISENTRESS + OBT são listados a seguir, por classe de órgão sistêmico (comuns [≥1/100, <1/10], incomuns [≥1/1.000, <1/100]). *Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático:* *incomuns:* anemia, anemia macrocítica, neutropenia. *Distúrbios Cardíacos:* *incomuns:* infarto do miocárdio, palpitações, extrasístoles ventriculares. *Distúrbios do Ouvido e Labirinto:* *incomuns:* vertigem. *Distúrbios Oculares:* *incomuns:* distúrbio visual. *Distúrbios Gastrointestinais:* *comuns:* dor abdominal; *incomuns:* vômitos, distensão abdominal, dor abdominal alta, constipação, dor gastrointestinal, desconforto abdominal, dispepsia, flatulência, gastrite, glossite, doença de refluxo gastroesofágico. *Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração:* *comuns:* astenia, fadiga; *incomuns:* pirexia, desconforto torácico, calafrios, sensação de calor, irritabilidade. *Distúrbios Hepatobiliares:* *incomuns:* hepatite, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia. *Distúrbios do Sistema Imunológico:* *incomuns:* hipersensibilidade ao medicamento, hipersensibilidade. *Infecções e Infestações:* *incomuns:* celulite, Herpes simplex. *Investigação:* *incomuns:* redução de peso, aumento de peso. *Distúrbios Metabólicos e Nutricionais:* *incomuns:* diabetes melito, distúrbio de distribuição da gordura corporal, obesidade central, dislipidemia, emaciação facial, hiperlactacidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento do apetite, lipomatose. *Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:* *incomuns:* artralgia, mialgia, dor nas extremidades, lombalgia, espasmos musculares, dor musculoesquelética, mioosite, atrofia muscular. *Distúrbios do Sistema Nervoso:* *comuns:* tontura; *incomuns:* neuropatia periférica, alodinia, neuropatia, parestesia, polineuropatia, sonolência, cefaleia tensional. *Distúrbios Psiquiátricos:* *incomuns:* depressão, insônia, sonhos anormais, ansiedade. *Distúrbios Renais e Urinários:* *incomuns:* nefropatia tóxica, síndrome nefrótica, noctúria, polaciúria, insuficiência renal, insuficiência renal crônica, comprometimento renal, necrose tubular renal. *Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama:* *incomuns:* disfunção erétil, ginecomastia. *Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:* *incomuns:* epistaxe. *Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:* *incomuns:* lipodistrofia adquirida, erupção cutânea, hiperidrose, dermatite acneiforme, eritema, atrofia gordurosa, lipoatrofia, sudorese noturna, erupção cutânea maculopapular, xerodermia, prurigo. *Eventos Graves Relacionados ao Medicamento:* nos estudos clínicos P005, P018 e P019, foram relatados os seguintes eventos adversos graves relacionados ao medicamento: hipersensibilidade, anemia, neutropenia, infarto do miocárdio, gastrite, hepatite, hipersensibilidade ao medicamento, nefropatia tóxica e insuficiência renal, Herpes simplex, superdosagem acidental, insuficiência renal crônica e necrose tubular renal. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** para o tratamento de pacientes com infecção por HIV-1, a posologia de ISENTRESS é de 400 mg administrados por via oral, duas vezes ao dia, com ou sem alimentos. ISENTRESS deve ser administrado em combinação com outros agentes antirretrovirais. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO. REGISTRO MS: 1.0029.0173.**

Dentre as informações citadas em bula, ressaltamos que este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto, assim como a interação medicamentosa com rifampicina ou outros fortes indutores da UGT1A1. ISENTRESS é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

**Nota:** antes de prescrever ISENTRESS, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto. **A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.**

ISENTRESS é marca registrada de Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.

# Tendências em HIV•AIDS

Volume 10 - Número 2. 2015

## Editor chefe

Ricardo Sobhie Diaz – *Universidade Federal de São Paulo*

## Corpo editorial

Adauto Castelo Filho – *Universidade Federal de São Paulo*

Artur Kalichman – *Centro de Referência e Treinamento de DST/AIDS – SP*

Artur Timerman – *Hospital Heliópolis*

Breno Riegel – *Hospital Nossa Senhora da Conceição, Rio Grande do Sul*

Celso Spada – *Universidade Federal de Santa Catarina*

Celso Ramos – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

Celso Francisco Hernandez Granato – *Disciplina de Infectologia, Universidade Federal de São Paulo*

David Salomão Lewi – *Universidade Federal de São Paulo – Hospital Israelita Albert Einstein*

Eduardo Sprinz – *Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

Érico A. Gomes de Arruda – *Hospital São José de Doenças Infecciosas do Ceará*

Esper Georges Kallas – *Universidade de São Paulo - USP*

Estevão Portella – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

Giovana Lótic Baggio-Zappia – *Disciplina de Infectologia, Universidade Federal de São Paulo*

Guido Levi – *Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo*

João da Silva Mendonça – *Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo*

José Luiz de Andrade Neto – *Universidade Federal do Paraná*

Jeorá Keny Baima Colares - *Universidade de Fortaleza, Ceará.*

Jorge Simão do Rosário Casseb – *Universidade de São Paulo, USP.*

Márcia Rachid – *Assessoria de DST/AIDS da Secretaria do Estado do Rio de Janeiro*

Marcos Montani Caseiro – *Fundação Lusíadas, Santos, SP*

Marcos Vitória – *Organização Mundial de Saúde*

Marinella Della Negra – *Instituto de Infectologia Emílio Ribas*

Paulo Feijó Barroso – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

Paulo Roberto Abrão – *Disciplina de Infectologia, Universidade Federal de São Paulo*

Reinaldo Salomão – *Universidade Federal de São Paulo – Casa de Saúde Santa Marcelina*

Ricardo Pio Marins – *Organização Panamericana de Saúde*

Rosana Del Bianco – *Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo*

Shirley Cavalcante Vasconcelos Komninakis – *Fundação Lusíadas, Santos – SP*

Simone Barros Tenore – *Disciplina de Infectologia, Universidade Federal de São Paulo*

Unaí Tupinambás – *Universidade Federal de Minas Gerais*

Valdez Madruga – *Centro de Referência e Treinamento de DST/AIDS – SP*

## SUMÁRIO

<b>EDITORIAL</b> .....	<b>32</b>
<b>ENVELHECENDO COM HIV: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, PERFIL DE TRATAMENTO E RISCOS EM PACIENTES DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO</b> .....	<b>33</b>
<i>Harielle Ladeia Asega, Larissa Groschoski, Letícia Ziggotti de Oliveira, Monica Maria Gomes da Silva, Sylvia Marques, Tallita Oliveira Carvalho</i>	
<b>DOADORES DE SANGUE OU BUSCADORES DE TESTE?</b> .....	<b>38</b>
<i>José Eduardo Levi</i>	
<b>APOPTOSE NO PACIENTE HIV: PAPEL DA PROTEÍNA NEF</b> .....	<b>41</b>
<i>Giovana L. Baggio Zappia, Ricardo Diaz</i>	
<b>QUAL A MELHOR OPÇÃO ENTRE ESQUEMAS SEM ITRNN PARA INICIO DE TRATAMENTO - REVISÃO DO ACTG A5257</b> .....	<b>46</b>
<i>Max Igor Banks Ferreira Lopes</i>	
<b>RESUMOS DE DISSERTAÇÕES E TESES</b> .....	<b>51</b>
<b>DESTAQUES: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI)</b> .....	<b>53</b>



### **Atha Comunicação & Editora**

Planejamento Editorial, Diagramação e Produção Gráfica

Rua Machado Bittencourt, 190 - Cep: 04044-000 - São Paulo - SP - Tel: 55-11-5087-9502 - Fax: 55-11-5579-5308

E-mail: 1atha@uol.com.br

Após mais de trinta anos de infecção pelo HIV nós aprendemos muito. Aprendemos como este vírus se comporta no corpo humano. Aprendemos como o corpo humano reage frente a este patógeno. Vimos um filme que se passou diante de nossos olhos de trás para frente. Vimos inicialmente a catástrofe final com a capacidade devastadora da AIDS. Vimos no próximo capítulo que para cada pessoa com AIDS existiam 500 pessoas assintomáticas igualmente portando o vírus. Vimos, com grata surpresa, que poderíamos interferir na história natural da doença, bloqueando o aparecimento da AIDS pelo uso dos medicamentos antirretrovirais. A seguir, vimos que o vírus causa mais do que a AIDS no corpo humano e mesmo nos estágios mais precoces da infecção, um deletério processo inflamatório mina os órgãos e tecidos, acelerando o processo de envelhecimento natural do nosso corpo. Claro que não sabemos tudo ainda. Continuamos a aprender e a perceber que novas situações serão desvendadas ainda. Uma destas situações novas está por exemplo na inter-relação entre o HIV e o corpo idoso do *homo sapiens*. Neste fascículo do Tendências em HIV e AIDS, Oliveira e colaboradores apresentam um artigo original e discutem o interessante tema **“Envelhecendo com HIV”**.

Entendo que duas situações correlatas e distintas afloram frente aos nossos olhos. Uma delas relaciona-se ao fato de que “pacientes mais velhos se infectam pelo HIV”. A outra reside no fato dos “pacientes com HIV estarem naturalmente envelhecendo”.

De fato, no início da epidemia, percebia-se que a infecção pelo HIV se concentrava em pacientes jovens. Felizmente, parte destes pacientes que se infectaram na juventude ou como adultos jovens tiveram a oportunidade de envelhecer. Muitas dúvidas começam, entretanto, a surgir com relação a estes pacientes que envelheceram portando este vírus. Qual será o efeito adverso cumulativo dos antirretrovirais nestes corpos senescentes? Os antirretrovirais e o próprio tempo “desgastam” o corpo humano e esta nova cena do filme ainda será por nós observada. Quais serão as consequências das interações medicamentosas de longo prazo para os que precisam, além dos antirretrovirais, de medicamentos para hipertensão, diabetes, depressão, distúrbios de lípidos, hiperuricemia, reumatismos e outras doenças crônicas que emergem com o passar dos anos? Serão os efeitos adversos dos medicamentos mais intensos na pessoa idosa? Qual a repercussão do tenofovir na função renal e na massa óssea do idoso. Qual será o efeito do abacavir no sistema cardiovascular? O efavirenz no sistema nervoso que caminha naturalmente para a perda de cognição e depressão? Qualquer classe e qualquer medicamento antirretroviral pode ter uma interação ainda incerta.

Por fim, em contraste ao que se via no passado, pacientes idosos passam a se infectar pelo HIV. Apagamento dos medicamentos para disfunção erétil que aumentou a longevidade sexual do gênero masculino e conseqüentemente do feminino. Novas dúvidas surgem aqui. Dentre outras coisas, a idade traz a imunosenescência. Isso mesmo! Como todo o corpo humano, o sistema imune também envelhece, levando por exemplo redução do número e função das células hematopoeíticas, involução tímica, redução dos níveis de células T naive circulantes, aumento na frequência de células T de memória CD28 bem diferenciadas com limitado potencial proliferativo, aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF $\alpha$ , diminuição da relação CD4/CD8, diminuição da resposta imune humoral (com resposta diminuída a vacinação) e obviamente a diminuição de células T CD4+. Um recém-nascido apresenta grande quantidade de CD4 que diminui gradativamente ao longo da vida. Qual seria então a repercussão da infecção primária pelo HIV em um corpo com imunosenescência? Lidamos pior com o HIV nesta fase da vida? Seria a infecção primária mais grave neste grupo populacional? Um idoso com gripe pode ter um desfecho muito ruim comparado a um adulto jovem, por exemplo. E a progressão da doença? Seria ela mais rápida do que a que ocorre entre adultos jovens. E a incidência de neoplasias não relacionadas a AIDS? As próximas cenas deste filme nos ensinarão novamente.

Uma boa novidade a esse respeito é que a maior parte dos estudos aponta que a resposta virológica ao tratamento antirretroviral é melhor entre os idosos. Por algum motivo, a maturidade associa-se a melhor adesão aos tratamentos. Quicá melhor adesão às intervenções que se relacionem a prevenção da aquisição do HIV.

# ENVELHECENDO COM HIV: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, PERFIL DE TRATAMENTO E RISCOS EM PACIENTES DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO

## AGEING WITH HIV: CLINICAL FEATURES, THERAPEUTIC PROFILE AND RISKS IN PATIENTS FROM A TERTIARY CARE BRAZILIAN HOSPITAL

Harielle Ladeia Asega (CRM/PR: 33994)<sup>2</sup>, Larissa Groschoski (Acadêmica de Medicina)<sup>2</sup>, Letícia Ziggioni de Oliveira (CRM/PR: 30197)<sup>1</sup>, Monica Maria Gomes da Silva (CRM/PR: 18676)<sup>1,2</sup>, Sylvia Marques (Acadêmica de Medicina)<sup>2</sup>, Tallita Oliveira Carvalho (CRM/PR: 33955)<sup>2</sup>.

1. Serviço de Infectologia Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba – PR;

2. Departamento de Clínica Médica - Universidade Federal do Paraná.

Correspondência: Monica Maria Gomes-da-Silva. Rua Padre Anchieta 2050 Cj. 1804, Curitiba-PR. neuroinfectologia@gmail.com.

### RESUMO

**Introdução:** O número de pessoas vivendo com HIV/AIDS tem aumentado progressivamente, tanto em função do envelhecimento populacional quanto pela eficácia do tratamento antirretroviral (TARV). Este estudo objetivou traçar perfil clínico e epidemiológico de pacientes soropositivos com idade avançada em acompanhamento em um Hospital Terciário em Curitiba-PR. **Método:** Análise transversal baseada em revisão de prontuários dos pacientes que vivem com HIV com mais de 50 anos em acompanhamento em serviço de referência em Curitiba-PR. **Resultados:** Seleccionados 119 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão, 67 (56,3%) do sexo masculino e com faixa etária predominante entre 50-59 anos (69,74%). Oitenta e cinco pacientes apresentavam comorbidade além da infecção pelo HIV e um terço dos pacientes já haviam usado mais de três combinações diferentes de TARV desde o diagnóstico. A média de CD4 atual foi 555,77 céls/mm<sup>3</sup> e 84,61% dos pacientes tinham carga viral indetectável. A maioria utilizava IP (61%) e 18% apresentavam uso de medicamento para comorbidades com potencial de interação medicamentosa deletéria. **Conclusão:** O controle da infecção pelo HIV deve ser também o objetivo do tratamento em pacientes idosos, e atenção deve ser dada às comorbidades e ao número de comprimidos utilizados para que não haja comprometimento na adesão.

**Descritores:** HIV; idoso; comorbidades, interações medicamentosas.

### ABSTRACT

**Introduction:** The number of people living with HIV/AIDS has increased progressively, because of population ageing and the efficacy of antiretroviral (ARV) treatment. This analysis aimed to describe the clinical and epidemiological profile of older HIV-infected patients in a tertiary care hospital in Curitiba-PR. **Methods:** Cross-sectional study based on the medical record of patients over 50 years old followed at a reference service in Curitiba-PR. **Results:** 119 patients that fulfilled the inclusion criteria were selected, and 67 (56,3%) of them were men and had an age range between 50-59 years-old. Eighty-three patients had another chronic disease, and a third of the patients had already used three or more different ARV combinations since the diagnosis. The average of CD4 was 555,77 cels/mm<sup>3</sup> and 84,61% of the patients had undetectable viral load. Most patients were taking protein inhibitor-based ARV combination (61%) and 18% of them presented with a potential severe drug interaction when medications for chronic conditions were analyzed. **Conclusion:** The satisfactory control of HIV infection must be the goal also to elderly, and especial attention may be given to multiple comorbidities, the pill burden and drug interactions, in order to achieve better control of HIV.

