

Tendências em **HIV•AIDS**

Volume 1 - Número 1 - 2006

EDITORIAL

Caro leitor

É com enorme prazer que inauguramos a revista Tendências em HIV e AIDS. O intuito dessa publicação é apresentar artigos 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. Espero que tenhamos a oportunidade de conhecer como caminha a ciência na área, principalmente no que possa refletir a prática do dia-a-dia do clínico. O seletor corpo editorial da revista será também responsável pela escolha dos temas de interesse e pela indicação dos especialistas que se dedicam ao desenvolvimento desses temas. Nosso objetivo é ter uma publicação trimestral, e desejamos em cada edição contar com quatro artigos, além de resumos de teses sobre HIV/AIDS defendidas no trimestre anterior e resumos de congressos. Para os resumos, esta edição de lançamento selecionou alguns temas do CROI de 2006, realizado em Denver, Colorado.

Neste primeiro número, Janini revisa aspectos muito atuais e relevantes da diversidade genética do HIV. Um deles poderá ter enorme importância prática no futuro. Trata-se da atividade da enzima humana denominada APOBEC3G, que induz o HIV a um processo conhecido como hipermutação, a maciça substituição de guanina (G) por adenina (A) no seu genoma. A hipermutação leva à produção de vírus invariáveis, porque o excesso de A no seu genoma proporciona uma quantidade enorme de códons de terminação. Além disso, a APOBEC3G possibilita a degradação do HIV em seu estágio pré-integrativo no citoplasma celular. Ocorre que essa enzima é inibida pela proteína vif do HIV; especula-se que um anti-retroviral direcionado contra o vif fortaleceria a imunidade inata, que é o tipo de imunidade exercido pela APOBEC3G, favorecendo assim uma eliminação mais efetiva desse vírus.

Nesta mesma edição, Senise e Castelo discutem de forma especialmente interessante aspectos relacionados à intervenção com anti-retrovirais para prevenção da transmissão vertical do HIV. São mostradas evidências em gestantes contra a monoterapia com a zidovudina em qualquer situação, ou mesmo contra esquemas com duas drogas. É também sugerido no artigo o momento ideal para o início do tratamento nessas gestantes e as estratégias para suspensão da medicação no puerpério.

No artigo de Abrão, Tenore e Castelo é abordado um tema de impacto crescente na prática clínica do infectologista: a co-infecção pelo vírus da hepatite B e HIV. Aqui são abordados detalhes sobre o estado da arte da fisiopatogenia, diagnóstico e tratamento, com ênfase especial em novas drogas e novas estratégias de tratamento.

Tem sido um grande problema no tratamento anti-retroviral no mundo a percepção de que a exposição prolongada a uma quantidade grande de drogas apresenta custo exagerado no que se relaciona a efeitos colaterais e recursos despendidos. Assim, o artigo de revisão de Falci, Bay e Sprinz avalia estratégia inovadora que explora a possibilidade de simplificação da terapêutica anti-retroviral. Tal esquema utiliza inibidores de protease com o incremento proporcionado pelo ritonavir após um período de indução inicial a partir de esquemas que também contêm dois inibidores de transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos.

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.

Por fim, devido ao aspecto dinâmico da aquisição de conhecimento sobre HIV e AIDS e à necessidade constante de atualização e de revisão de conceitos, a sua visão crítica, caro leitor, será também muito importante. Assim sendo, gostaríamos de nos manter acessíveis a críticas e sugestões e poderemos ser contatados pelo endereço eletrônico rsdiaz@pesquisa.epm.br. As suas contribuições também poderão ser publicadas em nossa revista na forma de carta ao editor.

Ricardo Sobhie Diaz

Tendências em HIV•AIDS

Volume 1 - Número 1 - 2006

Editor chefe

Ricardo Sobhie Diaz – *Universidade Federal de São Paulo*

Corpo editorial

Adauto Castelo Filho – *Universidade Federal de São Paulo*

André Lomar – *Hospital Israelita Albert Einstein*

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

Artur Timerman – *Hospital Heliópolis*

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

Celso Ramos – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

David Salomão Lewi – *Universidade Federal de São Paulo*

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

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

Esper George Kallas – *Universidade Federal de São Paulo*

Estevão Portella – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

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*

Márcia Rachid – *Hospital Gafréenguinle*

Marcos Vitória – *Organização Mundial de Saúde*

Marinella Della Negra – *Hospital Emílio Ribas*

Paulo Feijó – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

Reinaldo Salomão – *Universidade Federal de São Paulo*

Ricardo Pio Marins – *Organização Panamericana de Saúde*

Unaí Tupinambás – *Universidade Federal de Minas Gerais*

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

ÍNDICE

A DIVERSIDADE GENÉTICA DOS VÍRUS DE GENOMA RNA COM ÊNFASE NO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)	4
<i>Genetic Diversity of RNA Viruses with Emphasis on the Human Immunodeficiency Virus (HIV)</i> Luiz Mario Janini	
INFECÇÃO PELO HIV E GESTAÇÃO	12
<i>HIV infection in pregnancy</i> Jorge Senise, Adauto Castelo Filho	
CUIDADOS COM PACIENTES PORTADORES DA CO-INFECÇÃO HEPATITE B CRÔNICA E HIV	17
<i>Care of Patients with Chronic Hepatitis B and HIV Co-infection</i> Paulo Abrão, Simone de Barros Tenore, Adauto Castelo Filho	
SIMPLIFICAÇÃO DO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL COM A UTILIZAÇÃO DE INIBIDOR DE PROTEASE REFORÇADO COM BAIXAS DOSES DE RITONAVIR COMO MONOTERAPIA DE MANUTENÇÃO EM INDIVÍDUOS HIV POSITIVOS COM SUPRESSÃO VIRAL	24
<i>Antiretroviral treatment simplification utilizing ritonavir boosted protease inhibitor monotherapy as maintenance in HIV individuals with viral suppression</i> Diego Falci, Mônica Bay, Eduardo Sprinz	
DESTAQUES: 13TH CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 2006	28
RESUMO DE TESES	30



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

A DIVERSIDADE GENÉTICA DOS VÍRUS DE GENOMA RNA COM ÊNFASE NO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

GENETIC DIVERSITY OF RNA VIRUSES WITH EMPHASIS ON THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

Luiz Mario Janini

Pesquisador Associado, Departamento de Medicina da Disciplina de Infectologia - Laboratório de Retrovirologia, Escola Paulista de Medicina / UNIFESP

Professor Adjunto do Departamento de Micro/Imuno/Parasitologia EPM/UNIFESP

RESUMO

As populações de vírus de genoma RNA, como o HIV, estão sujeitas a altas taxas de mutações. O grande número de partículas que estas populações podem atingir, associado ao curto tempo de geração dos vírus e as altas taxas de incorporação de erros geram uma estrutura populacional viral correspondente a uma distribuição de mutantes. Esta distribuição populacional viral é conhecida como “quasispecies”. Numa população “quasispecies” ocorre a contínua geração de mutantes sendo portanto os genomas virais de uma população distintos porém relacionados. Esta diversidade viral oferece ao vírus vantagens adaptativas como o rápido escape de pressões representadas pelo sistema imune e drogas. Porém manter taxas de erro tão altas acarreta na geração de uma porção significativa de mutantes defectivos, por isso, as populações “quasispecies” se tornam vulneráveis a oscilações do seu tamanho populacional onde redução drásticas destas populações colocam em risco a sua sobrevivência. A perda da viabilidade das populações de vírus RNA é conhecida como “error catastrophe”. A recombinação dos genomas virais além de importante fonte de variação genética permite as populações quasispecies um convívio melhor com seus altos índices de erro. Além de conviver com as altas taxas de erro as populações do HIV devem ser capazes de combater mecanismos celulares de restrição viral capazes de levar o HIV a um processo de mutagênese letal representado pela hipermutação de seus genomas.

Descritores: vírus RNA, HIV, quasispecies, mutação, diversidade genética

ABSTRACT

RNA viruses populations, as HIV, replicate under high mutation rates. Due to large population numbers, short generation times and high levels of error incorporation, RNA viruses populations adopt a populational structure corresponding to a mutant swarm. This mutant distribution is termed quasispecies. In a quasispecies the continuous mutant generation results in a population composed by distinct but closely related virus particles. The viral diversity confer to the quasispecies a ready response to selective pressures represented by the immune system and anti-viral drugs. However, the presence of such mutation rates impose a burden to the viral population resulting from the elevated number of produced defective genomes. Because of this, quasispecies are vulnerable to genetic bottlenecks through which better adapted genomes can get lost and the entire population heads towards extinction, in a process called error catastrophe. Recombination, an important source of genetic diversity also keeps quasispecies away from mutational crash by rescuing damaged genomes. Besides coupling with high mutation rates, HIV populations need to counteract host strategies capable to drive the virus into a process known as lethal mutagenesis due to the hypermutation of viral genomas.

Keywords: RNA viruses, HIV, quasispecies, mutation, genetic diversity

Diversidade nas Populações de Vírus de Genoma RNA

O estudo dos mecanismos de geração e manutenção da diversidade nos permite um melhor entendimento sobre a estrutura genética das populações ao longo do tempo e um conseqüente entendimento do curso evolutivo destas populações. Os mecanismos geradores de diversidade oferecem a variação genética sobre a qual agem os processos seletivos, a deriva gênica, e eventos de recombinação. A manutenção de taxas de mutação específicas para organismos pode ser

encarado como o resultado também de um processo evolutivo. A evolução dos vírus RNA sofre a influência de três fatores. O primeiro fator é o fato de que os vírus RNA como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), possuem as taxas de mutação mais elevadas na natureza, na ordem de 10^{-3} a 10^{-5} por nucleotídeo por ciclo de replicação^(1, 2), o que significa dizer que pode existir a incorporação de um nucleotídeo errado a cada mil ou cem mil bases copiadas. Os outros dois fatores são representados pelos fatos de que os vírus RNA possuem um tempo de geração curto e de que são capazes de consti-

tuírem populações virais de tamanho muito grande. Estes três fatores quando combinados, contribuem para que exista um passo evolutivo acelerado em populações de vírus RNA. As altas taxas de incorporação de erros inerentes à replicação dos vírus RNA se deve à ausência de atividades revisoras das enzimas RNA polimerase e transcriptase reversa viral. Embora a maioria das mutações produzidas durante o ciclo replicativo viral possuam um efeito negativo na capacidade adaptativa do vírus, mutantes que contenham mutações vantajosas se replicam mais eficientemente que os genomas contendo mutações deletérias criando um equilíbrio seletivo. Um equilíbrio como este, advindo da contínua geração de mutantes replicando sob forças seletivas positivas e negativas que agem no conjunto das unidades replicativas como um todo, leva à geração de uma população viral, composta de por um número alto de genomas únicos porém relacionados. Esta população embora dinâmica é altamente organizada^(3,4). Esta estrutura populacional viral pode ser considerada um exemplo real da organização molecular denominada de “quasispecies” usada para representar a evolução, durante o estabelecimento da vida no planeta, de moléculas auto-replicativas sujeitas a erros durante a sua própria replicação^(5,6).

Restrições Genéticas nas Populações Virais

Além dos mecanismos internos como a contínua introdução de mutações, as populações de vírus RNA podem ser influenciadas por processos de dinâmica populacional como deriva gênica e de redução drástica do seu tamanho populacional conhecida como “population bottlenecks”. Processos como estes podem determinar a constituição genética da distribuição de mutantes em populações virais. Em situações de redução do tamanho populacional os efeitos da deriva gênica se tornam mais evidentes⁽⁹⁾. Os “population bottlenecks” são eventos aleatórios capazes de reduzir o tamanho da população efetiva a ponto de que apenas alguns representantes da população original são capazes de formar a nova população resultante. Portanto, “population bottlenecks” reduzem a diversidade genética de uma população. Quando apenas alguns mutantes são selecionados ao acaso a partir de uma população “quasispecies” original, para estabelecerem uma população derivada, é muito provável que estes mutantes possuam mutações deletérias, com menor valor adaptativo, em relação aos mutantes melhores adaptados presentes na população original. Estas mutações serão refletidas em muitas das unidades replicativas presentes na nova população, acelerando o acúmulo destas mutações nas seqüências consenso da “quasispecies” derivada. Muller predisse que populações assexuadas de pequeno tamanho, acumulariam mutações deletérias de forma irreversível⁽⁷⁾. A hipótese da catraca de Muller sugere que genomas viáveis tipo selvagem podem ser eliminados da população simplesmente devido a flutuações no tamanho das populações ou deriva gênica. Este processo é particularmente evidente quando a taxa mutacional é alta como no caso de vírus de genoma RNA. Se for arbitrariamente assumido que o genoma mais adaptado é justamente aquele que não apresenta mutações, a sua eliminação resulta em perda irreversível da capacidade adaptativa da população viral contribuindo para sua eventual extinção. Desde a formulação da hipótese da catraca de Muller, vários estudos analisando o efeito das mutações deletérias, durante eventos de transmissão de patógenos através de “population bottlenecks”, foram realizados⁽⁸⁻¹⁰⁾. O estudo experimental da catraca de Muller e suas conseqüências, tem na maioria das vezes envolvido populações de vírus RNA. Experimentos clássicos sobre a catraca são aqueles que analisam a taxa aumentada de fixação de mutações durante os “population bottlenecks” onde vírus de uma população clonal são transferidos seriadamente de placa a placa de crescimento viral. Após uma repetição de eventos de “population bottlenecks”, é observada uma

diminuição da capacidade adaptativa da população viral. Esta perda adaptativa já foi observada em várias populações de vírus distintos como; o bacteriófago f6⁽¹¹⁾, vírus da estomatite vesicular (VSV)⁽¹²⁻¹⁴⁾, vírus da febre aftosa (FMDV)⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, vírus da imunodeficiência humana (HIV)⁽¹⁸⁾, e o bacteriófago MS2. Nos casos dos vírus da febre aftosa e do HIV este procedimento foi capaz de causar a extinção completa da população viral estudada⁽¹⁶⁾. Na natureza, os “population bottlenecks” ocorrem frequentemente durante a transmissão de muitos vírus e podem facilmente constituir um problema para a sobrevivência das populações virais. Entretanto, embora a extinção de populações virais decorrente de “population bottlenecks” já tenham sido documentadas⁽¹⁹⁾, as populações virais não se tornam facilmente extintas mesmo com a alta freqüência de “population bottlenecks” observada na natureza. Assim, é legítimo pensar que populações virais desenvolveram mecanismos para compensar os efeitos negativos dos “population bottlenecks”. No caso do vírus da imunodeficiência humana, as novas infecções são caracterizadas por conter uma diversidade de seqüências virais menor do que aquela observada nas infecções originais. Esta observação sugere que apenas algumas variantes virais presentes na população original são capazes de estabelecer a nova infecção no indivíduo recentemente infectado, indicando que o HIV é transmitido através de um pequeno número de partículas⁽²⁰⁻²²⁾.