**Keywords:** ageing; HIV; comorbidities, drug-drug interactions.

## INTRODUÇÃO

A infecção relacionada ao HIV em pacientes idosos tem tomado importância cada vez maior na prática clínica, tendo em vista o aumento significativo da sobrevivência após o início do tratamento com terapia antirretroviral (TARV), oferecida mais precocemente no curso da infecção.<sup>1</sup>

No Brasil, entre os anos de 2004-2014 foram notificados 59.545 novos casos de HIV/AIDS em pacientes maiores de 50 anos em comparação a 28.765 casos documentados entre 1980-2003.<sup>2</sup> Na primeira metade de 2014, foram 2.630 novos registros na população brasileira com esta faixa etária, o equivalente a 16,67% de todas as notificações.<sup>2</sup> Nos EUA, em 2010, os pacientes com idade maior ou igual a 55 anos corresponderam a 19,1% das pessoas vivendo com HIV/AIDS e a 5% dos novos casos diagnosticados naquele ano.<sup>3</sup> Dados do *Center of Disease Control* (CDC) europeu também apontam um incremento na proporção de casos de AIDS em pacientes maiores de 50 anos: de 9,7% em 1995 a 14,8% em 2011.<sup>4,5</sup>

Os indivíduos portadores de HIV com mais de 55 anos tem aproximadamente quatro vezes mais comorbidades se comparados à população menor que 45 anos, o que implica em atenção no momento da prescrição da TARV quanto a possíveis interações medicamentosas e número de comprimidos compondo um esquema, um determinante em relação à aderência ao tratamento.<sup>6</sup>

A infecção pelo HIV em idosos está relacionada à progressão mais rápida da doença, além de queda mais acelerada da contagem de linfócitos CD4 e maior taxa de hospitalização.<sup>3</sup> A mortalidade é maior tanto relacionada a eventos ligados à AIDS, quanto a causas de morte não relacionadas ao HIV. O risco de morte é 2,4 vezes maior se comparado ao risco de pacientes diagnosticados quando jovens.<sup>4</sup>

O objetivo desta análise é descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes soropositivos com 50 anos ou mais em acompanhamento num serviço de referência em Curitiba-PR.

## MÉTODOS

Estudo transversal, retrospectivo, que avaliou pacientes infectados pelo HIV que apresentem 50 anos ou mais e estejam em acompanhamento no

Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba-PR. Pacientes estáveis em acompanhamento, definidos por pelo menos duas consultas ao ano no período de coleta dos dados, e que apresentem idade maior ou igual a 50 anos no momento da última consulta tiveram seus dados analisados por revisão de prontuário. Os pacientes foram selecionados entre agosto de 2012 a fevereiro de 2014. As variáveis analisadas neste estudo foram demográficas (idade, gênero) bem como idade no momento do diagnóstico do HIV, circunstância do diagnóstico, nadir de CD4, presença de comorbidades, CD4 e carga viral atuais, número de esquemas ARV já utilizados, combinação de ARV atual e risco da polifarmácia. Os exames de controle mais recentes foram acessados via Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e carga viral.

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da UFPR (CAAE 0 4105512.1.0000.0096).

## RESULTADOS

Foram encontrados 119 registros de pacientes consideráveis elegíveis de acordo com os critérios de inclusão para análise. Destes, a maioria era do sexo masculino (n=67, 56,31%) enquanto 52 (43,69%) eram do sexo feminino.

A idade dos pacientes variou entre 50 e 78 anos. Oitenta e três (69,74%) pacientes tinham entre 50-59 anos e apenas 2 pacientes (1,68%) tinham mais de 75. Na distribuição de gêneros por idade, entre os 36 pacientes com 60 anos ou mais, 22 (61,11%) eram homens e 14 (38,88%) eram mulheres; no grupo de 83 pessoas com idade entre 50-59 anos, havia 38 mulheres (45,78%) e 45 homens (54,21%) (Tabela 1). A mediana de idade foi 58 anos.

**Tabela 1.** Distribuição por faixa etária e gênero.

	Masculino N (%)	Feminino N (%)	Total N(%)
50-59 anos	45 (54,21)	38 (45,78)	83 (69,74)
60-69 anos	16 (55,17)	13 (44,82)	29 (24,36)
>= 70 anos	06 (85,71)	01 (14,28)	07 (5,88)
Total	72 (57,14)	54 (42,85)	119

Na ocasião do diagnóstico, o sujeito mais jovem tinha 29 anos de idade, e o mais velho, 69 (média 47,53 anos).

A média do nadir de CD4 foi 176,57(cél/mm<sup>3</sup>) e a mediana, 141 (variando entre 3 e 1532 cél/mm<sup>3</sup>). Quinze (12,6%) pacientes tinham um nadir de CD4 > 350 e 78 (65,54%) pacientes apresentavam valor menor que 200 cél/mm<sup>3</sup>. Destes, 26 com CD4 < 50 cél/mm<sup>3</sup>. Treze pacientes (10,92%) não tinham informações quanto a apresentação clínica ao diagnóstico. Dentre os 106 prontuários com estas informações disponíveis, foram identificados 32 (30,18%) pacientes que abriram o diagnóstico com doença definidora de AIDS. Entre estes, as mais frequentes foram pneumocistose (25%), neurotoxoplasmose (18,75%), síndrome consumptiva associada ao HIV (18,75%) e candidíase esofageana (12,5%).

Com relação ao tratamento, contabilizamos o número de combinações de ARV utilizados por cada paciente desde o diagnóstico até o momento da análise. Cento e quatorze (95,79%) indivíduos estavam em uso de TARV, sendo que os demais nunca usaram nenhum tipo de tratamento. Quarenta e três (36,13%) utilizaram apenas um esquema ARV e 32 (26,89%) usaram dois esquemas diferentes desde o diagnóstico. Quarenta pacientes (33,61%) usaram três ou mais combinações diferentes de TARV (máximo 6). O tempo médio desde o início do tratamento até a análise foi de 10,2 anos.

O tratamento atual de cada paciente foi revisado, sendo observado que 113 pacientes (99,12%) utilizavam núcleos(t)ídeos (ITRN) no *backbone*. Como medicamento âncora, 43 (37,71%) pacientes usavam um inibidor da transcriptase reversa não análogo aos nucleosídeos (ITRNN) e 69 (60,52%) usavam inibidores de protease, e 2 (1,75%) não tinham esta informação disponível. Entre as duplas de ITRN utilizadas, dois pacientes vinham em uso de abacavir e lamivudina, 38 usavam a combinação de tenofovir com lamivudina e 66, zidovudina associada a lamivudina. Sete pacientes usavam associação de 3 ITRN no esquema (tenofovir-lamivudina-zidovudina) como parte de terapia de resgate e apenas 3 (2,63%) pacientes utilizavam inibidor de integrase e/ou inibidor de fusão na combinação de ARV.

Quarenta e oito dos 69 pacientes em uso de IP utilizavam atazanavir reforçado com ritonavir (ATV/r), seguidos por lopinavir/r (N=14), darunavir/r (N=5) e fosamprenavir/r (N=2).

Quanto às respostas virológica e imunológica ao tratamento, foram resgatados dados relacionados aos últimos CD4 e carga viral (CV) dos pacientes. Consideramos como “CD4 atual” o último CD4 disponível no SISCEL no momento da análise. Havia disponível, portanto, contagem de CD4 atual de 70 pacientes (58,82%). Treze (18,57%), 17 (24,28%) e 37 (N=52,85%) tinham, respectivamente, contagem de CD4 atual entre 200-350, 351-500 e >500 cél/mm<sup>3</sup>. Apenas 4,28% (N=3) dos pacientes apresentaram CD4 < 200 cél/mm<sup>3</sup>, nenhum com contagem < 50 cél/mm<sup>3</sup>. A média da contagem CD4 recente foi de 555,77 cél/mm<sup>3</sup>. Havia carga viral recente disponível para 78 (65,54%) pacientes, sendo que 66 (84,61%) apresentavam contagem abaixo do limite de detecção.

Oitenta e cinco (71,42%) pacientes apresentaram ao menos uma comorbidade além da infecção pelo HIV. Destes, 40 (33,61%) tinham polipatologia, ou seja, duas ou mais doenças crônicas além do HIV. A condição crônica associada ao HIV mais encontrada nesta análise foi hipertensão arterial sistêmica (HAS), reportada em 43,5% dos pacientes que com alguma comorbidade, seguida de diabetes *mellitus* (DM), depressão e insuficiência coronariana, presentes em 38,82%, 16,47% e 11,76% destes pacientes, respectivamente (Figura 1). Com relação ao uso crônico de medicamentos, consideramos polifarmácia o uso dois ou mais medicamentos além da TARV (somando em geral 5 medicamentos de uso contínuo), o que foi observado em 48 casos

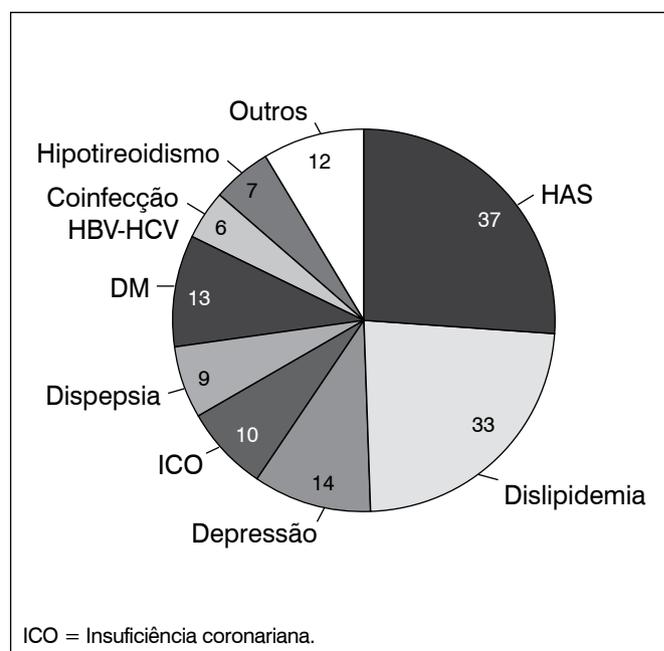


Figura 1. Comorbidades (N) mais frequentes.

(40,33%). Entre estes, a média foi de 3,52 medicamentos além da TARV por paciente.

Avaliamos as medicações em uso pelos pacientes e sua TARV, prevendo interações medicamentosas de acordo com referências da área.<sup>7</sup> Pacientes em uso de IP que utilizavam anti-epilépticos indutores enzimáticos,<sup>8</sup> estatinas e benzodiazepínicos continuamente foram considerados “potencialmente de alto risco” para interações deletérias para o paciente. Dos 69 pacientes em uso de IP, 13 (18,84%) faziam parte desse grupo. Ainda, dos 48 pacientes em uso de ATV/r, 3 (6,25%) utilizavam inibidores de bomba de próton.

## DISCUSSÃO

Os indivíduos mais acometidos pelo HIV no Brasil estão na faixa etária de 18-49 anos e são, principalmente, do sexo masculino, embora a diferença entre os sexos tenha diminuído substancialmente desde o início da epidemia.<sup>2,9</sup> Entre os homens, dados do CDC americano apontam que, em 2010, 44% dos pacientes eram homossexuais, bissexuais ou outros homens que fazem sexo com homens (HSH).<sup>3</sup> No presente estudo, o sexo masculino foi predominante na amostra global e em todas as faixas etárias estudadas.

A idade maior ou igual a 50 anos é utilizada pelo CDC para definir idosos quando trata-se de classificação em HIV/AIDS.<sup>4,5</sup> Ainda que a população de faixa etária mais avançada represente uma pequena proporção entre os pacientes soropositivos, este grupo tem aumentado progressivamente e tende a manter este crescimento, já que a sobrevivência dos pacientes em TARV é cada vez maior. Outros fatores que influenciam neste aumento é a maior expectativa de vida da população geral e a disponibilidade de medicamentos para tratamento de disfunção erétil.<sup>7</sup> O Ministério da Saúde indica que somente 37,5% dos indivíduos sexualmente ativos, com mais de 50 anos, fazem uso regular de preservativo.<sup>8</sup>

Em um estudo italiano prospectivo, a mediana de CD4 ao diagnóstico da infecção pelo HIV foi de 202 células/mL, enquanto na nossa série, 141cél/mL.<sup>10</sup> Na população brasileira maior que 60 anos, entre 1996-2009, ao diagnóstico, 72,9% dos pacientes apresentavam CD4 < 350cél/mL.<sup>7</sup> Apesar dos esforços para o diagnóstico precoce, grande parte dos pacientes descobrem a infecção apenas ao apre-

sentarem doença definidora de AIDS e/ou estigmas clínicos relacionados à imunossupressão. Há estudos em que até 58% dos pacientes apresentaram doença definidora de AIDS ao diagnóstico,<sup>6</sup> em comparação a 30,97% dos pacientes com dados disponíveis nesta amostra.

Mesmo com a progressão mais rápida da doença em pacientes mais idosos, as respostas imunológica e virológica são satisfatórias com a introdução do tratamento, mas a restauração da contagem de CD4 parece não ser a mesma se comparada a pacientes jovens naqueles diagnosticados após os 50 anos, provavelmente pela maior parte dos pacientes descobrirem a doença tardiamente, com nadir de CD4 baixo.<sup>9,10</sup> Nesta análise, 52,85% das pessoas idosas vivendo com HIV apresentaram CD4 atual > 500 cél/mm<sup>3</sup> e 84,61% tiveram carga viral indetectável, reafirmando o satisfatório controle da infecção em uso de TARV.