Como dito anteriormente, as populações do HIV são populações tipo “quasispecies”, formadas por vírus altamente relacionados mas que podem possuir diferentes características antigênicas ou biológicas, como tropismo diferencial por determinados tipos celulares. As pressões seletivas, atuam na população como um todo, selecionando rapidamente os vírus melhores adaptados para um dado momento seletivo. Assim, a possibilidade de escape às pressões e sobrevivência das populações virais está intimamente relacionada ao tamanho do conjunto de variantes genéticas que ela apresenta. Existe uma correlação entre a diminuição das populações “quasispecies” e a perda de sua capacidade de sobrevivência, justamente pela redução drástica da sua diversidade genética^(1,18,23-25). Portanto, o HIV também deve ter desenvolvido mecanismos genéticos para amenizar os efeitos dos “population bottlenecks” durante os eventos de transmissão. Nosso grupo vem investigando atualmente alguns mecanismos que podem estar diretamente implicados na recuperação de diversidade genética viral perdida durante os eventos de transmissão, sendo um deles um aumento no número de mutações fixadas logo após o estabelecimento inicial da infecção viral em um grupo de células alvo.

Perda da Viabilidade das Populações Virais

A diversidade observada nas populações do HIV decorrem das limitações intrínsecas de fidelidade durante a replicação viral exacerbada pelo curto tempo de geração e eliminação dos vírus em um indivíduo infectado⁽²⁶⁾. As mutações presentes nos genomas virais constituem o próprio potencial genético que pode proporcionar ao vírus, o escape imune viral, mudanças de tropismo viral tanto célula como espécie específico, além de dificultarem o desenho de estratégias de intervenção viral como uso de medidas terapêuticas e elaboração de vacinas^(1,27). Embora, o processo mutacional viral intenso propicie vantagens seletivas e permita ao vírus sua própria sobrevivência, a habilidade do HIV em se adaptar às pressões seletivas impostas pelo meio possui um custo alto. O favorecimento do erro durante a replicação do vírus impõe ao HIV uma carga mutacional importante que resulta na contínua geração de partículas defectivas. As taxas mutacionais encontradas nos retrovírus e em outros vírus de genoma RNA aproximam-se do limite máximo compatível com a produção de uma progênie viral viável e infecciosa⁽²⁸⁾. A violação deste limite de viabilidade resulta no repentino e irreversível colap-

so da estrutura populacional viral decorrente de um acúmulo intolerável de mutações deletérias⁽²⁹⁾. Esta perda do potencial replicativo da população viral levando a sua extinção é conhecido como “error catastrophe”⁽³⁰⁾. As populações de vírus RNA como a do HIV replicam muito perto do “error catastrophe” o que as torna suscetíveis à extinção caso ocorra pequenos aumentos na taxa de incorporação de erros. Certos protocolos experimentais almejam introduzir um aumento da incorporação de erros nas populações de vírus RNA na tentativa de levá-las à extinção, este conjunto de estratégias é conhecido com mutagênese letal⁽³¹⁾. Numa constante disputa molecular onde estruturas antigênicas virais são reconhecidas e eliminadas pelo sistema imune do hospedeiro, a manutenção de taxas mutacionais elevadas, permite às populações virais uma capacidade de sobrevivência. Se as populações virais de genoma RNA apresentassem taxas mutacionais mais reduzidas, a população tenderia para a uniformidade genética, assim, o escape às pressões seletivas seria ou total (onde todos os representantes da população escapariam) ou nulo (nenhum representante escaparia) o que colocaria esta população facilmente em risco de extinção. A manutenção de taxas evolutivas altas é também um aspecto adaptativo e produto de um processo de seleção natural. Embora sofrendo o contínuo acúmulo de mutações deletérias, as altas taxas mutacionais observadas em populações de vírus RNA são imprescindíveis para as suas sobrevivências.

Variabilidade Genética dos Retrovírus

A diversidade genética e conseqüente variação fenotípica são duas características intrínsecas das populações de retrovírus. Este aspecto fundamental da biologia dos retrovírus pode ser notada desde 1913 quando Rous e Murphy demonstraram que aves infectadas com isolados de vírus do Sarcoma de Rous (RSV) passados serialmente em cultura de células geralmente desenvolviam tumores de diferentes tipos daqueles desenvolvidos pelo vírus parental⁽³²⁾. A variação fenotípica dos retrovírus foi também documentada precocemente por Howard Temin através de estudos pioneiros que observou diferenças hereditárias na morfologia das células infectadas com diferentes isolados de RSV⁽³³⁾. A medida que novas espécies de retrovírus foram isoladas e caracterizadas, ficou claro que isolados distintos de uma mesma espécie de retrovírus diferiam no seu potencial tumorigênico e citopático, assim como no seu tropismo celular e na sensibilidade ao tratamento com drogas anti-virais⁽³³⁾. Devido à sua instabilidade fenotípica, os retrovírus foram primeiramente classificados em conjunto com outros vírus de genoma RNA⁽³⁴⁾. Análises de seqüências de DNA feitas posteriormente confirmaram que os retrovírus eram sujeitos à uma importante variabilidade genética. Isto foi e vem sendo extensivamente documentado em relação ao HIV-1⁽³⁵⁻³⁸⁾. Estimativas do número médio de diferenças de nucleotídeos a partir de comparação par a par entre isolados do HIV obtidos de pacientes variam de 15 a 25% na região do envelope do genoma viral⁽³⁹⁻⁴²⁾. Análises detalhadas de clones virais obtidos de pacientes, demonstraram que diversas variantes virais co-existem simultaneamente em pacientes infectados e que a frequência de genótipos virais distintos flutuam durante o curso natural das infecções pelo HIV e em resposta à introdução de novas pressões seletivas como o uso de drogas anti-retrovirais^(37, 43-45). Estes achados contribuiriam para o entendimento de que os retrovírus assim como os vírus RNA se organizam em uma complexa mistura de mutantes virais relacionados porém geneticamente distintos como já referido anteriormente. Esta mistura ou distribuição genética é justamente o que foi denominado de “quasispecies”^(34, 46-48). A epidemia do HIV é também representada pela presença de variantes virais as quais estão classificadas em linhagens genéticas distintas. O HIV está dividido em HIV-1 e HIV-2. O HIV-2 é um vírus cuja maioria das suas infecções está

circunscrita pelo continente Africano e possuem geralmente um melhor prognóstico clínico representado por cargas virais menores e uma maior preservação do sistema imune. A diversidade global do HIV-1 é representada pelo fato do HIV-1 estar classificado em três grupos genéticos; M, N, e O. O grupo M, que contém os principais vírus responsáveis pelo desenvolvimento e disseminação da epidemia no mundo, está subdividido em nove linhagens genéticas. Essas linhagens genéticas, também referidas como subtipos, são representadas pelas letras do alfabeto inglês. Além dos subtipos A-D, F-H, J, e K, ainda circulam na epidemia 29 formas recombinantes (CRFs). As formas recombinantes circulantes são genomas virais recombinantes capazes de se estabelecerem em uma população de indivíduos infectados possuindo portanto um “status” epidêmico e podendo desta forma influenciar a disseminação e evolução da epidemia⁽⁴⁹⁾.