Na nossa amostra foi identificada ao menos uma comorbidade em 69,74% dos pacientes. O número de comorbidades avança conforme o aumento da faixa etária e o controle do HIV pode ser mais desafiador nesse cenário. Um estudo americano identificou 356 comorbidades em 147 (89%) dos 165 pacientes soropositivos maiores de 55 anos, com uma média de uso de dois medicamentos diários diferentes para estas afecções, além dos comprimidos que compunham a TARV.<sup>6</sup> HAS foi a comorbidade mais frequentemente observada. Atenção deve ser dada ao potencial risco de nefropatia hipertensiva e efeito somatório ao risco de doença renal em uso de TDF, frequentemente utilizado no primeiro regime terapêutico no Brasil.<sup>1</sup>

O risco de interação medicamentosa deletéria para o paciente passa de 13 para 82% em se passa a utilizar de 2 a 7 medicamentos ao dia.<sup>13</sup> Os ARV utilizados no Brasil na grande maioria das vezes incluem ITRNN ou IP na combinação, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos no Brasil,<sup>1</sup> como nos pacientes do estudo. Aquelas classes de ARV são indutores e inibidores, respectivamente, das principais enzimas do sistema enzimático do citocromo P450, trazendo inúmeras possíveis interações medicamentosas não somente com outros ARV,<sup>7</sup> mas em especial com as medicações utilizadas para controle das comorbidades. Em nosso estudo, 18% dos pacientes que utilizavam IP também tomavam diariamente

anticonvulsivantes indutores enzimáticos, benzodiazepínicos e estatinas. O uso concomitante dessas medicações pode estar relacionado com toxicidade, incluindo perda do controle das crises, perda da eficácia do IP, sedação exagerada e miosite/rabdomiólise.<sup>7</sup> Além disso, o uso da polifarmácia pode ainda comprometer não somente a eficácia da TARV por interação medicamentosa, como no mau uso de inibidor de bomba de prótons e ATV/r notado em três pacientes do estudo,<sup>7</sup> mas também dificultar a adesão ao tratamento.<sup>14</sup>

## CONCLUSÃO

Em conclusão, os pacientes com mais de 50 anos que vivem com HIV acompanhados num Serviço Terciário apresentam bom controle da doença, porém muitas comorbidades e risco de interação medicamentosa com possível efeito deletério pela polifarmácia. Atenção para os cuidados especiais à faixa etária são fundamentais já que, apesar da perspectiva de cura do HIV existir, entende-se que os pacientes estão envelhecendo em uso de TARV.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília. 2013.
2. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico DST/AIDS. 27ª a 52ª semanas epidemiológicas – julho a dezembro de 2013/ 01ª a 26ª semanas epidemiológicas e janeiro a junho de 2014. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/boletim\\_2014\\_1\\_pdf\\_60254.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/boletim_2014_1_pdf_60254.pdf). Acessado em 01 de abril de 2015.
3. Centers for Disease Control and Prevention .HIV Among Older Americans. 2013. Disponível em: [http://www.cdc.gov/hiv/library/factsheet\\_HIV\\_%20AmongOlderAmericans.pdf](http://www.cdc.gov/hiv/library/factsheet_HIV_%20AmongOlderAmericans.pdf). Acessado em 01 de abril de 2015.
4. Camoni L, Regine V, Raimondo M, Salfa MC, Boros S, Suligoi B. The continued ageing of people with AIDS in Italy: recent trend from the national AIDS Registry. *Ann. Ist. Super. Sanità.* 2014 Sep; 50(3):291-297.
5. European Centre for Disease Prevention and Control/ WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2011. Stockholm: ECDC; 2012.
6. Shah SS, McGowan JP, Smith C, Blum S, Klein RS. Comorbid conditions, treatment and health maintenance in older persons with human immunodeficiency virus infection in New York City. *Clin Infect Dis.* 2002, 35(11):1238-1243.
7. Disponível em: <http://www.hiv-druginteractions.org>. Acessado em 01 de abril de 2015.
8. Fonseca MO, Tupinambás U, Sousa AIA, Baisley K, Greco DB, Rodrigues, L. Profile of patients diagnosed with AIDS at age 60 and above in Brazil, from 1980 until June 2009, compared to those diagnosed at age 18 to 59. *Braz J Infect Dis, Salvador, v.16, n.6, Dec. 2012.*
9. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Frimow H, George JM, Okulicz JF, Clifford DB, Hachad H, Levy RH; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Neurology.* 2012 Jan 10;78(2):139-45.
10. Rezende MCMR, Lima TJP, Rezende MHV. Aids na terceira idade: determinantes biopsicossociais. *Rev. Estudos*2009; vol.36, n.1/2, p. 235-253.
11. Orlando G, Meraviglia P, Cordier L, Meroni L, Landonio S, Giorgi R, et al. Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Med.* 2006;7(8):549-557.
12. Noguerras M, Navarro G, Antón E, Sala M, Cervantes M, Amengual M, Segura F. Epidemiological and clinical features, response to HAART and survival in HIV-infected patients diagnosed at age of 50 or more. *BMC Infectious Diseases*2006, 6:159.
13. De Maat M, De Boer A, Koks CH et al. Evaluation of Clinical Pharmacist interventions on drug interactions in outpatient pharmaceutical HIV care. *J Clin Pharm Ther* 2004.
14. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014 Aug;20(8):844-50.

# DOADORES DE SANGUE OU BUSCADORES DE TESTE?

## BLOOD DONORS OR TEST SEEKERS?

José Eduardo Levi (CRBio: 23407/01-D)

Departamento de Biologia Molecular, Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP; Serviço de Hemoterapia e Terapia Celular do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 155, 1º Andar, B4. Pinheiros, São Paulo, SP, Brasil. 05403-000. jelevi@prosangue.sp.gov.br

### RESUMO

A doação de sangue deve ser idealmente um ato de altruísmo, espontânea, voluntária e frequente. Existem grandes dificuldades em todo o mundo para estabelecer-se e manter um estoque de doadores desta natureza. Para maior segurança aplica-se a cada doação um extenso questionário que inclui, entre várias outras, questões sobre comportamentos sexuais de risco. Por último, oferece-se a oportunidade de auto exclusão. Ainda assim, verificamos no Brasil uma prevalência de HIV entre doadores de sangue muito próxima da população geral, cerca de 0.2%. A existência de candidatos à doação que procuram os bancos de sangue para realizar teste para HIV, omitindo informações que levem a sua recusa pré-doação é responsável pela manutenção de um risco de transmissão transfusional muito superior ao verificado em outros países, ainda que disponhamos das mesmas tecnologias laboratoriais de triagem.

**Descritores:** doadores de sangue; seleção por sorologia para HIV; transfusão de sangue.

### ABSTRACT

*Blood donation is supposed to be an act of altruism; voluntary, spontaneous and frequent. There are great difficulties in establishing and keeping a stock of such donors. Before donating, candidates are submitted to an extensive questionnaire including risky sexual behavior inquiries. Last, a self-exclusion vote is also offered. Even so, the prevalence of HIV among blood donors is similar to the general population in Brazil. One of the main reasons for that is the existence of test seekers among the voluntary donors, who deny disclosing behaviors that would prevent them from donating. This conduct is responsible for a much higher risk of HIV transmission by blood transfusion in Brazil when compared to other countries, although similar laboratory tests are employed on both scenarios.*

**Keywords:** blood donors; HIV screening; blood transfusion.

### INTRODUÇÃO

O sangue é um componente essencial da medicina. Enquanto processos industriais de obtenção de fatores de coagulação a partir do plasma e mais recentemente a produção de alguns destes fatores por tecnologia recombinante, diminuíram a dependência de hemofílicos e outros portadores de distúrbios de

coagulação, do estoque dos bancos de sangue, não existe qualquer alternativa para pacientes necessitando de glóbulos vermelhos, plasma e plaquetas que não seja provida de outro ser humano. O sangue artificial é uma promessa tecnológica ainda muito distante, não existe nenhum produto que seja próximo a este em fases de testes clínicos. Desta forma, os

bancos de sangue dedicam grandes esforços a uma tarefa árdua que é a de recrutar e manter doadores. Uma maneira eficiente de obterem-se doadores é a remuneração pela doação de sangue. Esta prática foi comum no Brasil e em todo o mundo até a epidemia de HIV que demandou novos padrões de segurança na seleção de doadores. Hoje, poucos países do mundo aceitam, ao menos oficialmente, a remuneração por doação de sangue. A Organização Mundial da Saúde é muito enfática quanto ao objetivo que os países devem buscar que é a doação 100% voluntária.<sup>1</sup> Sem dúvida a segurança do sangue vem do binômio doador seguro mais triagem laboratorial. Onde existem altas prevalências de agentes transmissíveis pelo sangue necessita-se de testes de alta sensibilidade, exemplificado pela África do Sul. Naquele país havia uma política de gerenciamento de risco transfusional que levava em conta a etnia do doador, praticamente descartando o sangue de doadores negros. Tal prática se tornou insustentável não apenas por ser preconceituosa, mas também pelas dificuldades na obtenção de sangue compatível para parte da população, sendo abolida apenas em 2005. No entanto, a prevalência e incidência do HIV na população negra era, e ainda é, bastante alta, levando o *South African National Blood System* (SANBS) a introduzir o teste de ácidos nucleicos (NAT) individualizado na triagem sanguínea.<sup>2</sup> A prevalência atual de HIV na população de doadores do SANBS é de cerca de 0.2%, pouco maior que a brasileira (0.092%) em doadores de primeira vez.<sup>3</sup> Comprova-se o valor da utilização da tecnologia NAT na África do Sul pelo número de doações em janela de HIV detectadas exclusivamente por este teste, de 1:29.000 doações, a maior já relatada no mundo.<sup>2</sup> Esta medida, ainda que de alto custo, praticamente eliminou o risco de transmissão transfusional de HIV naquele país. No Brasil a experiência com o NAT nos hemocentros públicos encontrou um número de janelas de HIV cerca de 8 vezes menor; 1:228.000 doações.<sup>4</sup> Ao mesmo tempo, o SANBS partiu para uma campanha de recrutamento de jovens doadores conscientizados da importância do ato de doar e do que é um doador seguro. O sucesso desta estratégia é evidenciado pela diferença na prevalência de HIV entre doadores de sangue (0.2%) quando comparados à

média populacional (15-20%). No Brasil temos uma prevalência populacional de HIV bem menor, cerca de 0,4% porém muitos bancos de sangue observam taxas semelhantes nos doadores, o que indica que a triagem epidemiológica e clínica que precede a doação, e portanto também os testes laboratoriais não estão sendo eficiente em reprovar estes candidatos a doação.

O fato de termos uma prevalência semelhante de HIV entre os doadores e a população geral, somado ao fato de que a maioria dos doadores descobertos como HIV positivos não terem se auto excluído, levanta a questão da motivação destes doadores. Inevitável supor-se que alguns destes doadores incorreram em comportamentos de risco para a aquisição de HIV e vieram ao banco de sangue em busca de um teste. Tais doadores são denominados “buscadores de teste” do inglês “*test-seekers*” e constituem um desafio. Será que estão cientes do risco ao qual estão submetendo os eventuais receptores do seu sangue? Se estão cientes, estarão agindo de forma deliberada? Se estão buscando teste porque não procuram um serviço de testagem anônima (CTAs) ao invés do banco de sangue? Porque não acionam o SIM no voto de autoexclusão, quando a doação acontece e o sangue é submetido ao teste porém não é utilizado para fins transfusionais? Tais questões são da seara das ciências humanas e comportamentais, distantes do mundo médico-hospitalar onde estão inseridos os bancos de sangue. Uma série de estudos tem sido realizados entre os doadores da Fundação Pró-Sangue, procurando responder algumas das questões acima. O que pode ser concluído e resumido desta série de pesquisas é que:

- Entre 2.7-7% dos doadores estão doando para se testar para HIV.<sup>5,6</sup>
- O voto de auto exclusão é razoavelmente efetivo para a doação atual, mas ineficiente para doações futuras, ou seja, ter se auto excluído no passado não confere maior risco de ser portador de HIV no momento da doação presente. Este pequena diminuição do risco se dá à custa de um percentual elevado de descarte, em torno de 3% dos doadores se auto excluem ou excluíram no passado.<sup>7</sup>

- As motivações para tais indivíduos buscadores de teste dirigirem-se ao banco de sangue e não a um CTA são diversas, tais como a proximidade geográfica do banco de sangue, insatisfação com o serviço recebido anteriormente em um CTA e maior confiança nos testes empregados pelo banco de sangue.<sup>5</sup>

Ainda que tais estudos representem um avanço em conhecer melhor quem são os buscadores de teste e suas motivações, precisamos modificar este

comportamento e consequentemente reduzir o risco para os receptores de sangue. Embora tenha um alto custo, a implantação de testes de alta sensibilidade, como o NAT, é mais exequível que induzir mudanças comportamentais. Um caso recente<sup>8</sup> de transmissão transfusional de HIV em receptor de sangue testado por NAT em nossa instituição transformou uma estimativa de risco teórica em um drama real, reforçando a convicção que devemos continuar buscando melhorias nas duas frentes: doadores e testes.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Acesso em marco/2015. Disponível em [http://www.who.int/bloodsafety/voluntary\\_donation/en/](http://www.who.int/bloodsafety/voluntary_donation/en/)
2. Vermeulen M, Coleman C, Mitchel J. et al. Comparison of human immunodeficiency virus assays in window phase and elite controller samples: viral load distribution and implications for transmission risk. *Transfusion*. 2013;53:2384-98.
3. Sabino EC, Gonzalez TT, Carneiro-Proietti AB, et al. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Human immunodeficiency virus prevalence, incidence, and residual risk of transmission by transfusions at Retrovirus Epidemiology Donor Study-II blood centers in Brazil. *Transfusion*. 2012;52:870-9.
4. Petry A, Kupek E, Genovez G, Martins JT, Barban GB. NAT yield for human immunodeficiency and hepatitis C viruses in Brazilian blood donors: preliminary results. *Transfusion Medicine* 2015, in press.
5. Truong HH, Blatya PF, Santos FM, et al. Blood Donor Test-Seeking Motivation and Prior HIV Testing Experiences in São Paulo, Brazil. *AIDS Behav*. 2015, in press.
6. Gonzalez T, Sabino E, Sales N, et al. HIV test-seeking blood donors in a large blood bank in São Paulo, Brazil *Transfusion*. 2010;50:1806-14.
7. de Almeida-Neto C, Liu J, Wright DJ, et al. For the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Demographic characteristics and prevalence of serologic markers among blood donors who use confidential unit exclusion (CUE) in Sao Paulo, Brazil: implications for modification of CUE policies in Brazil. *Transfusion*. 2011;51:191-7.
8. Salles N, Levi JE, Barreto CC, Sabino EC, Romano C, Mendrone A. HIV transfusion transmission despite NAT testing. *Transfusion*. 2013;53:2593-5.

# APOPTOSE NO PACIENTE HIV: PAPEL DA PROTEÍNA NEF

## APOPTOSIS IN THE HIV INFECTED PATIENT: THE ROLE OF NEF PROTEIN

Giovana L. Baggio Zappia (CRBio/RS 25.563/05)<sup>1</sup>, Ricardo Diaz (CRM/SP: 57803)<sup>2</sup>

1. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

2. Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Blumenau, SC, Brasil.

Correspondência: gz.baggio@gmail.com

### RESUMO

A apoptose ou morte celular programada é crucial para o desenvolvimento e para a manutenção da homeostasia dos tecidos e é essencial ao sistema imune no processo de seleção clonal, além de um importante mecanismo de defesa, eliminando células infectadas por vírus e células tumorais. No paciente HIV, no entanto, a apoptose é uma das causas que contribui para a depleção das células T periféricas. Estudos relatam níveis elevados de apoptose tanto *in vitro* quanto *in vivo* nas células T CD4 e T CD8 de pacientes HIV soropositivos, sendo que os níveis são mais elevados em pacientes sintomáticos quando comparados aos indivíduos progressores lentos. Este artigo apresenta atualização dos mecanismos envolvidos nesse processo, especialmente o papel da proteína Nef.