A diversidade genética das populações do HIV é um resultado direto da incorporação de erros durante a replicação viral. O HIV como todos os retrovírus possuem um ciclo replicativo que envolve a geração de uma molécula de fita dupla de DNA genômico viral a partir de fita simples de RNA genômico viral. A informação genética viral apresenta-se sob a forma de duas moléculas de RNA genômico presentes no interior das partículas virais infecciosas. Após a adsorção viral e entrada da sub-partícula do HIV nas células alvo, inicia-se o processo de replicação da informação genética viral. Durante este processo, realizado pela enzima viral transcriptase reversa presente na partícula, a informação genética viral é convertida de uma molécula de fita simples de RNA para uma molécula de fita dupla de DNA viral. É formado então um complexo pré-integrativo contendo proteínas e enzimas virais e a informação genética viral em formato de DNA de fita dupla. O genoma viral é então integrado ao genoma celular pela ação da enzima integrase viral e passa a fazer parte do DNA genômico celular. As proteínas virais assim como os novos genomas RNA virais que constituirão a progênie viral, serão produzidos pela RNA polimerase II celular na presença de fatores de transcrição virais e celulares. As mutações nos genomas do HIV podem surgir como o resultado de 3 etapas distintas de polimerização dos ácidos nucléicos virais sujeitas à incorporação de erros e ocorridas durante o ciclo replicativo retroviral. Estas etapas de polimerização podem ser resumidas em: 1) síntese de primeira fita de DNA viral dirigida pelo molde de RNA genômico viral e catalizada pela enzima viral transcriptase reversa. 2) síntese da segunda fita de DNA viral dirigida pelo molde recém sintetizado de DNA viral e catalizada pela enzima viral transcriptase reversa. 3) síntese do RNA viral a partir do DNA viral de fita dupla integrado ao genoma celular catalizada pela RNA polimerase II celular.

Estudos sobre a fidelidade da enzima transcriptase reversa, responsável pela a replicação viral, demonstraram que durante a síntese de molécula de DNA complementar, a transcriptase reversa é muito menos acurada do que as DNA polimerases regulares das células⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. Enquanto a transcriptase viral pode incorporar 1 nucleotídeo errado a cada 10.000 ou 100.000 nucleotídeos incorporados, as DNA polimerases celulares erram em torno de 1 vez a cada 1 bilhão de nucleotídeos incorporados. Muito desta diferença em fidelidade decorre do fato de que a transcriptase reversa não possui associada a sua estrutura, uma atividade revisora exonucleotídica 3'→5'^(54,55). A atividade revisora das polimerases significa a parada na síntese do DNA nascente após a incorporação errada de nucleotídeo, retorno da enzima ao ponto de erro e conseqüente eliminação do nucleotídeo incorporado erradamente. A disparidade entre a taxa de incorporação de erros da enzima viral transcriptase reversa e das DNA polimerases celulares envolvidas no processo de replicação regular do DNA genômico celular, sugerem que mutações surgidas durante o processo de cópia do provírus DNA integrado, são muito raras e pouco contribuem na geração de diversidade de uma população viral em

processo de replicação ativa⁽⁵⁶⁾. Esta noção advém do fato de que em ensaios de ciclo replicativo único, a grande maioria das mutações observadas durante a cultura de células, são o resultado da ação da enzima transcriptase reversa viral⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Pouco se sabe sobre a influência da enzima RNA polimerase II celular na taxa de mutação dos retrovírus. Experimentos feitos com RNA polimerases isoladas de procaríotos e plantas sugeriram que a transcrição dos RNAs é um processo também sujeito a erros^(60, 61). Entretanto, a fidelidade da síntese de RNA pode ser modulada por inúmeros componentes presentes tanto no processo como na maquinaria celular da transcrição⁽⁶²⁻⁶⁷⁾. Análises feitas sobre as mutações geradas durante a replicação de vetores retrovirais sugeriram também que limitações de fidelidade da RNA polimerase II celular contribuem para a variação genética retroviral^(57, 58). Entretanto, o quanto da falta de fidelidade da enzima RNA polimerase contribui na geração de diversidade viral ainda está para ser esclarecido. Ensaios de ciclo de infecção único onde apenas as etapas de transcrição reversa e integração do genoma viral possam ocorrer podem trazer uma boa idéia da real contribuição das RNA polimerases sobre a variação viral.

Além das taxas intrínsecas de incorporação de erros da transcriptase reversa e RNA polimerase que participam do ciclo replicativo do HIV, outros elementos e condições podem favorecer a geração de diversidade nas populações retrovirais. Variações nas concentrações de deoxirribonucleotídeos intracelulares^(68, 69) e a conseqüente incorporação errada de bases^(70, 71) podem contribuir para a geração de diversidade durante a síntese do DNA viral. A concentração intracelular de deoxirribonucleotídeos varia em diferentes estágios do ciclo celular e pode ser influenciada por diferentes momentos de ativação celular. Células em repouso tendem a possuir uma concentração baixa de deoxirribonucleotídeos ou uma concentração residual resultante dos eventos anteriores de divisão celular. Esta concentração residual além de estar abaixo do KM da enzima viral transcriptase reversa, é uma concentração desequilibrada, onde existem excessos relativos de um ou outro deoxirribonucleotídeo o que favorece a incorporação de erros pela enzima transcriptase viral caso a síntese do DNA viral ocorra num ambiente assim. A transcriptase reversa não possui, como já dito anteriormente, um mecanismo de correção de erros incorporados o que resulta na manutenção, no genoma viral recém sintetizado, dos erros incorporados. A maneira em que a transcrição reversa viral ocorre também facilita a manutenção de erros incorporados já que a fita molde genômica original é degradada pela ação da porção RNase H da enzima viral transcriptase reversa. Desta forma, à medida que a primeira fita de DNA viral é sintetizada o molde original é degradado não permitindo ação de qualquer mecanismo por reparo celular. Com este mecanismo, todos os erros incorporados são portanto mantidos. Este mecanismo impede a ação de programas celulares de reparo que atuam a após a síntese do DNA de fita dupla. Com a progressão da célula ao longo do ciclo celular, ocorre um aumento e equilíbrio nas concentrações intracelulares de deoxirribonucleotídeos em preparação para síntese do DNA celular antes que ocorra a divisão mitótica. Este aumento e equilíbrio da concentração dos deoxirribonucleotídeos oferece ao HIV um ambiente bioquimicamente mais favorável para ocorra a transcrição reversa dos seus genomas. Assim existem momentos da vida celular mais favoráveis ou não ao processo de transcrição reversa viral, sendo que nos menos favoráveis existe um risco maior de que o processo de transcrição reversa viral não se complete ou que ocorra um acúmulo de mutações além do limite de tolerabilidade para a produção de partículas virais infecciosas. Outro elemento que pode influenciar na geração de diversidade viral é o decaimento espontâneo do RNA ou DNA viral que como resultado produz bases aberrantes que podem influenciar tanto a transcrição como a transcrição reversa dos genomas virais⁽⁷²⁾. A transcriptase reversa pode levar a

incorporação de deoxirribonucleotídeos danificados durante a síntese do DNA viral *in vitro*⁽⁷³⁻⁷⁸⁾ e conseqüentemente inserir deoxirribonucleotídeos errados por formarem pareamento de bases com estes deoxirribonucleotídeos danificados presentes nos moldes tanto de RNA ou DNA⁽⁷⁵⁾. Estes dados favoreceram a noção de que exposição das células alvo do HIV à exposição de deoxirribonucleotídeos danificados ou alterados química ou radioativamente, pode aumentar a taxa viral de incorporação de erros levando a população do HIV a uma situação de "error catastrophe" e conseqüente extinção⁽⁵²⁾. A modificação de bases nucleotídicas presentes no RNA e DNA viral por enzimas celulares é também uma fonte potencial de variação das seqüências virais. Estudos realizados tanto em vírus de genoma RNA como em retrovírus, sugerem que enzimas celulares podem produzir um fenômeno conhecido por hipermutação dos genomas virais. A hipermutação é justamente a incorporação excessiva de um tipo específico de substituição de bases verificada ao longo dos genomas virais⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. As hipermutações geralmente obedecem regras moleculares como substituições de base específicas, genomas alvo e contexto de seqüência preferenciais. A hipermutação com o padrão A→G observada em retrovírus aviários decorre da ação editora de uma RNA deaminase que tem como alvo ácidos nucleicos de fita dupla⁽⁸⁰⁻⁸⁴⁾. Mais recentemente, uma outra enzima celular, conhecida como APOBEC3G tem sido implicada na geração de hipermutação do tipo G→A nos genomas do HIV-1⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾. Assim, como observado também em outros vírus de genoma RNA,^(79, 89-93) enzimas celulares podem influenciar as propriedades biológicas dos genomas retrovirais por alterar diretamente as seqüências codantes virais. Embora a hipermutação do HIV ocorra em níveis diferentes nos genomas, a hipermutação quando expressiva, pode levar à perda do conteúdo informacional dos genomas virais inviabilizando totalmente suas seqüências codantes. Por outro lado, quando a hipermutação é limitada ela pode contribuir para um aumento funcional da diversidade viral facilitando o escape às pressões seletivas. A hipermutação de G para A pôde de fato influenciar a evolução dos genomas do HIV. As células que constituem o alvo primário das infecções pelo HIV apresentam em fases determinadas dos seus ciclos celulares, um desequilíbrio temporário das suas concentrações de deoxirribonucleotídeos que favoreceria as substituições de Gs para As no genoma viral. Os genomas do HIV apresentam um alto conteúdo AT em contraste total com o alto conteúdo GC presente nos genomas celulares. A hipermutação resultante deste desequilíbrio de deoxirribonucleotídeos pode ter agido, ao longo dos anos de convívio do vírus com os seus hospedeiros, como uma força evolutiva provocando um aumento do conteúdo AT nos genomas virais.

Um estudo preciso das taxas de mutação operando em retrovírus envolve o desenho de protocolos experimentais que reduzam a capacidade replicativa do vírus a um número definido e desejável de ciclos replicativos. Sem controle de quantos ciclos de replicação viral ocorreram em nosso experimento, não podemos inferir muita coisa a respeito das taxas mutacionais virais. Estudos seminais realizados usando-se os vírus da Leucemia Murínica (MLV) e do Sarcoma de Rous (RSV) tiveram como alvo viral um tipo específico de células alvo e de condições de cultura de células que limitaram o vírus a um ciclo único de replicação viral. Estes estudos receberam um ímpeto ainda maior com o emprego de vetores retrovirais os quais são geneticamente restritos a apenas um ciclo replicativo^(57, 58, 80, 81, 94-102). A maioria destes estudos usam genes alvo não essenciais (*neo*, *gfp*, *LacZ*, or *tk*) para calcularem as taxas mutacionais. Os resultados de experimentos baseados em vetores virais indicaram que as taxas mutacionais retrovirais variam de 5×10^{-5} a 9×10^{-5} (possuindo uma média de 5×10^{-5}) mutações por nucleotídeo incorporado por ciclo replicativo. Como o HIV possui um genoma de 10.000 bases os cálculos anteriores sugerem que

exista aproximadamente de 0.1–1 mutação por genoma por ciclo replicativo.

A maioria das mutações são substituições de base pontuais; transições e transversões. As transições por envolverem a substituição de uma base purínica por outra ou de uma base pirimidínica por outra são mais frequentes do que as transversões que representam uma troca de uma purina por uma pirimidina ou vice-versa. A substituições pontuais de bases ocorrem com uma média de incorporação de 3×10^{-5} por nucleotídeo por ciclo de replicação. Esta taxa de substituição pontual de bases é similar à aquela observada no retroelemento TY-1 descrito em leveduras⁽⁹⁵⁾. Mutações ocasionando mudanças na fase de leitura dos genes ou rearranjos genéticos simples são mais raras e ocorrem com uma média de 5×10^{-6} por nucleotídeo por ciclo de replicação⁽⁵¹⁾. A taxa de mutação calculada para o HIV-1 corresponde a 5×10^{-5} mutações por nucleotídeo por ciclo replicativo. Esta taxa de mutação é comparável com as taxas de mutação observadas para outros retrovírus e é um milhão de vezes maior do que as taxas de mutação observadas em células eucariotas^(2, 51, 103-105).

Recombinação Retroviral

Vetores virais também foram usados na determinação da taxa de recombinação entre dois genomas de RNA co-empacotados no interior de partículas infecciosas retrovirais. Para que ocorra um evento de recombinação entre dois genomas virais é preciso que uma célula alvo seja duplamente infectada por duas partículas distintas do HIV. Após a expressão das proteínas virais e síntese do genoma viral RNA que formará a progênie viral, uma mesma partícula pode abrigar duas fitas genômicas distintas, cada uma originária de uma das partículas virais que infectaram duplamente a célula alvo original. Quando esta nova partícula contendo dois genomas distintos infectar uma nova célula alvo, eventos de recombinação poderão ocorrer durante a síntese do DNA de fita dupla complementar ao genoma viral RNA. A recombinação ocorrerá quando a enzima transcriptase reversa copiando um dos genomas virais realiza uma parada durante a síntese e como resultado desta parada o complexo enzima e DNA nascente perde afinidade temporária pelo molde de RNA genômico viral. Assim o complexo enzima e DNA nascente pode se desassociar do molde original e se parear, caso haja homologia suficiente entre as seqüências, na outra fita molde genômica presente na partícula viral. Desta forma, através da recombinação, genomas virais mosaicos, contendo trechos de informação genética de um e do outro genoma viral presente na partícula, é formado. Quando a recombinação envolve a presença de dois genomas parentais iguais ela é dita homóloga, quando envolver dois genomas virais distintos ela é dita heteróloga. A recombinação homóloga ocorre no genoma do HIV-1 numa taxa de 2 a 3 eventos de recombinação, ou também referido como eventos cruzamento de genomas, por ciclo replicativo viral ocorrendo em cultivo de fibroblastos⁽¹⁰⁶⁻¹¹³⁾. Quando o HIV replica em suas células alvos naturais, notadamente os linfócitos T e os monócitos/macrófagos, podem ocorrer de 10 a 30 eventos de recombinação por genoma completo por ciclo de replicação viral⁽¹¹⁴⁾. Eventos de recombinação podem ocorrer como resultado das etapas do processo de transcrição reversa. Existem duas transferências obrigatórias de cadeia nascente durante a síntese de molécula de DNA de fita duplas durante a transcrição reversa dos genomas virais. Esta transferência obrigatória pode resultar em eventos de recombinação caso existam mais de um genoma viral distinto co-empacotado na partícula viral^(106, 112, 115). Análises feitas em esplenócitos de pacientes infectados pelo HIV-1 revelaram que é comum encontrarmos *in vivo* células abrigando 3 ou mais provírus geneticamente distintos⁽¹¹⁶⁾. Estas células multipamente infectadas fornecem uma plataforma para que eventos de recombinação entre isolados do HIV-1 possam ocorrer