**Descritores:** apoptose, HIV/AIDS, morte celular programada, nef.

### ABSTRACT

*Apoptosis or programmed cell death is a crucial mechanism involved in tissue development and homeostasis, it is essential for clonal selection processes and an important mechanism of defense, eliminating viral infected cells as well tumor cells. In the HIV infected patients, however, lymphocyte apoptosis is an important contributor to the loss of peripheral T cells. Studies demonstrated that increased levels of apoptosis are observed in vivo and in vitro in the T CD4 and T CD8 cells of the HIV seropositive patients; in addition, apoptosis is greater in HIV symptomatic patients when compared with long term non progressors. This review focus on the apoptosis mechanisms, particularly those triggered by Nef protein.*

**Keywords:** apoptosis, HIV/AIDS, programmed cell death, nef.

### Apoptose

A apoptose é uma forma fisiológica de morte celular geneticamente codificada, indispensável na manutenção da homeostasia dos tecidos. É essencial ao sistema imune no processo de seleção clonal, eliminando células não reativas e autorreativas, além de exercer papel fundamental na eliminação de células infectadas por vírus e células neoplásicas.<sup>1,2</sup>

A apoptose é caracterizada por contração da célula, condensação da cromatina, permeabilização da membrana citoplasmática com ativação de um processo endonucleolítico com clivagem do DNA, formação de pregas na membrana plasmática com exposição de resíduos fosfatidilserina e formação dos corpos apoptóticos que se tornam alvo para os fagócitos. Este processo ocorre em três estágios: a) recepção de sinais intra e extracelulares iniciadores;

b) morte celular em decorrência da ativação das proteases intracelulares e c) remoção das células apoptóticas pelos fagócitos.<sup>3</sup>

Falhas no mecanismo de morte celular programada, com insuficiente morte celular, podem levar ao câncer, infecções virais persistentes e doenças autoimunes.<sup>4</sup>

No entanto, altos níveis de apoptose podem contribuir para a depleção do sistema imune celular, conforme verificado em pacientes imunocomprometidos, principalmente na infecção pelo HIV e acelerar a progressão de doenças neurodegenerativas como nas Síndromes de Alzheimer e Parkinson.<sup>5-7</sup> Estímulos internos e externos induzem a apoptose, geralmente envolvendo as caspases que são proteases específicas.<sup>8</sup> Estas enzimas são sintetizadas como precursores inativos, ativados por clivagem proteolítica catalisada por outras caspases. Desta forma atuam em cascata degradando as proteínas celulares, culminando com o desarranjo do DNA cromossômico e morte celular. Dentre os estímulos ativadores da apoptose estão o TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral- $\alpha$ ), Fas-L (CD95L), TGF- $\beta$  (Fator  $\beta$  de transformação e crescimento) e os glicocorticoides.<sup>3</sup> Em contrapartida, CD40L, genes virais como *E1B* do adenovírus e *p35* do baculovírus e os genes antiapoptóticos da família *Bcl-2* são fatores inibidores da apoptose.

Atualmente são conhecidas duas vias principais pelas quais o programa de morte celular pode ser ativado. Na via intrínseca, sinais de estresse como agentes quimioterápicos, falta de fatores de crescimento, baixa quantidade de nutrientes, radiação ultravioleta, níveis elevados de espécies reativas de oxigênio (EROs) e concentrações elevadas de glicocorticóides induzem à mudanças na mitocôndria que incluem aumento da permeabilidade com perda do potencial de membrana ( $\Delta\Psi_m$ ), liberando proteínas regulatórias como citocromo *c*.<sup>9,10</sup> Uma vez liberado no citoplasma, o citocromo *c* liga-se à Apaf-1 (*apoptotic protease activating factor 1*) e este complexo, citocromo *c*/Apaf-1, ativa a enzima iniciadora caspase-9, que por sua vez ativa a caspase-3 desencadeando o processo de apoptose.<sup>11-14</sup>

A via extrínseca é ativada através da ocupação dos receptores Fas (CD95) e TNFR1 por seus respectivos

ligantes, FasL (CD95L) e TNF- $\alpha$ .<sup>15</sup> Esta ligação induz a trimerização do receptor e recrutamento dos domínios de morte intracelulares com ativação da enzima iniciadora caspase-8 que ativa a enzima efetora, a caspase-3, desencadeando a morte celular.

Proteínas da família *Bcl-2* atuam na membrana mitocondrial regulando a apoptose.<sup>16</sup> Os membros dessa família como *Bcl-2* e *Bcl-X<sub>L</sub>* inibem a apoptose, pois previnem a liberação de citocromo *c* e são chamados de reguladores anti-apoptóticos. A expressão de *Bcl-2* é capaz de inibir a geração de EROs e a acidificação intracelular, bem como estabilizar o  $\Delta\Psi_m$  da mitocôndria.

A atividade enzimática das caspases também pode ser regulada por uma família de proteínas inibidoras da apoptose ou IAPs (*Inhibitor of Apoptosis Protein*).<sup>17,18</sup> As IAPs foram primeiramente isoladas do genoma do Baculovírus,<sup>19</sup> com base na capacidade desse vírus em suprimir a apoptose nas células infectadas, através da inibição das caspases. Os alvos dessas proteínas são a caspase iniciadora, caspase-9 e as efetoras, caspases-3 e 7.<sup>20</sup>

Durante a apoptose as IAPs são removidas por uma proteína liberada da mitocôndria denominada *smac/DIABLO* ou segundo ativador das caspases derivado da mitocôndria (*second mitochondria-derived activator of caspases/ Direct IAP-Binding Protein with Low pI*).<sup>20-23</sup> Após o dano mitocondrial *smac/DIABLO* é liberada do espaço intermembrana para o citoplasma, juntamente com o citocromo *c*. Enquanto citocromo *c* liga-se à Apaf-1 e ativa diretamente a caspase-9, *smac/DIABLO* remove as IAPs de sua ligação inibitória às caspases.

A família c-FLIP (*FLICE-like inhibitory protein*) também atua regulando a apoptose; estas proteínas inibem a apoptose ligando-se ao FADD (*Fas Adaptor Death Domain*), uma proteína adaptadora ligada ao Fas, prevenindo assim a ativação da caspase 8/FLICE. Como exemplo, a regulação negativa da proliferação dos linfócitos T ocorre através da apoptose via c-FLIP. Após a ativação das células T, a expressão de c-FLIP diminui e as células tornam-se susceptíveis à morte celular via Fas/FasL e ativação da caspase-8.<sup>3</sup>

A apoptose também pode ser mediada pelos linfócitos T citotóxicos que liberam perforina, uma proteína que abre canais na membrana citoplasmática permitindo a entrada de granzima B, uma serino protease

que ativa diretamente as caspases-3, 7, 8 e 10.<sup>24</sup> Células infectadas por vírus e células tumorais são alvos da morte celular via linfócitos T citotóxicos.<sup>25</sup>

## Apoptose no Paciente HIV

Os pacientes HIV soropositivos apresentam alterações qualitativas e quantitativas nas células T, com decréscimo na contagem de linfócitos T CD4 e inversão da relação CD4/CD8, sendo a contagem de células T CD4 um dos marcadores mais utilizados para avaliação da progressão da doença.<sup>5</sup>

A diminuição da contagem de células T CD4 está associada à interferência do HIV sobre os processos de renovação celular no timo, devido à destruição precoce das células T maduras. Em concordância, as células progenitoras CD34+ de indivíduos HIV soropositivos apresentam reduzida capacidade de desenvolvimento. A contribuição do timo na homeostase celular pode ser demonstrada através da análise dos TRECs (*T-cell receptor excision circles*) nas células T naïve, formados a partir do rearranjo dos receptores de células T, no timo.<sup>2</sup> O número de TRECs está relacionado à função tímica e encontra-se reduzido após alguns meses de infecção pelo HIV.<sup>5</sup>

Além de a produção celular estar comprometida, existem evidências de que a apoptose é uma das causas da depleção das células T periféricas nos pacientes infectados pelo HIV.<sup>5,26</sup> Vários estudos relataram níveis elevados de apoptose tanto *in vitro*<sup>7,27</sup> quanto *in vivo*<sup>28</sup> nas células T CD4 e T CD8 de pacientes HIV soropositivos. Cotton *et al.*<sup>29</sup> afirmam que a magnitude dos níveis de apoptose está estreitamente correlacionada ao estágio da doença pelo HIV, sendo que os níveis são mais elevados em pacientes sintomáticos quando comparados aos indivíduos progressores lentos (LTNP).<sup>30</sup>

Os mecanismos envolvidos na apoptose de linfócitos nos pacientes HIV soropositivos incluem: a) morte das células infectadas pelo efeito citopático do próprio vírus; b) ativação imune crônica; c) morte das células não infectadas através de proteínas virais pró-apoptóticas liberadas pelas células infectadas; d) morte das células infectadas através do reconhecimento pelos linfócitos T citotóxicos; e, e) citotoxicidade mediada por anticorpos.

A ativação imune crônica é o mecanismo primário envolvido na morte de células T em pacientes HIV

soropositivos.<sup>31,32</sup> Estudos desenvolvidos na África demonstraram que a infecção pelo HIV-2, menos patogênico que o HIV-1, está associada à menor ativação imune e níveis diminuídos de apoptose.<sup>33</sup> Uma vez ativadas, as células T expressam receptores que sinalizam a apoptose, como Fas (CD95) e TNFR-I.<sup>34</sup> Os mecanismos pelos quais o HIV causa constante ativação imune ainda não estão bem esclarecidos, entretanto, vários mecanismos podem contribuir para esse desequilíbrio. A disfunção das células T é uma característica da infecção pelo HIV, tanto como resposta ao perfil alterado de citocinas quanto pelas vias de sinalização desencadeadas pelas proteínas do HIV que estão cronicamente expressas. Conforme a infecção progride, as citocinas produzidas pelas células Th1 como IL-2 e INF- $\gamma$  diminuem, em detrimento de um aumento das citocinas liberadas pelas células Th2 como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, que promovem a resposta imune humoral.<sup>35-37</sup> Segundo Badley,<sup>9</sup> a resistência à apoptose na infecção pelo SIV (vírus da imunodeficiência símia) e pelo HIV está associada à predominância do fenótipo Th1, sendo que a ativação imune crônica e fenótipo Th2 podem promover a apoptose. As células de pacientes HIV soropositivos e as células infectadas pelo HIV *in vitro* apresentam um aumento da expressão do CD95 na membrana celular e maior susceptibilidade à apoptose via Fas/FasL, bem como diminuição das proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 e Bcl-X<sub>L</sub> e aumento concomitante das proteínas pró-apoptóticas Bcl<sub>XS</sub> e Bax.

A apoptose via TNFRs também está aumentada nos pacientes soropositivos para o HIV. A ligação entre o co-receptor CXCR4 e a proteína viral *Env* aumenta a expressão do TNFR-II pelas células T, tornando-as susceptíveis à apoptose via TNF de membrana expresso pelos macrófagos. Os elevados níveis plasmáticos de TNF, ligante para os TNFRs, detectados nos pacientes HIV, também contribuem para o aumento da apoptose. Segundo Gougeon<sup>5</sup>, os níveis de sTNFR-II (forma solúvel do TNFR-II) são preditivos de progressão para AIDS.

As proteínas virais pró-apoptóticas como *Tat*, *Nef*, *Vpr*, *gp120* e *gp41*, induzem apoptose através de mecanismos que incluem as vias receptor-ligante, formação de sincícios e citotoxicidade direta.<sup>5,9</sup> Neste artigo, focamos os aspectos que envolvem a apoptose mediada pela proteína *Nef*.

## Nef e Apoptose

O gene *Nef* codifica uma proteína de 27kDa, essencial para infectividade viral e responsável pela manutenção de altas taxas de vírus circulante, está envolvida no aumento dos níveis de apoptose via Fas/FasL.<sup>5</sup> O mecanismo envolve a interação da proteína viral com os receptores TCR $\zeta$  e o aumento da expressão do CD95 tornando a célula susceptível à morte celular via CD95L expresso nas células T citotóxicas. Enquanto promove a apoptose de células T CD4 não infectadas, *Nef* é capaz de bloquear a apoptose nessas mesmas células quando infectadas, através da interação com o TNF- $\alpha$ . O TNF- $\alpha$ , abundantemente produzido na infecção pelo HIV, além de responsável pelo incremento na replicação viral através da ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B é responsável pela manutenção dos sinais de sobrevivência e consequente inibição da apoptose nas células que expressam *Nef*.<sup>38</sup> Além de expressa em células infectadas, *Nef* está presente no ambiente extracelular e pode alcançar concentrações de até 10 ng/ml. Rasola *et al.*,<sup>39</sup> demonstraram que a proteína *Nef* acelera a resposta dos agentes apoptóticos estaursporina, anisomicina, camptotectina e etoposido em células linfoblastóides humanas, transfectadas com o cDNA obtido a partir de *Nef*. *Nef* reduz a expressão das proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 e Bcl-X (L) e induz a despolarização mitocondrial, a exposição de fosfatidilserina à superfície da célula e a ativação de caspase-3. Curiosamente, o peptídeo Z-Val-Ala-DL-fluorometilcetona, inibidor das caspases, reduz, porém, não inibe a exposição de fosfatidilserina, sugerindo que a proteína *Nef* também ativaria uma via da apoptose independente de caspases.

Chen *et al.*<sup>40</sup> estudaram a associação entre anticorpos anti-Gag e anti-*Nef* e a correlação entre esses marcadores e a evolução da doença pelo HIV e verificaram que níveis diminuídos desses anticorpos estavam ligados a contagens baixas de células T CD4 e níveis elevados de CV do HIV. Considerando o papel da *Nef* como indutora da apoptose de linfócitos T CD4 e que os indivíduos HIV soropositivos progressores lentos (LTNP – *Long Term Non Progressors*) possuem níveis elevados dessas células, seria plausível pensar que esses pacientes poderiam ter alguma alteração na expressão de *Nef*. Heigele *et al.*,<sup>41</sup> estudaram as características da *Nef* nesses pacien-

tes, buscando identificar alterações que pudessem justificar a diminuição da inflamação e o desfecho clínico desses pacientes. Os autores verificaram que ambos os grupos de pacientes apresentavam uma proteína funcional, capaz de modular os receptores de superfície CD4, CD38, CD8 $\beta$ , MHC-I e CD74. Os autores reportam que os alelos de *Nef* de pacientes que progridem para AIDS e daqueles LTNP apresentam apenas pequenas diferenças e concluem que a falta de ativação imune nos LTNP não se deve à uma proteína *Nef* ineficiente. Por outro lado, um estudo conduzido com 286 crianças infectadas pelo HIV<sup>42</sup> demonstrou que os níveis elevados de anticorpos anti-*Nef* estão associados e são preditivos de progressão lenta ou não progressão da doença pelo HIV em crianças que foram verticalmente expostas ao vírus. Dos pacientes dessa coorte, apenas 63,4% possuíam anticorpos anti-*Nef* específicos, sendo que os pacientes LTNP apresentaram níveis plasmáticos mais elevados ( $p=1.55 \times 10^{-4}$ ).

Enquanto *Nef* está envolvida na apoptose de linfócitos T CD4, estudos demonstram que essa proteína protege as células infectadas da morte por lise celular. Pham *et al.*,<sup>43</sup> em um estudo *in vitro*, concluíram que *Nef* e *Vpu* diminuem a expressão de CD4 nessas células e protegem as células infectadas da lise celular, dessa forma, promovendo a persistência da infecção.

O entendimento dos mecanismos pelos quais a proteína *Nef* do HIV é capaz de aumentar os níveis de apoptose de células T CD4 ainda não foram completamente elucidados, porém, pode contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, capazes de restaurar a imunidade contra o HIV.

## Abreviaturas

Apaf-1, *apoptotic protease activating factor 1*; CAT, catalase; c-FLIP, *FLICE-like inhibitory protein*; FADD, adaptador do domínio de morte (*Fas Adaptor Death Domain*), IAPs, *Inhibitor of Apoptosis Protein*; TGF- $\beta$ , fator  $\beta$  de transformação e crescimento; TNF- $\alpha$ , fator de necrose tumoral- $\alpha$ ; TNFRs, receptores de TNF; sTNFR-II, forma solúvel do receptor de TNF; TRECS, *T-cell receptor excision circles*; smac/DIABLO, segundo ativador das caspases derivado da mitocôndria (*second mitochondria-derived activator of caspases/ Direct IAP-Binding Protein with Low pI*); SOD, superóxido dismutase.