com bastante freqüência. A recombinação retroviral é também uma forma de resgate de genomas virais defectivos, como já demonstrado *in vitro*^(117, 118), e contribui para a manutenção da viabilidade das populações virais e de outros retroelementos que possuam taxas de mutação elevada. O acúmulo irreversível de mutações deletérias em uma população replicante de vírus sujeitas à altas taxas de mutação pode levar esta população à extinção por um mecanismo chamado de Catraca de Muller (descrito acima). A Catraca prediz que populações virais apresentando altas taxas de mutação e submetidas à pressões seletivas intensas tendem a acumular aleatoriamente mutações que podem contribuir para a diminuição da capacidade adaptativa destas populações. A recombinação por formar genomas híbridos viáveis a partir de genomas parentais defectivos atua justamente contra o fluxo da Catraca reabilitando um genoma viral a partir de dois genomas defectivos. O HIV-1 é por volta de 10 vezes mais sujeito a episódios de recombinação que muitos outros retrovírus incluindo os Vírus da Necrose Esplênica (SNV), da Leucemia Murínica (MLV) e da Leucemia Humana de Células T do Tipo 1 (HTLV-1)^(107, 110-112, 114). A estratégia conhecida como Mutagênese Letal (descrita acima) deve teoricamente ser mais eficiente em retrovírus com taxas de recombinação mais baixas justamente por suas capacidades diminuídas de promover reparos nos seus genomas através da recombinação. A recombinação é claramente um mecanismo que contribui para a geração de diversidade nas populações do HIV. Esta diversidade, como descrito acima, propicia às populações virais uma melhor capacidade adaptativa e garante a sobrevivência das populações virais. Como algumas das consequências resultantes da diversidade populacional do HIV estão a emergência variantes virais capazes de escapar às pressões imunes e às pressões impostas pelo tratamento anti-retroviral⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾. A recombinação é um processo muito eficiente de geração de diversidade já que através dela se dá a reunião em um mesmo genoma viral de trechos de informação genética com histórias evolutivas distintas. Estes trechos de informação genética derivados de processos evolutivos distintos são produtos de processos seletivos distintos, assim o genoma recombinante resulta da união de mais de uma história seletiva o que contribui para sua capacidade de adaptação. Decorrente da formação de genomas híbridos através de recombinação, novas variantes virais podem surgir tanto em um indivíduo infectado como na epidemia global do HIV, as quais possam possuir propriedades biológicas não conhecidas ou previstas. Estes novos genomas híbridos podem influenciar tanto a história natural das infecções como a evolução da epidemia global. De fato, a partir do advento do estudo sistemático do genoma completo do HIV-1 a partir da década de 1990, ficou claro que isolados recombinantes do HIV-1 possuem um papel muito importante no avanço da epidemia global do HIV-1. Atualmente, 25% das novas infecções virais se dão por vírus recombinantes e existem áreas geográficas no mundo onde a epidemia do HIV-1 é dominada por isolados virais recombinantes⁽⁴⁹⁾. Na epidemia global do HIV-1 existem formas recombinantes únicas, ou seja, aquelas que apresentam uma estrutura de mosaico única descrita em apenas 1 paciente. Existem também as formas recombinantes circulantes que são justamente aquelas formas recombinantes virais capazes de se manterem e expandirem em uma população de indivíduos e que possuem portanto um caráter epidêmico. Estas formas recombinantes são conhecidas como Formas Recombinantes Circulantes (do inglês CRFs). Existem já descritas na epidemia do HIV-1 global 29 CRFs.

Reveses da Variação Genética

A mesma estratégia replicativa que favorece a incorporação de erros dando ao HIV uma alta plasticidade adaptativa também impõe uma carga genética a nível populacional devido a contínua geração de genomas defectivos. Estudo preco-

ces feitos em isolados de provírus retrovirais obtidos de células infectadas revelaram que uma proporção significativa dos genomas virais continha deleções, rearranjos ou outros defeitos genéticos⁽¹²²⁻¹²⁶⁾. No HIV-1, a frequência de provírus defectivos em diversos compartimentos teciduais pode variar de 10% a 70% dependendo da região do genoma analisado^(127, 128) (Li et al., 1991; Sanchez et al., 1997). Experimentos usando vetores retrovirais revelaram que durante a replicação viral surgem muito freqüentemente deleções, inserções, duplicações, e mutações que acarretam mudanças de fase de leitura codificadora^(80, 81, 96, 100-102). Mutações deletérias pontuais também são observadas em alta frequência no HIV-1⁽⁹⁶⁾ e em outros retrovírus. É muito evidente que mutações espontâneas são uma causa significativa da presença de partículas virais defectivas nas populações de retrovírus. Esta observação pode ser comprovada por experimentos usando drogas mutagênicas ou que alterem a oferta de deoxirribonucleotídeos os quais são capazes de levar a população viral a uma situação de "error catastrophe" e conseqüente extinção. Agentes capazes de alterar as concentrações intracelulares de deoxirribonucleotídeos como a hidroxí-uréia, aumentam a freqüência de incorporação de erros em vetores baseados em SNV, MLV, e HIV-1 reduzindo drasticamente suas capacidades replicativas^(68, 129, 130). Análogos de nucleosídeos capazes de provocarem a terminação precoce de síntese de cadeia de DNA também são capazes de perturbar as concentrações de nucleotídeos e provocar uma elevação na freqüência de mutações em retrovírus propagados em cultivo celular^(99, 129-132). Todas estas observações sugerem que os retrovírus replicam muito perto do limite das suas viabilidades e pequenos aumentos nas taxas de mutações causam quedas drásticas da viabilidade viral^(30, 46).

Os retrovírus assim como os vírus de genoma RNA mantêm taxas mutacionais muito próximas do limite tolerável de viabilidade. Estudos mais recentes sobre fatores celulares que restringem a infecção pelo HIV sugeriram que alguns fatores do hospedeiro poderiam levar o vírus a uma situação de "error catastrophe"⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾. Já havia sido estabelecido que a proteína viral Vif possuía um papel fundamental durante a replicação do HIV em linfócitos T CD4+ primários e em algumas linhagens de células T imortalizadas⁽¹³³⁻¹³⁵⁾. A infectividade diminuída de partículas virais do HIV contendo o gene *vif* defectivo decorre do fato de que no ciclo de replicação seguinte, a enzima celular denominada apolipoproteína B 3G (APOBEC3G) que possui atividades de edição decorrente do seu papel como uma deaminase, será empacotada

nas partículas virais recém formadas⁽¹³⁶⁾. Esta enzima é um membro da uma super família de citidinas deaminases celulares que inclui a citidina deaminase ativação induzida (AID), adenosinas deaminases com ação sobre moléculas de RNA (ADARs) e outros membros da família das APOBECs⁽¹³⁷⁾. A presença da proteína APOBEC3G em células produtoras de vírus resulta em sua incorporação nas partículas recém formadas e na conseqüente deaminação das citidinas em uridinas presentes nas fitas negativas dos transcritos reversos virais. Estas mutações são refletidas em substituições de guanosinas para adenosinas na fita de polaridade positiva do DNA viral⁽¹³⁸⁻¹⁴¹⁾.

Através deste mecanismo, a frequência de substituições de guanosinas para adeninas pode ultrapassar 10% do total de guanosinas, sendo este processo mutacional referido como hipermutação (descrito acima). A hipermutação pode potencialmente inativar os genes virais e seus produtos, inviabilizando a informação genética viral^(140, 142, 143). A proterina Vif impede a destruição mutacional do HIV ao ligar-se a APOBEC3G e recrutar uma ligase de ubiquitinação o que resulta na degradação da APOBEC3G em proteassomos, não sendo esta última incorporada às partículas recém sintetizadas⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁷⁾. Em resumo, as APOBECs inibem a replicação do HIV através de modificações diretas dos genomas virais e a proteína viral Vif combate este assalto mutacional ao impedir que as APOBECs sejam incorporadas nas partículas virais. A ação das APOBECs pode ser descrita como a ação de uma enzima celular que pode levar o HIV a uma situação de "error catastrophe" e sua decorrente extinção. Além das APOBECs, outros elementos celulares devem também ser capazes de interferir nos processos mutacionais virais, como a simples variação nas concentrações intracelulares relativas de deoxirribonucleotídeos a qual também pode contribuir na geração de genomas virais hipermutados.

Nota: Este artigo foi escrito fortemente baseado nas seguintes publicações:

Adaptation, co-evolution, and human susceptibility to HIV-1 infection por Amalio Telenti, publicado no periódico *Infection, Genetics, and Evolution* volume 5 páginas 327-334

Quasispecies dynamics and RNA virus extinction por Esteban Domingo, Cristina Escarmis, Ester Lázaro, Susanna C. Manrubia publicado no periódico *Virus Research* volume 107 páginas 129-139

Lethal mutagenesis of HIV por Robert A. Smith, Lawrence A. Loeb, Bradley D. Preston publicado no periódico *Virus Research* volume 107 páginas 215-228.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Domingo, E. and J.J. Holland, RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu Rev Microbiol*, 1997. 51: p. 151-78.
- Drake, J.W., Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. 90(9): p. 4171-5.
- Domingo, E., et al., Quasispecies and RNA Virus Evolution: Principles and Consequences. 2001, Austin: Landes Bioscience.
- Domingo, E., et al., Nucleotide sequence heterogeneity of an RNA phage population. *Cell*, 1978. 13(4): p. 735-44.
- Eigen, M. and C.K. Biebricher, Sequence space and quasispecies distribution. *RNA Genetics*, ed. E. Domingo, P. Ahlquist, and J.J. Holland. Vol. vol. 3. 1988, Boca Raton: CRC Press. pp. 211-245.
- Schuster, P. and P.F. Stadler, Nature and evolution of early replicons. *Origin and Evolution of Viruses*, ed. E. Domingo, R.G. Webster, and J.J. Holland. 1999., San Diego: Academic Press. pp. 1-24.
- Muller, H.J., The Relation of Recombination to Mutational Advance. *Mutat Res*, 1964. 106: p. 2-9.
- Kondrashov, A.S., Sex and deleterious mutation. *Nature*, 1994. 369(6476): p. 99-100.
- Kondrashov, A.S., Muller's ratchet under epistatic selection. *Genetics*, 1994. 136(4): p. 1469-73.
- Wagner, G.P. and W. Gabriel, Quantitative variation in finite parthenogenetic populations: what stops Muller's ratchet in the absence of recombination? *Evolution*, 1990. 44: p. 715-731.
- Chao, L., Fitness of RNA virus decreased by Muller's ratchet. *Nature*, 1990. 348(6300): p. 454-5.
- Clarke, D.K., et al., Genetic bottlenecks and population passages cause profound fitness differences in RNA viruses. *J Virol*, 1993. 67(1): p. 222-8.
- Duarte, E., et al., Rapid fitness losses in mammalian RNA virus clones due to Muller's ratchet. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992. 89(13): p. 6015-9.
- Novella, I.S. and B.E. Ebendick-Corpus, Molecular basis of fitness loss and fitness recovery in vesicular stomatitis virus. *J Mol Biol*, 2004. 342(5): p. 1423-30.
- Escarmis, C., et al., Genetic lesions associated with Muller's ratchet in an RNA virus. *J Mol Biol*, 1996. 264(2): p. 255-67.
- Escarmis, C., et al., Resistance to extinction of low fitness virus subjected to plaque-to-plaque transfers: diversification by mutation clustering. *J Mol Biol*, 2002. 315(4): p. 647-61.