## REFERÊNCIAS

1. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature*. 2000;407(6805):802-9.
2. Spits H. Development of alphabeta T cells in the human thymus. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(10):760-72.
3. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000;407(6805):770-6.
4. Zhang J, Bockler D, Ryschich E, Klemm K, Schumacher H, Schmidt J, et al. Impaired Fas-induced apoptosis of T lymphocytes in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2007;45(5):1039-46.
5. Gougeon ML. Apoptosis as an HIV strategy to escape immune attack. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(5):392-404.
6. Estaquier J, Idziorek T, de Bels F, Barre-Sinoussi F, Hurtrel B, Aubertin AM, et al. Programmed cell death and AIDS: significance of T-cell apoptosis in pathogenic and non-pathogenic primate lentiviral infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(20):9431-5.
7. Ameisen JC. Programmed cell death (apoptosis) and AIDS pathogenesis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10 Suppl 1:S3-5.
8. Shi Y. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis. *Mol Cell*. 2002;9(3):459-70.
9. Badley AD, Pilon AA, Landay A, Lynch DH. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis. *Blood*. 2000;96(9):2951-64.
10. Smali SS, Hsu YT, Carvalho AC, Rosenstock TR, Sharpe JC, Youle RJ. Mitochondria, calcium and pro-apoptotic proteins as mediators in cell death signaling. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(2):183-90.
11. Pandey P, Saleh A, Nakazawa A, Kumar S, Srinivasula SM, Kumar V, et al. Negative regulation of cytochrome c-mediated oligomerization of Apaf-1 and activation of procaspase-9 by heat shock protein 90. *Embo J*. 2000;19(16):4310-22.
12. Saleh A, Srinivasula SM, Balkir L, Robbins PD, Alnemri ES. Negative regulation of the Apaf-1 apoptosome by Hsp70. *Nat Cell Biol*. 2000;2(8):476-83.
13. Cullen SP, Luthi AU, Martin SJ. Analysis of apoptosis in cell-free systems. *Methods*. 2008;44(3):273-9.
14. Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES, et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell*. 1997;91(4):479-89.
15. Xu LG, Wu M, Hu J, Zhai Z, Shu HB. Identification of downstream genes up-regulated by the tumor necrosis factor family member TALL-1. *J Leukoc Biol*. 2002;72(2):410-6.
16. Vander Heiden MG, Thompson CB. Bcl-2 proteins: regulators of apoptosis or of mitochondrial homeostasis? *Nat Cell Biol*. 1999;1(8):E209-16.
17. Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins--suppressors of apoptosis. *Genes Dev*. 1999;13(3):239-52.
18. Hay BA. Understanding IAP function and regulation: a view from *Drosophila*. *Cell Death Differ*. 2000;7(11):1045-56.
19. Vince JE, Wong WW, Khan N, Feltham R, Chau D, Ahmed AU, et al. IAP antagonists target cIAP1 to induce TNFalpha-dependent apoptosis. *Cell*. 2007;131(4):682-93.
20. Nachmias B, Ashhab Y, Ben-Yehuda D. The inhibitor of apoptosis protein family (IAPs): an emerging therapeutic target in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2004;14(4):231-43.
21. Wu G, Chai J, Suber TL, Wu JW, Du C, Wang X, et al. Structural basis of IAP recognition by Smac/DIABLO. *Nature*. 2000;408(6815):1008-12.
22. Chai J, Du C, Wu JW, Kyin S, Wang X, Shi Y. Structural and biochemical basis of apoptotic activation by Smac/DIABLO. *Nature*. 2000;406(6798):855-62.
23. Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell*. 2000;102(1):33-42.
24. Trapani JA, Smyth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(10):735-47.
25. Trambas CM, Griffiths GM. Delivering the kiss of death. *Nat Immunol*. 2003;4(5):399-403.
26. Lelievre JD, Arnoult D, Petit F, Estaquier J. [HIV-1-associated CD4 T lymphocyte apoptosis]. *Rev Med Interne*. 2003;24(8):522-9.
27. Oyaizu N, McCloskey TW, Coronese M, Chirmule N, Kalyanaraman VS, Pahwa S. Accelerated apoptosis in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from human immunodeficiency virus type-1 infected patients and in CD4 cross-linked PBMCs from normal individuals. *Blood*. 1993;82(11):3392-400.
28. Muro-Cacho CA, Pantaleo G, Fauci AS. Analysis of apoptosis in lymph nodes of HIV-infected persons. Intensity of apoptosis correlates with the general state of activation of the lymphoid tissue and not with stage of disease or viral burden. *J Immunol*. 1995;154(10):5555-66.
29. Cotton MF, Ikke DN, Rapaport EL, Marschner S, Tseng PO, Kurrel R, et al. Apoptosis of CD4+ and CD8+ T cells isolated immediately ex vivo correlates with disease severity in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Res*. 1997;42(5):656-64.
30. Karmochkine M, Parizot C, Calvez V, Coutellier A, Herson S, Debre P, et al. Susceptibility of peripheral blood mononuclear cells to apoptosis is correlated to plasma HIV load. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;17(5):419-23.
31. Castedo M, Perfettini JL, Andreau K, Roumier T, Piacentini M, Kroemer G. Mitochondrial apoptosis induced by the HIV-1 envelope. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1010:19-28.
32. Roumier T, Castedo M, Perfettini JL, Andreau K, Metivier D, Zamzami N, et al. Mitochondrion-dependent caspase activation by the HIV-1 envelope. *Biochem Pharmacol*. 2003;66(8):1321-9.
33. Michel P, Balde AT, Roussilhon C, Aribot G, Sarthou JL, Gougeon ML. Reduced immune activation and T cell apoptosis in human immunodeficiency virus type 2 compared with type 1: correlation of T cell apoptosis with beta2 microglobulin concentration and disease evolution. *J Infect Dis*. 2000;181(1):64-75.
34. de Oliveira Pinto LM, Garcia S, Lecoour H, Rapp C, Gougeon ML. Increased sensitivity of T lymphocytes to tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1)- and TNFR2-mediated apoptosis in HIV infection: relation to expression of Bcl-2 and active caspase-8 and caspase-3. *Blood*. 2002;99(5):1666-75.
35. Clerici M, Sarin A, Coffman RL, Wynn TA, Blatt SP, Hendrix CW, et al. Type 1/type 2 cytokine modulation of T-cell programmed cell death as a model for human immunodeficiency virus pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(25):11811-5.
36. Clerici M, Shearer GM. Cellular immunity and a type 1 cytokine profile in protection against HIV infection and progression to AIDS. *Res Immunol*. 1994;145(8-9):635-41; discussion 641-3.
37. Tangsinmankong N, Day NK, Good RA, Haraguchi S. Different mechanisms are utilized by HIV-1 Nef and staphylococcal enterotoxin A to control and regulate interleukin-10 production. *Immunol Lett*. 2002;84(2):97-101.
38. Mahlknecht U, Deng C, Lu MC, Greenough TC, Sullivan JL, O'Brien WA, et al. Resistance to apoptosis in HIV-infected CD4+ T lymphocytes is mediated by macrophages: role for Nef and immune activation in viral persistence. *J Immunol*. 2000;165(11):6437-46.
39. Rasola A, Gramaglia D, Boccaccio C, Comoglio PM. Apoptosis enhancement by the HIV-1 Nef protein. *J Immunol*. 2001. 166 (1): 81-8.
40. Chen YM, Lin RH, Lee CM, Fu CY, Chen SC, Syu WJ. Decreasing levels of anti-Nef antibody correlate with increasing HIV type 1 viral loads and AIDS disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999. 15(1):43-50.
41. Heigele A, Camerini D, Van't Wout AB, Kirchhoff F. Viremic long-term nonprogressive HIV-1 infection is not associated with abnormalities in known Nef functions. *Retrovirology*. 2014, 4: 11-13.
42. Corró G, Crudeli CM, Rocco CA, Marino AS, Sem L. High levels of anti-Nef antibodies may prevent AIDS disease progression in vertically HIV-1-infected infants. *JIAS*. 2014, 17:18790.
43. Pham TNQ, Lukhele S, Hajjar F, Routy JP, Cohen EA. HIV Nef and Vpu protect IV-infected CD4+ T cells from antibody-mediated cell lysis through down-modulation of CD4 and BST2. *Retrovirology*. 2014, 11:15.

# QUAL A MELHOR OPÇÃO ENTRE ESQUEMAS SEM ITRNN PARA INÍCIO DE TRATAMENTO - REVISÃO DO ACTG A5257

## CHOOSING THE BEST OPTION BETWEEN NNRTI SPARING REGIMENS - ACTG A5257 REVIEW

Max Igor Banks Ferreira Lopes (CRM/SP: 87167)

Médico Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP.

Correspondência: Rua Dona Adma Jafet, 74 Cf. 140, São Paulo, SP, Brasil. maxlopes@gmail.com

### RESUMO

O ACTG A5257 é um estudo aberto, randomizado 1:1:1 com seguimento por pelo menos 96 semanas. Foi realizado em 57 locais nos Estados Unidos e Porto Rico. Participaram 1809 pacientes HIV positivos, maiores de 18 anos e sem tratamento antirretroviral prévio. Das novas classes avaliadas somente os inibidores de integrase como o raltegravir e o dolutegravir conseguiram demonstrar superioridade na atividade antiviral quando comparados aos ITRNN e entre eles especialmente o efavirenz. A vantagem observada com o uso de raltegravir neste estudo fortalece as recomendações de vários consensos internacionais que posicionam esquemas com raltegravir entre as opções preferenciais para início de tratamento.

**Descritores:** tratamento, HIV, terapia antirretroviral, raltegravir, atazanavir, darunavir.

### ABSTRACT

ACTG A5257 is a randomized, open-label 1:1:1 study with follow-up of at least 96 weeks, conducted at 57 sites in the United States and Porto Rico. A total of 1809 HIV-positive, antiretroviral treatment-naïve subjects, aged over 18 years, were enrolled. Of the new classes evaluated, only integrase inhibitors, such as raltegravir and dolutegravir, were able to demonstrate superiority in the antiviral activity, compared with NNRTIs, and among these, especially efavirenz. The advantage found with the use of raltegravir in this study strengthens the recommendations of various international consensuses that place regimens like raltegravir among the preferential options for starting treatment.

**Keywords:** treatment, HIV, antiretroviral therapy, raltegravir, atazanavir, darunavir.

### INTRODUÇÃO

Esquemas com ITRNN há muito se tornaram opção preferencial para início de tratamento para pacientes HIV positivos. São muitas as razões para tal fato: são esquemas com boa tolerabilidade, baixo número de comprimidos e com posologia conveniente. Também com o tempo demonstraram atividade antiviral superior aos inibidores de protease da época. Posteriormente o desenvolvimento de uma dose fixa combinada em único comprimido diário aumentaram as vantagens deste esquema frente aos outros transformando-o em esquema de referência para ini-

cio de tratamento em todos os consensos mundiais. Sendo a referência para início de tratamento todo o desenvolvimento de medicamentos antirretrovirais posterior tentou comparar a efetividade dos novos esquemas a este esquema de referência. Das novas classes avaliadas somente os inibidores de integrase como o raltegravir e o dolutegravir conseguiram demonstrar superioridade na atividade antiviral quando comparados aos ITRNN e entre eles especialmente o efavirenz.

Assim o uso de esquemas sem ITRNN eram considerados nos consensos como alternativa aos ITRNN quando os mesmos não pudessem ser utilizados,

como por exemplo, nos casos de resistência transmitida a classe ou toxicidade.

Porém com o desenvolvimento de inibidores de protease mais seguros e com menor número de comprimidos e dos inibidores de integrase em paralelo a um aumento dos relatos de neurotoxicidade e suicídio, resistência transmitida, dislipidemia associados ao efavirenz, fizeram com que vários consensos rediscutissem a indicação preferencial para início de tratamento. Até o presente estudo não existia nenhum grande *trial* que comparasse os inibidores de protease mais utilizados darunavir/r e atazanavir/r ao raltegravir.

## O ACTG A5257

O ACTG A5257 é um estudo aberto, randomizado 1:1:1 com seguimento por pelo menos 96 semanas. Foi realizado em 57 locais nos Estados Unidos e Porto Rico. Participaram 1809 pacientes HIV positivos, maiores de 18 anos e sem tratamento antirretroviral prévio. Não havia restrição de valores na contagem de CD4 para entrada no estudo e todos os pacientes realizaram teste de resistência genotípica demonstrando ausência de mutações as classes dos ITRNs, ITRNNs e IPs. Pela baixa probabilidade de resistência transmitida aos inibidores de integrase a genotipagem desta região não foi realizada. Os pacientes foram randomizados para três braços de tratamento. atazanavir/ritonavir (300mg/100mg) 1 vez ao dia *versus* darunavir/ritonavir (800mg/100mg) 1 vez ao dia *versus* raltegravir 400mg duas vezes ao dia. Todos combinados tenofovir/lamivudina (300mg/300mg) co-formulado uma vez ao dia. Os pacientes foram estratificados conforme carga viral maior ou menor que 100.000 cópias/ml e para aqueles que participaram do sub-estudo cardiovascular estratificados por risco de Framingham para infarto agudo do miocárdico ou óbito coronariano a maior ou menor que 6%.

## RESULTADOS

O estudo incluiu pacientes entre maio/2009 e junho/2011. Foram analisados 1809 pacientes. As características iniciais dos pacientes encontram-se detalhadas na Tabela 1.

Dos pacientes incluídos em torno de 24,3% apresentavam à entrada alguma razão para que o EFV não fosse utilizado. Destes 20,7% eram mulheres em idade fértil, 42,7% com doença psiquiátrica e 25,4% apresentavam resistência aos ITRNNs.

Um total de 262 participantes (14,5%) interromperam

**Tabela 1.** Características iniciais dos pacientes que participaram do estudo.

	Grupo de Tratamento			
	Total (n=1809)	ATV/r (n=605)	RAL (n=603)	DRV/r (n=601)
CD4 médio/ml	308	309	304	310
CV mediana (log)	4,62	4,60	4,66	4,61
CV < 100.000 cps/ml (%)	69,4	68,1	68	72,2
CV entre 100.000 e 500.000 cps/ml (%)	23,5	25,0	23,7	21,8
CV > 500.000 cps/ml (%)	7,1	6,9	8,3	6,0
AgHBs (%)	2,7	2,5	2,7	3,0
AntiHCV (%)	7,8	7,8	8,1	7,5

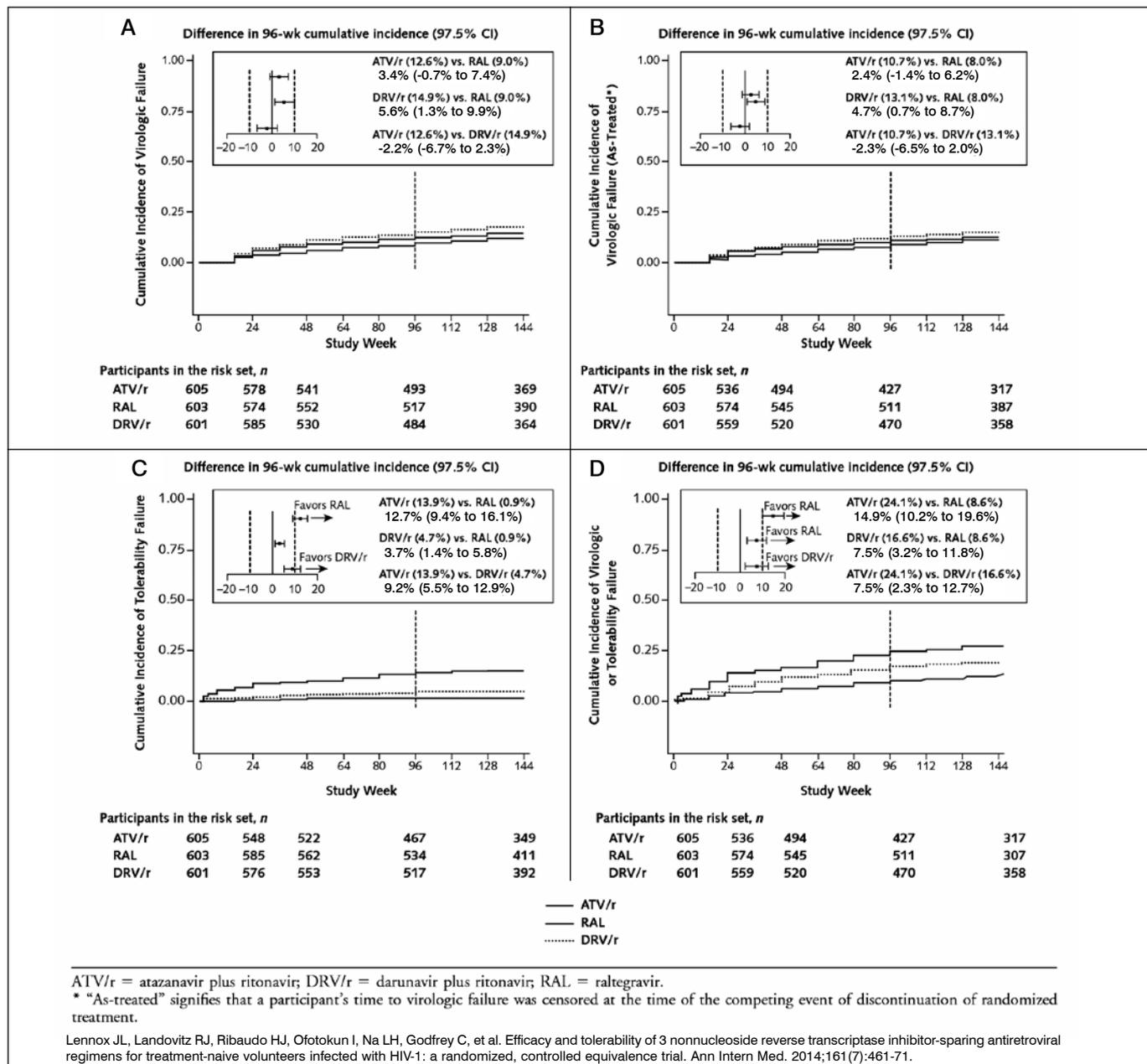
o seguimento do estudo antes do final em junho/2013. Entre eles, 61,8% interromperam o estudo após atingir a falha virológica e portanto contribuindo para análise do desfecho primário.

Falha virológica foi encontrada em 295 participantes (16,3%) sendo que em 54 participantes (18,3%) ocorreu antes de 24 semanas, 67 (22,7%) entre a semana 24 e 48 e 174 e (59%) após a semana 48.

A taxa cumulativa de falha virológica por subgrupo de tratamento após 96 semanas foi de 12,6% para o grupo com atazanavir/r, 9% para raltegravir e 14,9% para darunavir/r. Apesar da diferença percentual, na comparação dois a dois entre os braços de tratamento se confirmou a equivalência de resposta entre as três opções terapêuticas do estudo quanto a frequência de falha virológica (Figura 1).

Quanto ao desfecho primário de tolerabilidade na semana 96, na comparação entre braços de tratamento houve equivalência na resposta entre os tratamentos com raltegravir e darunavir/r. Já esquemas com atazanavir/r apresentaram 12,7% maior chance de interrupção do tratamento por falha do que o raltegravir e 9,2% maior chance de interrupção que o darunavir/r, demonstrando superioridade tanto de raltegravir quanto de darunavir/r em relação a interrupção do tratamento por problemas relacionados a tolerabilidade quando comparados a atazanavir/r. Noventa e cinco participantes interromperam o uso de atazanavir por toxicidade, 46 deles (48%) por icterícia ou elevação de bilirrubina, 25 deles (26%) por náuseas ou outras alterações gastrointestinais. Já em relação aos casos de interrupção por tolerabilidade no grupo de darunavir/r, 44% (14/32) dos pacientes interromperam por alterações gastrointestinais.

Pacientes com carga viral < 100.000 cópias/ml tiveram



**Figura 1.** Incidência cumulativa dos desfechos primários e falha combinada pré-estabelecida.

mais falhas por tolerabilidade para atazanavir/r quando comparado a raltegravir ( $p=0,036$ ). Maior chance de falha por tolerabilidade também foi observado em mulheres que utilizaram darunavir/r quando comparado a raltegravir ( $p=0,047$ ).

Na comparação par a par em 96 semanas quanto a incidência cumulativa de desfecho por falha virológica ou falha por tolerabilidade o uso de esquemas com raltegravir esteve associado a menor chance de falha quando comparado a atazanavir/r (diferença 14,9% - IC 97,5% - 10,2% a 19,6%) ou raltegravir/r (diferença 7,5% - IC 97,5% - 3,2% a 11,8%). (Figura 2)

Foi analisada também a incidência cumulativa quanto

a eventos adversos clínicos ou laboratoriais, observando-se 80,8% no grupo atazanavir/r, 59,5% no grupo raltegravir e 64,9% no grupo darunavir/r. Ao se excluir da análise pacientes com elevação de bilirrubina ou creatinino-fosfoquinase a incidência cumulativa foi de 62,3%, 59,3% e 64,9% respectivamente. Ao se excluir a elevação de bilirrubinas todos os três braços foram equivalentes quanto a incidência cumulativa de eventos adversos.

No estudo foi observado maior aumento na contagem de linfócitos T CD4+ em pacientes que utilizaram atazanavir/r ou raltegravir *versus* darunavir/r (aumento de 280, 288 e 256 células/ml -  $p=0,011$ ).

Finalmente foi avaliado o perfil lipídico dos tratamentos.

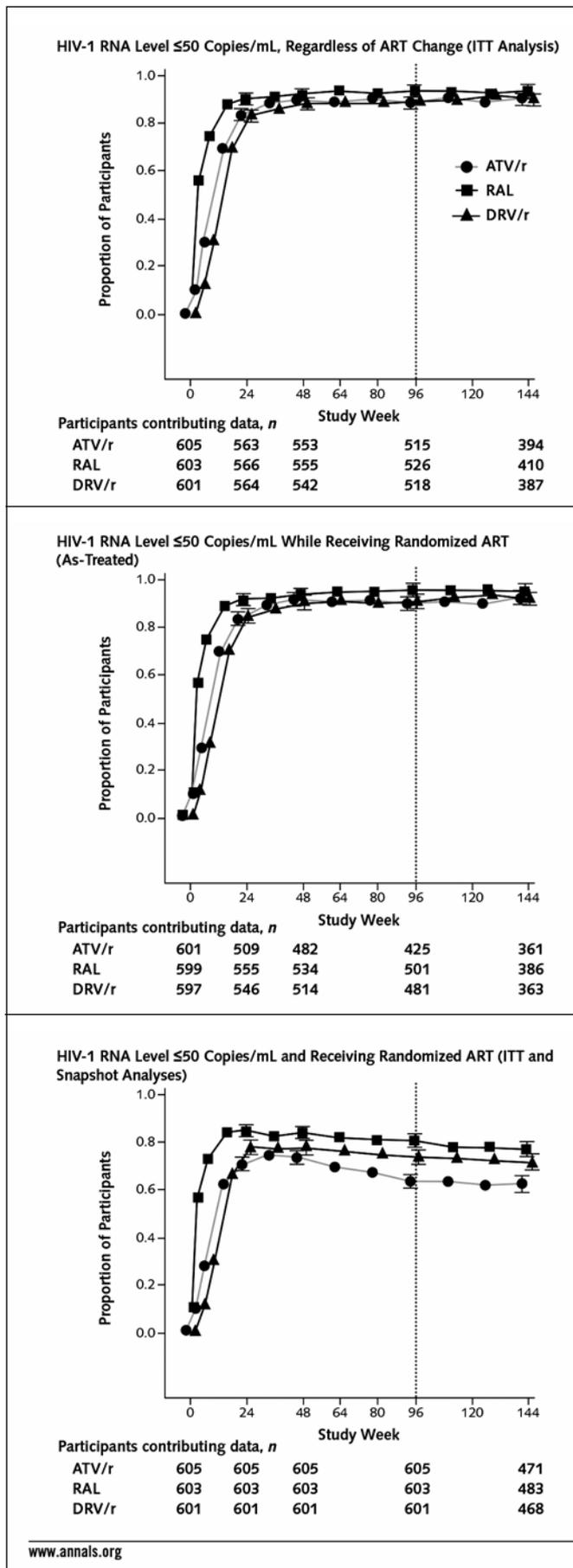


Figura 2. Proporção de participantes com níveis HIV-1 RNA < 50 cópias/ml pelo tempo, com IC 95%.

Tanto o LDL no jejum quanto os triglicérides aumentaram de forma equivalente no grupos dos inibidores de protease. Essa elevação foi menor em pacientes que fizeram uso de raltegravir sendo a diferença estatisticamente significativa quando comparada aos pacientes que fizeram uso de IP/r.

## DISCUSSÃO

Até o momento este é o maior estudo randomizado e prospectivo que compara três principais opções terapêuticas utilizadas em pacientes nos quais não é optado pelo uso de ITRNNs. Neste estudo foram incluídos voluntários com ampla diversidade quanto a raça e gênero que permitiu verificar que estes fatores não influenciaram os desfechos avaliados neste estudo. Foi observado equivalência de resposta entre esquemas com ATV/r vs DRV/r vs RAL quanto ao desenvolvimento de falha virológica. Já em relação a tolerabilidade há maior tolerabilidade de esquemas com DRV/r ou RAL quando comparados a ATV/r, especialmente decorrentes da hiperbilirrubinemia ocasionada pelo medicamento. Finalmente na análise composta levando-se em conta falha virológica e falha por tolerabilidade, esquemas com raltegravir foram superiores a esquemas com ATV/r ou DRV/r. Nesta análise composta as mudanças de esquema por hiperbilirrubinemia e intolerância gastro-intestinal contribuíram para o desfecho observado. Outro dado interessante que na comparação no aspecto de tolerabilidade entre raltegravir e darunavir/r, mais mulheres do que homens interromperam darunavir/r por questões de tolerabilidade quando comparados a raltegravir.

Apesar de existir diferença no aumento na contagem de CD4 no estudo (menor aumento para DRV/r versus ATV/r e RAL) esta diferença não deve representar qualquer significância clínica.

Observou-se também um melhor perfil quanto as alterações lipídicas (LDL no jejum e triglicérides) nos pacientes que fizeram uso de raltegravir.

Foram realizados testes genotípicos de resistência nos pacientes que falharam ao tratamento. Foi observada falha virológica em 95, 85 e 115 participantes randomizados para ATV/r, RAL e DRV/r respectivamente. Destes 75, 65 e 99 realizaram testes de resistência. Foram detectadas mutações de resistência em 12% dos pacientes que falharam a ATV/r, 28% dos pacientes que falharam a RAL e a 4% dos pacientes que falharam a DRV/r. Não foram detectadas

mutações de resistência aos IPs. Onze pacientes que utilizaram RAL apresentaram mutações a classe e dois pacientes que falharam esquemas com IP/r de forma inexplicada também apresentaram resistência ao inibidores de integrase.

A principal limitação deste estudo é o fato de ser um estudo com desenho aberto. Apesar de permitir a redução no número de comprimidos por não utilizar placebo os investigadores poderiam ficar mais propensos a realizar trocas de esquemas a depender das alterações encontradas e do esquema em uso.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ACTG A5257 é o primeiro estudo a comparar as principais opções terapêuticas utilizadas nos países desenvolvidos em pacientes que não fazem uso de

ITRNN. Nesta comparação entre esquemas com ATV/r *versus* DRV/r *versus* RAL, foi observado que o raltegravir foi superior as duas outras opções quando avaliado interrupções por falha virológica ou tolerabilidade conjuntamente. Entre DRV/r e ATV/r o grupo que fez uso de DRV/r apresentou menor número de falhas por tolerabilidade que o grupo que fez uso de ATV/r.

Também o uso de raltegravir esteve associado a menores alterações lipídicas com menor elevação dos triglicérides e LDL no jejum.

A vantagem observada com o uso de raltegravir neste estudo fortalece as recomendações de vários consensos internacionais que posicionam esquemas com raltegravir entre as opções preferenciais para início de tratamento.

## BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):461-71.

## REDE TRANSCRICIONAL DA RESPOSTA DO HOSPEDEIRO À INFECÇÃO PELO HIV-1

Tese de Doutorado: Aluna Michelle Zanone  
Orientador: Ricardo S. Diaz  
Universidade Federal de São Paulo.

Com o objetivo de desvendar mecanismos associados à susceptibilidade da infecção pelo HIV-1, ao controle natural de replicação viral, ritmo de progressão da doença assim como reconstituição imunológica após tratamento com antirretrovirais (TARV) foi avaliada a expressão de 84 genes em células mononucleares de sangue periférico de um total de 20 pacientes de coorte de recém-infectados da cidade de São Paulo que evoluíram fenótipos em direções opostas de progressão para a doença ou de capacidade de reconstituição imunológica após TARV. Para tanto, foram avaliados quatro grupos amostrais em dois momentos distintos ao longo da sua história da infecção pelo HIV-1: controladores de elite e progressores rápidos ambos virgens de tratamento durante a infecção recente e 1 ano após o diagnóstico e, respondedores imunológicos e não respondedores imunológicos ambos em pré-início de TARV e 1 ano após tratamento. Correlacionou-se com o controle natural da viremia durante a infecção recente mecanismos sugestivos de promoção de apresentação cruzada de células dendríticas para células TCD8<sup>+</sup> antígeno-específicas, evidenciados pelo aumento na expressão gênica de *XCL1* e de controle da ativação imune (hipoexpressão de *CD4*). Opostamente, a progressão para a doença parece ter sido favorecida durante a infecção recente por marcante hiperexpressão gênica dos componentes do sistema imune inato (*MBL2*, *IFNA1* e *IFNG*) e após 1 ano da infecção por genes associados com ativação dos transcritos virais (*CDK9*, *CCNT1*, *EP300* e *CEBPB*) e pró-apoptóticos (*CASP3*, *TRAIL* e *TNFR2* e ausência de proteção antiapoptótica de *BCL2*). Por outro lado, preditores do sucesso da reconstituição imunológica antes do início de TARV estiveram relacionados à hiperexpressão dos genes *ELANE* e *SLPI*, possivelmente através de mecanismos relacionados à mobilização de células mieloides progenitoras para a periferia e indução de hematopoiese e, após 1 ano de TARV, com aumento na expressão de *CD44* também indicador de promoção da linfopoiese, hematopoiese e de migração de linfócitos para placas de Peyer. Os indivíduos não respondedores imunológicos, após 1 ano de TARV apresentaram 30% dos genes diferencialmente expressos comparados aos controles não infectados ( $P < 0,05$ ), a maior taxa dentre todos os grupos e momentos avaliados e, com exceção

de hipoexpressão de *CD4*, *CCR4* e *RBL2*, a maioria dos transcritos alterados apresentou-se hiperexpressa. Ausência de resposta imunológica à TARV esteve relacionada também aos genes (*TGFB1*, *IL10*, *STAT3*, *CEBPB* e *TNFR2*), cenário provavelmente desenhado pelas células T regulatórias, com efeitos inibitórios adicionais sobre a maturação das células dendríticas (*DCSIGN*), além de ativação imune inata crônica sustentada (*IFNA*) relacionada com imunosenescência e persistente ativação da produção de transcritos virais (*CDK9*, *CCNT1* e *CEBPB*). Portanto, a rede transcricional da resposta do hospedeiro à infecção pelo HIV-1 aqui descrita desde os momentos iniciais do encontro com o vírus, durante a infecção e após intervenção com antirretrovirais poderá ser uma ferramenta utilizada para entendimento de mecanismos de doença e desenvolvimento de biomarcadores preditores, terapias imunes e outras modalidades de intervenção para que os pacientes possam enfim alcançar o saldo de saúde positivo.

## AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA, FÍSICO-QUÍMICA E SENSORIAL DE SALADA DE REPOLHO COM CENOURA MINIMAMENTE PROCESSADA APÓS O TRATAMENTO POR RADIAÇÃO GAMA DESTINADO À PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS OU COM DIETAS ESPECIAIS

Tese de Doutorado: Thaise Cristine Fernandes Nunes  
Orientador: Susy Frey Sabato  
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – Universidade de São Paulo.

Durante e após o tratamento de câncer, de portadores de HIV ou transplantados, a alimentação pode oferecer um bem estar ao paciente, pois o ato de se alimentar corretamente auxilia as pessoas a se sentirem fortalecidas normalmente. Pessoas saudáveis possuem o seu sistema imunológico funcionando de maneira adequada, podendo combater pequenas quantidades de bactérias. Entretanto, pessoas imunocomprometidas podem não conseguir combater esta pequena quantidade de microrganismos e necessitam de uma dieta com baixa contagem microbiológica para evitar o contato com bactérias potencialmente danosas à saúde. Esta dieta é denominada dieta neutropênica. Esses pacientes são suscetíveis à contaminação alimentar, não sendo aconselhável a ingestão de produtos crus. A irradiação em vegetais, com baixas doses, tem a finalidade de reduzir a carga microbiana. Dessa forma a proposta deste trabalho foi obter dados de aspectos microbiológicos, sensoriais e físico-químicos em Mix Primavera minimamente processados

submetidos a diferentes doses de radiação ionizante em dietas destinadas a pacientes imunocomprometidos ou imunossuprimidos. Foram utilizadas doses de 1,0kGy, 2,0kGy, 3,0kGy e 4,0kGy irradiadas no Irradiador Multipropósito <sup>60</sup>Co localizado no Centro de Tecnologia das Radiações (CTR) IPEN-CNEN/SP. Foram realizadas análises microbiológicas (n=25), utilizando Petrifilm, análises sensoriais utilizando o teste sensorial de aceitação (n=30) e triangular (n=15) e análise de textura (n=90) no Laboratório de Microbiologia de Alimentos no Centro de Tecnologia das Radiações. As análises de textura foram realizadas com o auxílio de um texturômetro T.A.XT. Plus (Stable Micro System) equipado com a célula de carga de 50kg utilizando a sonda (probe) de corte triangular com lâmina Warner-Bratzler Knife com velocidade de descida de 2mm/s. Todos os resultados foram expressos em Newtons (N). Os resultados obtidos demonstraram que para as análises microbiológicas os padrões foram seguidos de acordo com a RDC nº 12/01 ANVISA. A análise sensorial não apresentou diferença significativa entre as amostras, entretanto no teste triangular com as doses de 4,0kGy e controle houve diferença significativa entre as amostras, demonstrando que a amostra de 3,0kGy seria a mais indicada para o público específico deste trabalho. Pode-se concluir que para uma dieta neutropênica sugere-se uma dose de 2,0kGy.

## **CARACTERÍSTICAS FILOGENÉTICAS, EPIDEMIOLÓGICAS, LABORATORIAIS E EVOLUTIVAS DOS SUBTIPOS B E NÃO-B DO HIV-1 EM PERNAMBUCO – NORDESTE DO BRASIL**

Tese de Doutorado: Kleodoaldo Oliveira de Lima  
Orientadora: Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo  
Co-Orientador: Prof. Dr. Élcio de Souza Leal  
Universidade Federal de Pernambuco.

A pandemia mundial do HIV-1 revela uma grande variedade de subtipos e formas recombinantes. Uma grande heterogeneidade viral também é observada no Brasil, onde prevalecem os subtipos B, F1 e C e as formas recombinantes BF e BC. O objetivo principal deste estudo foi caracterizar as cepas do HIV-1 circulantes no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, através de análises filogenéticas, avaliando-se também, as características sociodemográficas, laboratoriais e evolutivas entre os subtipos B e não-B. Cento e sessenta e nove sequências correspondentes à região *pol* do HIV-1 foram obtidas de dois estudos anteriores. Todos os pacientes eram maiores de 18 anos e virgens de terapia antirretroviral. O alinhamento e a edição manual das sequências foram realizados pelo CLUSTAL X e BioEdit *software*, respectivamente. Para as inferências filogenéticas e de recombinação gênica foram utilizados, principalmente, os *softwares* MEGA 5 e SIMPLOT, respectivamente.

Pesquisas sorológicas para determinação das co-infecções foram realizadas para os seguintes agentes infecciosos: Vírus da Hepatite B (HBV), Vírus da Hepatite C (HCV), Vírus Linfotrópico de células T Humanas (HTLV) e sífilis, através do método de quimiluminescência. Os resultados mostraram uma grande frequência do subtipo F do HIV-1 (31.4%) e a circulação de uma cepa H e AG na região. As frequências dos subtipos B e C foram 60.9% e 1.2%, respectivamente. Foram identificados um recombinante BC e 8 recombinantes BF (4.7%), com estruturas genômicas diferenciadas. Co-infecção HIV-HBV foi mais frequente entre homens que fazem sexo com homens (HSH) no subtipo B do HIV-1, enquanto que co-infecção HIV-sífilis foi associado à HSH portadores de subtipos não-B. O subtipo B foi associado sexo masculino, a uma maior carga viral, maior escolaridade e menor contagem de células T CD4+. Houve uma baixa frequência de mutações de resistência transmitidas (2.96%). Códon sob pressão seletiva positiva foram mais frequentes em contagem de células T CD4+ ≥ 200. Nossos resultados revelam que a epidemia do HIV-1 em Pernambuco tem suas particularidades, apresentando uma alta proporção de subtipos não-B circulantes, ressaltando a importância no monitoramento e melhor conhecimento do papel destas variantes na epidemia, no tratamento antirretroviral, formulação de vacinas, progressão à doença, e transmissibilidade.

## **TENDÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA MORTALIDADE POR AIDS NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO DE 1996 A 2012**

Dissertação de Mestrado: Aranaí Sampaio Diniz Guarabyra  
Orientador: José Leopoldo Ferreira Antunes  
Universidade de São Paulo.

Desde a década de 80, quando surgiram os primeiros casos de AIDS, tem havido mudanças no perfil epidemiológico da doença. Em especial, houve importante declínio de mortalidade após a introdução da terapia antirretroviral de alta atividade. O presente estudo visa descrever a magnitude e a tendência da mortalidade por AIDS na cidade de São Paulo e analisar a associação desses indicadores com medidas de condição socioeconômica dos distritos da cidade. Foram obtidos dados oficiais de população e mortalidade para o cálculo dos coeficientes anuais de mortalidade, ajustados por sexo e idade, para cada distrito da cidade. As análises de dados espaciais e de séries temporais foram realizadas no *Stata* 12, 2011. Os resultados do estudo revelaram que o declínio da mortalidade por AIDS nos 96 distritos do município de São Paulo, não tiveram relação com o índice de desenvolvimento humano (IDH). A variação do declínio foi independente do IDH.

# “CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI)”

SEATTLE, WASHINGTON DE 23 A 26 DE FEVEREIRO DE 2015

Ricardo Sobhie Diaz

Um estudo para **prevenção** da transmissão do HIV denominado **PROUD**, investigou o uso imediato ou postergado de profilaxia **pré-exposição (PrEP)** para transmissão do HIV em um grupo de homens que fazem sexo com homens com alto risco de aquisição do HIV (McCormack S, *et al.* CROI 2015. Abstract 22LB).

Trata-se de um estudo aberto para uso de tenofovir e FTC onde 267 indivíduos foram imediatamente tratados enquanto 256 pessoas iniciaram os medicamentos após 12 meses do início no estudo. Os resultados demonstraram uma redução de 86% nos primeiros 12 meses de estudo no grupo que iniciou o tratamento comparado com os não tratados (IC 90%: 58% a 96%,  $P = 0.0002$ ). Foram três pessoas que soroconverteram no grupo usando PrEP, sendo que todas estavam soroconvertendo durante a entrada no estudo ou imediatamente após a primeira dose. Seis pessoas soroconverteram usando medicamentos, sendo que três delas apresentaram a mutação M184I (FTC), mas nenhuma apresentou a mutação K65R (tenofovir). Foi detectada também alta incidência de outras doenças sexualmente transmissíveis em ambos os grupos.

Incidência de HIV		
Grupo	Infectados, n	Incidência/100 Pessoas/ano (IC 90%)
Imediato	3	1.3 (0.4-3.0)
Postergado	19	8.9 (6.0-12.7)

O estudo francês **IPERGAY** investigou o uso de **PrEP** sob demanda também entre homens que fazem sexo com homens sob alto risco (Molina JM, *et al.* CROI 2015. Abstract 23LB). Este estudo foi randomizado e com uso de placebo, onde 199 pessoas receberam tenofovir/FTC enquanto 201 receberam placebo. Os candidatos eram orientados a usarem dois comprimidos entre 2 a 24 horas antes do sexo e um comprimido 24 horas após sexo e um comprimido 48 h após a primeira dose. Houve uma redução de 86% na incidência de infecções pelo HIV no grupo que usou PrEP (IC 95%: 40% to 99%,  $P = .002$ ). Foram de fato duas infecções no grupo que usou o medicamento (incidência de 0.94/100 pessoas/ano), comparados a 14 infecções no grupo placebo (incidência 6.6/100 pessoas/ano). Não foi detectado tenofovir sérico nas duas últimas visitas que antecederam a soroconversão em nenhum indivíduo que se infectou pelo HIV. Quatro pessoas soroconverteram para o HCV. Interessantemente, a média de comprimidos ingeridos por mês entre os participantes foi de 16, funcionando a meu ver quase como um uso contínuo da medicação e não exatamente um uso de acordo com a “demanda”.

Um estudo avaliou o papel das **estatinas** na redução da progressão de placas coronarianas entre pacientes infectados pelo HIV (Lo J, *et al.* CROI 2015. Abstract 136). Este estudo de 12 meses de duração randomizou pacientes em uso estável de antirretrovirais com LDL <130 (ou seja, muito próximo ao normal) com pelo menos uma placa coronariana detectada para receberem atorvastatina inicialmente na dose de 20 mg e 40 mg a partir do terceiro mês (n=19) ou placebo (n=21). O grupo que recebeu estatina apresentou redução nas placas coronarianas, incluindo o volume das placas e a morfologia relacionada a alto risco. A estatina foi segura e bem tolerada neste grupo de pacientes. Um estudo avaliou a distribuição de **gordura corporal** entre **inibidores de protease e raltegravir** (McComsey G, *et al.* CROI 2015. Abstract 140). Foi um sub-estudo do ACTG 5257 que comparou raltegravir, atazanavir-r e darunavir-r todos com tenofovir/FTC. Nenhuma diferença foi encontrada na distribuição de gordura corporal entre os esquemas diferentes após 96 semanas de tratamento de indivíduos previamente virgens de tratamento. Foram cerca de 100 indivíduos em cada braço avaliados por *dexa scanning* e tomografia abdominal. Foram avaliadas gorduras em tronco, membros, gordura intra-abdominal e índice de massa magra. A gordura intra-abdominal aumentou ao longo do tempo, mas de forma proporcional entre os grupos, negando a hipótese que isto seria um apanágio do uso dos inibidores de protease. Pena não ter existido um grupo controle não tratado ou de pessoas HIV negativas.

Os estudos com antirretrovirais demonstram novamente os efeitos do **TAF**, uma pró-droga do tenofovir, confirmando na semana 144 a equivalência na eficácia do tratamento com o próprio tenofovir (Wohl DA, *et al.* CROI 2015. Abstract 113LB). O estudo usava a combinação de FTC, elvitegravir e cobicistate em ambos os braços, e os resultados não tem precedentes! 92% *versus* 90% de sucesso nos braços do TAF e tenofovir respectivamente com somente 4% de falha virológica em cada braço. Houve menor alteração de massa óssea e de função renal no braço do TAF, como já havia sido demonstrado anteriormente. Como costume repetir, resta avaliar a toxicidade do TAF em longo prazo, um análogo adenosínico com concentração altíssima dentro dos linfócitos.

Foram apresentados também dados de novo antirretroviral, o **inibidor de maturação BMS-955176** (Hwang C, *et al.* CROI 2015. Abstract 114LB). São ainda dados preliminares, mas já se tem a ideia de que a potência deste medicamento é de 1,4 log<sub>10</sub> no 11º dia de monoterapia.

# TENDÊNCIAS EM HIV/AIDS

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A revista *Tendências em HIV/AIDS* é uma publicação trimestral da Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. O intuito dessa publicação é apresentar artigos de revisão preparados por especialistas da área que expressem o conhecimento e a experiência desses pesquisadores. Os artigos são todos escritos por líderes de opinião nesse campo do conhecimento com o intuito de conhecer como caminha a ciência na área, principalmente no que possa refletir a prática do dia-a-dia do clínico. Muitas das estratégias e opiniões aqui apresentadas são inovadoras e modernas. Portanto, os conceitos apresentados podem estar à frente de consensos e da prática corriqueira atual. Dessa forma, pretende-se manter a missão deste periódico, que é a de disseminar a informação de alta qualidade e com potencial inovador. O seletivo corpo editorial da revista é também responsável pela escolha dos temas de interesse e pela indicação de especialistas que se dedicam ao desenvolvimento desses temas. A aprovação dos artigos está sujeita à avaliação por uma comissão de revisores que recebem o texto de forma anônima e decidem por sua publicação, sugerem modificações, requisitam esclarecimentos aos autores e efetuam recomendações ao Editor Chefe que por fim as encaminha aos autores.

Categorias:

O próprio autor deve indicar se o seu texto pertence à categoria:

- artigo de revisão
- artigo de atualização
- relato de caso

A *Tendências em HIV/AIDS* também publica resumos de teses sobre HIV/AIDS defendidas no trimestre anterior. Os resumos devem ser enviados para o mesmo endereço eletrônico e estão sujeitos à avaliação pelo Corpo Editorial. Os resumos podem ser submetidos no formato em que foram publicados na referida Dissertação ou Tese. Em uma seção denominada “Destaques”, a *Tendências em HIV/AIDS*, por meio de especialistas convidados, apresenta os temas de maior relevância abordados em congressos da área ou mesmo temas escolhidos pelo Corpo Editorial da Revista. Dessa forma, artigos que não pertençam às categorias a, b e c, acima citadas, não devem ser encaminhados à *Tendências em HIV/AIDS* sem que tenham sido solicitados formalmente pelo Corpo Editorial, por meio de convite oficial enviado via e-mail Artigos de revisão e atualização:

Devem ser apresentados de forma didática e conter: resumo, palavras-chave, abstract, Keywords, texto e referências bibliográficas. Tabelas e figuras também podem ser apresentadas, se necessário. Caso as figuras não sejam originais, o autor deverá providenciar a permissão para reprodução. Figuras não originais desacompanhadas de permissão de reprodução serão automaticamente excluídas do artigo, sem consulta prévia ao autor. O mesmo critério de originalidade se aplica às tabelas e quadros.

Relatos de Caso:

Deverão conter: resumo, palavras-chave, abstract, Keywords, introdução, descrição do caso, discussão.

**Destaques:** Nessa seção são aceitos apenas os trabalhos escritos por autores convidados pelo Corpo Editorial da *Tendências em HIV/AIDS*.

Normas para preparação dos artigos

Os artigos devem ser redigidos em língua portuguesa. É obrigatória a apresentação de um resumo em português e um em inglês. Os artigos devem ser digitados no MS Word, formato txt e encaminhados por e-mail, no endereço eletrônico: [giovana.lotici@unifesp.br](mailto:giovana.lotici@unifesp.br)

Em caso de aceite, o autor será comunicado e o artigo será publicado mediante apresentação de carta de autorização de publicação assinada pelos autores. Os autores devem certificar-se de que o manuscrito está de acordo com as “instruções aos autores”.

O protocolo estabelece que:

- Os conceitos emitidos nos artigos são de total responsabilidade dos autores;
- Os artigos devem ser inéditos, ou seja, não devem ter sido publicados anteriormente, nem devem ter sido disponibilizados na Internet, com exceção das teses, dissertações e dos trabalhos apresentados em congressos;
- Caso sugestões ou mudanças sejam sugeridas aos autores como condição para publicação na *Tendências em HIV/AIDS*, os autores devem responder se aceitam ou não essas sugestões dentro de um prazo de 48 horas. Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da *Tendências em HIV/AIDS*. Os artigos enviados passarão a ser propriedade da *Tendências em HIV/AIDS*.
- Uma vez aceite para publicação, o artigo torna-se propriedade *Tendências em HIV/AIDS* e somente a revista poderá autorizar a reprodução dos artigos nela contidos.
- A publicação do artigo, quando aceita, obedecerá à programação editorial.

Página de rosto

A página de rosto deve conter:

- o título do artigo, na língua portuguesa e em inglês;
- Categoria a que pertence o trabalho;
- nome completo dos autores e afiliação institucional;
- nome endereço, telefone e e-mail do autor responsável para correspondência.

Segunda página

- Resumo, sem exceder 200 palavras;
- Abstract: versão fidedigna do resumo;
- 3 a 6 palavras-chave extraídas do vocabulário DeCS - Descritores de Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br>);
- 3 a 6 keywords, baseadas no MeSH - Medical Subject Headings sss([http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2006/MB\\_cgi](http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2006/MB_cgi)). Caso não sejam encontrados descritores apropriados para cobrirem o assunto do trabalho, poderão ser indicados termos ou expressões de uso conhecido.

Referências Bibliográficas

As referências devem ser numeradas de forma consecutiva, de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto, utilizando-se numerais arábicos sobrescritos e sem parênteses ou colchetes. As referências devem seguir o estilo Vancouver, como exemplificado:

Revistas Científicas

Linnen J, Wages J, Jr., Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996;271(5248):505-8.

Livros

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills*. 2<sup>nd</sup> ed. Albany(NY): Delmar Publisher; 1996.

Capítulos de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1995. P. 465-78.

Anais de Congressos

Kimura J, Shibasaki H. Recent advances in clinical neurophysiology. *Proceedings of the 10<sup>th</sup> International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology*; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Dissertações e Teses

Kaplan SJ. *Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]*. St. Louis(MO): Washington Univ.; 1995.

Tabelas e Ilustrações

- todas as partes do artigo devem ser incluídas em um único arquivo, sendo que as tabelas e as ilustrações devem ser apresentadas ao final do corpo do texto, após as referências bibliográficas;
- as tabelas deverão ser numeradas seqüencialmente através de algarismos arábicos e identificadas na parte superior pelo termo “Tabela” seguido do número, dois pontos, espaço e seu título;
- as ilustrações deverão ser numeradas seqüencialmente por meio de algarismos arábicos e identificadas na parte inferior pelo termo “Figura” seguido do número, dois pontos, espaço e seu título;
- os títulos das tabelas devem ser suficientemente explicativos.

Conflito de Interesses

Conforme exigências do Comitê Internacional de Editores de Diários Médicos (ICMJE), grupo Vancouver e resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 os autores têm a responsabilidade de reconhecer e declarar conflitos de interesse financeiros e outros (comercial, pessoal, político, etc.) envolvidos no desenvolvimento do trabalho apresentado para publicação.

Reprodução

Somente a *Tendências em HIV/AIDS* poderá autorizar a reprodução dos artigos nelas contidos.

Estamos acessíveis a críticas e sugestões e poderemos ser contatados pelos endereços eletrônicos: [rsdiaz@usp.br](mailto:rsdiaz@usp.br) e [giovana.lotici@unifesp.br](mailto:giovana.lotici@unifesp.br)

Dúvidas e sugestões também podem ser resolvidas através da editora:

Atha Comunicação e Editora

A/C: Fernanda Colmatti/ Arthur T. Assis

Rua: Machado Bittencourt, 190, cj.410 - Vila Mariana - São Paulo - Capital - CEP 04044-000 - 1atha@uol.com.br

Este conteúdo é oferecido pela MSD como um serviço à comunidade médica. Os pontos de vista aqui expressos refletem a experiência e as opiniões dos autores. As informações relacionadas a produto(s) podem ser divergentes das existentes na Circular aos Médicos (bula). Antes de prescrever qualquer medicamento eventualmente citado, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos emitida pelo fabricante.

# IMAGINE O FUTURO ALÉM DO VÍRUS



**ISENTRESS<sup>®</sup>**  
(RALTEGRAVIR), MSD

**ISENTRESS<sup>®</sup> (raltegravir), MSD** é um inibidor da integrase, enzima responsável pela transferência do filamento de DNA viral do HIV, ativo contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). **INDICAÇÕES:** indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de infecção por HIV-1 em pacientes recebendo tratamento antirretroviral pela primeira vez e para aqueles que não responderam aos esquemas com pelo menos um fármaco de cada uma das seguintes classes: IP, ITRNs, ITRNIs. **CONTRAINDICAÇÕES:** pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente deste produto. A segurança e a eficácia de ISENTRESS ainda não foram estabelecidas em crianças com menos de 16 anos de idade. **PRECAUÇÕES/ADVERTÊNCIAS:** Síndrome de Reconstituição Imunológica: durante a fase inicial do tratamento, os pacientes que respondem ao tratamento antirretroviral podem desenvolver resposta inflamatória a infecções oportunistas indolentes ou residuais (como *Mycobacterium avium* complexo, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e tuberculose), que podem precisar de avaliação e tratamento adicionais. Interações Medicamentosas: deve-se ter cuidado ao se coadministrar ISENTRESS com fortes indutores da uridina difosfato glicuronosiltransferase (UGT1A1) (p. ex., rifampicina) em razão da redução de concentração plasmática do raltegravir. Gravidez: categoria de risco C. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.** Lactação: não se sabe se o raltegravir é secretado no leite humano. No entanto, o raltegravir é secretado no leite de ratas lactantes. Em ratas que receberam doses de 600 mg/kg/dia, as concentrações médias do fármaco no leite foram aproximadamente 3 vezes maiores do que no plasma materno. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com ISENTRESS. Além disso, recomenda-se que mães infectadas pelo HIV não amamentem seus bebês para evitar o risco de transmissão pós-natal do HIV. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** o raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP) e não inibe ( $Cl_{50} > 100 \mu\text{M}$ ) a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2D6 ou a CYP3A *in vitro*. Além disso, *in vitro*, o raltegravir não induziu a CYP3A4. Um estudo de interação medicamentosa com midazolam confirmou a baixa propensão do raltegravir para alterar a farmacocinética dos agentes metabolizados pela CYP3A4 *in vivo* pela demonstração da falta de efeito significativo do raltegravir sobre a farmacocinética do midazolam, um substrato sensível à CYP3A4. Da mesma maneira, o raltegravir não é um inibidor ( $Cl_{50} > 50 \mu\text{M}$ ) das UDP-glicuronosiltransferases (UGTs) testadas (UGT1A1, UGT2B7) e não inibe o transporte mediado pela P-glicoproteína. Com base nesses dados, não se espera que ISENTRESS afete a farmacocinética dos medicamentos substratos dessas enzimas ou da P-glicoproteína (por exemplo, inibidores da protease, ITRNIs, metadona, analgésicos opioides, vastatinas, antifúngicos azóis, inibidores da bomba de próton, contraceptivos orais e agentes) para o tratamento da disfunção erétil). Com base nos estudos *in vivo* e *in vitro*, o raltegravir é eliminado principalmente pelo metabolismo via glicuronidação mediada pela UGT1A1. A coadministração de ISENTRESS com medicamentos que são potentes indutores da UGT1A1, como a rifampicina (indutor de várias enzimas metabolizantes de fármacos), reduz as concentrações plasmáticas de ISENTRESS. Deve-se ter cuidado ao se coadministrar ISENTRESS com a rifampicina ou outros fortes indutores da UGT1A1. O impacto de outros potentes indutores de enzimas metabolizadoras de fármacos, como fenitoina e fenobarbital, sobre a UGT1A1 é desconhecido. Outros indutores menos potentes (p. ex., efavirenz, nevirapina, rifabutina, glicocorticoides, erva-de-são-joaão, pioglitazona) podem ser utilizados com a dose recomendada de ISENTRESS. A coadministração de ISENTRESS com medicamentos conhecidos por serem potentes inibidores da UGT1A1 (p. ex., atazanavir) aumenta os níveis plasmáticos de ISENTRESS. No entanto, o aumento é discreto e o tratamento combinado com esses inibidores foi bem tolerado nos estudos clínicos, de forma que nenhum ajuste de dose é necessário. **Efeito do Raltegravir sobre a Farmacocinética de Outros Agentes:** nos estudos de interação medicamentosa, o raltegravir não apresentou efeitos clinicamente significativos sobre a farmacocinética de: lamivudina, tenofovir e midazolam. Em um estudo de interação medicamentosa de doses múltiplas, a AUC e as concentrações de vale do tenofovir quando coadministrado com o raltegravir foram de 90% e 87% dos valores obtidos com a monoterapia com o tenofovir. Em outro estudo de interação medicamentosa, a AUC do midazolam coadministrado foi 92% do valor obtido com o midazolam isoladamente. Em um estudo de fase II, a farmacocinética da lamivudina foi semelhante em pacientes que receberam combinações com raltegravir versus com efavirenz. **Efeito de Outros Agentes sobre a Farmacocinética do Raltegravir:** nos estudos de interação medicamentosa, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir e tipranavir/ritonavir não apresentaram efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do raltegravir. A rifampicina, forte indutora das enzimas metabolizadoras de medicamentos, causou redução dos níveis de vale do raltegravir. **REAÇÕES ADVERSAS: Foram relatados eventos adversos com ISENTRESS que podem afetar sua capacidade de dirigir ou operar máquinas. As respostas individuais a ISENTRESS podem variar.** As experiências adversas mais frequentemente relatadas de intensidade moderada a grave e relacionados ao medicamento que ocorreram em  $\geq 2\%$  dos pacientes tratados com ISENTRESS + OBT foram: diarreia (3,7%); náuseas (2,2%) e cefaleia (2,4%). Os eventos adversos de intensidade moderada a grave e relacionados ao medicamento que ocorreram em menos de 2% dos pacientes já tratados (n= 507) e que haviam recebido ISENTRESS + OBT são listados a seguir, por classe de órgão sistêmico (comuns  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), incomuns  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). **Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático:** incomuns: anemia, anemia macrocítica, neutropenia. **Distúrbios Cardíacos:** incomuns: infarto do miocárdio, palpitações, extrasístoles ventriculares. **Distúrbios do Oído e Labirinto:** incomuns: vertigem. **Distúrbios Oculares:** incomuns: distúrbio visual. **Distúrbios Gastrointestinais:** comuns: dor abdominal; incomuns: vômitos, distensão abdominal, dor abdominal alta, constipação, dor gastrointestinal, desconforto abdominal, dispepsia, flatulência, gastrite, glossite, doença de refluxo gastroesofágico. **Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração:** comuns: astenia, fadiga; incomuns: piroxia, desconforto torácico, calafrios, sensação de calor, irritabilidade. **Distúrbios Hepatobiliares:** incomuns: hepatite, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia. **Distúrbios do Sistema Imunológico:** incomuns: hipersensibilidade ao medicamento, hipersensibilidade. **Infeções e Infestações:** incomuns: celulite, Herpes simplex. **Investigação:** incomuns: redução de peso, aumento de peso. **Distúrbios Metabólicos e Nutricionais:** incomuns: diabetes melito, distúrbio de distribuição da gordura corporal, obesidade central, dislipidemia, emaciação facial, hiperlactacidemia, hiperlipidemia, hipertriglicidemia, aumento do apetite, lipomatose. **Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:** incomuns: artralgia, mialgia, dor nas extremidades, lombalgia, espasmos musculares, dor musculoesquelética, mioosite, atrofia muscular. **Distúrbios do Sistema Nervoso:** comuns: tontura; incomuns: neuropatia periférica, alodinia, neuropatia, parestesia, polineuropatia, sonolência, cefaleia tensional. **Distúrbios Psiquiátricos:** incomuns: depressão, insônia, sonhos anormais, ansiedade. **Distúrbios Renais e Urinários:** incomuns: nefropatia tóxica, síndrome nefrótica, noctúria, polaciúria, insuficiência renal, insuficiência renal crônica, comprometimento renal, necrose tubular renal. **Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama:** incomuns: disfunção erétil, ginecomastia. **Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:** incomuns: epistaxe. **Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** incomuns: lipodistrofia adquirida, erupção cutânea, hiperidrose, dermatite acneiforme, eritema, atrofia gordurosa, lipoatrofia, sudorese noturna, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, xerodermia, prurigo. **Eventos Graves Relacionados ao Medicamento:** nos estudos clínicos P005, P018 e P019, foram relatados os seguintes eventos adversos graves relacionados ao medicamento: hipersensibilidade, anemia, neutropenia, infarto do miocárdio, gastrite, hepatite, hipersensibilidade ao medicamento, nefropatia tóxica e insuficiência renal, Herpes simplex, superdosagem acidental, insuficiência renal crônica e necrose tubular renal. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** para o tratamento de pacientes com infecção por HIV-1, a posologia de ISENTRESS é de 400 mg administrados por via oral, duas vezes ao dia, com ou sem alimentos. ISENTRESS deve ser administrado em combinação com outros agentes antirretrovirais. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO. REGISTRO MS: 1.0029.0173.**

**Nota:** antes de prescrever ISENTRESS, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto. **A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO**

Dentre as informações citadas em bula, ressaltamos que este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto, assim como a interação medicamentosa com rifampicina ou outros fortes indutores da UGT1A1. ISENTRESS é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