17. Lazaro, E., et al., Resistance of virus to extinction on bottleneck passages: study of a decaying and fluctuating pattern of fitness loss. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(19): p. 10830-5.
18. Yuste, E., et al., Drastic fitness loss in human immunodeficiency virus type 1 upon serial bottleneck events. *J Virol*, 1999. 73(4): p. 2745-51.
19. Wittke, V., et al., Extinction and rapid emergence of strains of dengue 3 virus during an interepidemic period. *Virology*, 2002. 301(1): p. 148-56.
20. Nowak, M.A., et al., Antigenic diversity thresholds and the development of AIDS. *Science*, 1991. 254(5034): p. 963-9.
21. Nowak, M.A. and R.M. May, Mathematical biology of HIV infections: antigenic variation and diversity threshold. *Math Biosci*, 1991. 106(1): p. 1-21.
22. Pang, S., et al., Rapid generation of sequence variation during primary HIV-1 infection. *Aids*, 1992. 6(5): p. 453-60.
23. Domingo, E., L. Menendez-Arias, and J.J. Holland, RNA virus fitness. *Rev Med Virol*, 1997. 7(2): p. 87-96.
24. Yuste, E., et al., Few mutations in the 5' leader region mediate fitness recovery of debilitated human immunodeficiency type 1 viruses. *J Virol*, 2005. 79(9): p. 5421-7.
25. Yuste, E., C. Lopez-Galindez, and E. Domingo, Unusual distribution of mutations associated with serial bottleneck passages of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol*, 2000. 74(20): p. 9546-52.
26. Coffin, J.M., HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*, 1995. 267(5197): p. 483-9.
27. Rambaut, A., et al., The causes and consequences of HIV evolution. *Nat Rev Genet*, 2004. 5(1): p. 52-61.
28. Holland, J.J., et al., Mutation frequencies at defined single codon sites in vesicular stomatitis virus and poliovirus can be increased only slightly by chemical mutagenesis. *J Virol*, 1990. 64(8): p. 3960-2.
29. Eigen, M., Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwissenschaften*, 1971. 58(10): p. 465-523.
30. Eigen, M., Error catastrophe and antiviral strategy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99(21): p. 13374-6.
31. Loeb, L.A., et al., Lethal mutagenesis of HIV with mutagenic nucleoside analogs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(4): p. 1492-7.
32. Rous, P. and J.B. Murphy, Variations in a chicken sarcoma caused by a filterable agent. *J. Exp. Med.*, 1913. 17: p. 219-231.
33. Vogt, P.K., Historical introduction to the general properties of retroviruses. *Retroviruses*, ed. Coffin, S.H. J.M. Hughes, and H.E. Varmus. 1997, Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
34. Temin, H.M., Is HIV unique or merely different? *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1989. 2(1): p. 1-9.
35. Coffin, J.M., Genetic variation in AIDS viruses. *Cell*, 1986. 46(1): p. 1-4.
36. Desai, S.M., et al., Molecular cloning and primary nucleotide sequence analysis of a distinct human immunodeficiency virus isolate reveal significant divergence in its genomic sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986. 83(21): p. 8380-4.
37. Goodenow, M., et al., HIV-1 isolates are rapidly evolving quasispecies: evidence for viral mixtures and preferred nucleotide substitutions. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1989. 2(4): p. 344-52.
38. Hahn, B.H., et al., Genetic variation in HTLV-III/LAV over time in patients with AIDS or at risk for AIDS. *Science*, 1986. 232(4757): p. 1548-53.
39. Buonaguro, L., et al., Heteroduplex mobility assay and phylogenetic analysis of V3 region sequences of human immunodeficiency virus type 1 isolates from Gulu, northern Uganda. The Italian-Ugandan Cooperation AIDS Program. *J Virol*, 1995. 69(12): p. 7971-81.
40. Learn, G.H., Jr., et al., Maintaining the integrity of human immunodeficiency virus sequence databases. *J Virol*, 1996. 70(8): p. 5720-30.
41. Murphy, E., et al., Diversity of V3 region sequences of human immunodeficiency viruses type 1 from the central African Republic. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1993. 9(10): p. 997-1006.
42. Wang, N., T. Zhu, and D.D. Ho, Sequence diversity of V1 and V2 domains of gp120 from human immunodeficiency virus type 1: lack of correlation with viral phenotype. *J Virol*, 1995. 69(4): p. 2708-15.
43. Liu, S.L., et al., Selection for human immunodeficiency virus type 1 recombinants in a patient with rapid progression to AIDS. *J Virol*, 2002. 76(21): p. 10674-84.
44. Meyerhans, A., et al., Temporal fluctuations in HIV quasispecies in vivo are not reflected by sequential HIV isolations. *Cell*, 1989. 58(5): p. 901-10.
45. Shankarappa, R., et al., Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol*, 1999. 73(12): p. 10489-502.
46. Domingo, E., Quasispecies and the development of new antiviral strategies. *Prog Drug Res*, 2003. 60: p. 133-58.
47. Domingo, E., et al., The quasispecies (extremely heterogeneous) nature of viral RNA genome populations: biological relevance—a review. *Gene*, 1985. 40(1): p. 1-8.
48. Eigen, M., Viral quasispecies. *Sci Am*, 1993. 269(1): p. 42-9.
49. Thomson, M.M., L. Perez-Alvarez, and R. Najera, Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy. *Lancet Infect Dis*, 2002. 2(8): p. 461-71.
50. Menendez-Arias, L., Molecular basis of fidelity of DNA synthesis and nucleotide specificity of retroviral reverse transcriptases. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 2002. 71: p. 91-147.
51. Preston, B.D. and J.P. Dougherty, Mechanisms of retroviral mutation. *Trends Microbiol*, 1996. 4(1): p. 16-21.
52. Preston, B.D., B.J. Poesch, and L.A. Loeb, Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. *Science*, 1988. 242(4882): p. 1168-71.
53. Svarovskaia, E.S., et al., Retroviral mutation rates and reverse transcriptase fidelity. *Front Biosci*, 2003. 8: p. d117-34.
54. Battula, N. and L.A. Loeb, On the fidelity of DNA replication. Lack of exodeoxyribonuclease activity and error-correcting function in avian myeloblastosis virus DNA polymerase. *J Biol Chem*, 1976. 251(4): p. 982-6.
55. Roberts, J.D., K. Bebenek, and T.A. Kunkel, The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. *Science*, 1988. 242(4882): p. 1171-3.
56. Gojbori, T. and S. Yokoyama, Rates of evolution of the retroviral oncogene of Moloney murine sarcoma virus and of its cellular homologues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985. 82(12): p. 4198-201.
57. Kim, T., et al., Retroviral mutation rates and A-to-G hypermutations during different stages of retroviral replication. *J Virol*, 1996. 70(11): p. 7594-602.
58. O'Neil, P.K., et al., Mutational analysis of HIV-1 long terminal repeats to explore the relative contribution of reverse transcriptase and RNA polymerase II to viral mutagenesis. *J Biol Chem*, 2002. 277(41): p. 38053-61.
59. Zhang, J., Host RNA polymerase II makes minimal contributions to retroviral frame-shift mutations. *J Gen Virol*, 2004. 85(Pt 8): p. 2389-95.
60. Blank, A., et al., An RNA polymerase mutant with reduced accuracy of chain elongation. *Biochemistry*, 1986. 25(20): p. 5920-8.
61. Libby, R.T. and J.A. Gallant, The role of RNA polymerase in transcriptional fidelity. *Mol Microbiol*, 1991. 5(5): p. 999-1004.
62. Erie, D.A., et al., Multiple RNA polymerase conformations and GreA: control of the fidelity of transcription. *Science*, 1993. 262(5135): p. 867-73.
63. Jeon, C. and K. Agarwal, Fidelity of RNA polymerase II transcription controlled by elongation factor TFIIIS. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. 93(24): p. 13677-82.
64. Koyama, H., et al., Transcription elongation factor S-II maintains transcriptional fidelity and confers oxidative stress resistance. *Genes Cells*, 2003. 8(10): p. 779-88.
65. Lange, U. and W. Hausner, Transcriptional fidelity and proofreading in Archaea and implications for the mechanism of TFS-induced RNA cleavage. *Mol Microbiol*, 2004. 52(4): p. 1133-43.
66. Shaw, R.J., N.D. Bonawitz, and D. Reines, Use of an in vivo reporter assay to test for transcriptional and translational fidelity in yeast. *J Biol Chem*, 2002. 277(27): p. 24420-6.
67. Thomas, M.J., A.A. Platas, and D.K. Hawley, Transcriptional fidelity and proofreading by RNA polymerase II. *Cell*, 1998. 93(4): p. 627-37.
68. Julius, J.G. and V.K. Pathak, Deoxyribonucleoside triphosphate pool imbalances in vivo are associated with an increased retroviral mutation rate. *J Virol*, 1998. 72(10): p. 7941-9.
69. Vartanian, J.P., et al., G→A hypermutation of the human immunodeficiency virus type 1 genome: evidence for dCTP pool imbalance during reverse transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(8): p. 3092-6.
70. Chen, R., H. Wang, and L.M. Mansky, Roles of uracil-DNA glycosylase and dUTPase in virus replication. *J Gen Virol*, 2002. 83(Pt 10): p. 2339-45.
71. Lerner, D.L., et al., Increased mutation frequency of feline immunodeficiency virus lacking functional deoxyuridine-triphosphatase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995. 92(16): p. 7480-4.
72. Lindahl, T., Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature*, 1993. 362(6422): p. 709-15.
73. Bebenek, K., J.C. Boyer, and T.A. Kunkel, The base substitution fidelity of HIV-1 reverse transcriptase on DNA and RNA templates probed with 8-oxo-deoxyguanosine triphosphate. *Mutat Res*, 1999. 429(2): p. 149-58.
74. Feig, D.I., L.C. Sowers, and L.A. Loeb, Reverse chemical mutagenesis: identification of the mutagenic lesions resulting from reactive oxygen species-mediated damage to DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(14): p. 6609-13.
75. Furge, L.L. and F.P. Guengerich, Analysis of nucleotide insertion and extension at 8-oxo-7,8-dihydroguanine by replicative T7 polymerase exo- and human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase using steady-state and pre-steady-state kinetics. *Biochemistry*, 1997. 36(21): p. 6475-87.
76. Hizi, A., et al., Mutagenesis by human immunodeficiency virus reverse transcriptase: incorporation of O6-methyldeoxyguanosine triphosphate. *Mutat Res*, 1997. 374(1): p. 41-50.
77. Kamath-Loeb, A.S., et al., Incorporation of the guanosine triphosphate analogs 8-oxo-dGTP and 8-NH2-dGTP by reverse transcriptases and mammalian DNA polymerases. *J Biol Chem*, 1997. 272(9): p. 5892-8.
78. Preston, B.D., B. Singer, and L.A. Loeb, Mutagenic potential of O4-methylthymine in vivo determined by an enzymatic approach to site-specific mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986. 83(22): p. 8501-5.
79. Cattaneo, R., et al., Biased hypermutation and other genetic changes in defective measles viruses in human brain infections. *Cell*, 1988. 55(2): p. 255-65.
80. Pathak, V.K. and H.M. Temin, Broad spectrum of in vivo forward mutations, hypermutations, and mutational hotspots in a retroviral shuttle vector after a single replication cycle: substitutions, frameshifts, and hypermutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990. 87(16): p. 6019-23.
81. Pathak, V.K. and H.M. Temin, Broad spectrum of in vivo forward mutations, hypermutations, and mutational hotspots in a retroviral shuttle vector after a single replication cycle: deletions and deletions with insertions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990. 87(16): p. 6024-8.
82. Bass, B.L., RNA editing and hypermutation by adenosine deamination. *Trends Biochem Sci*, 1997. 22(5): p. 157-62.
83. Felder, M.P., et al., Functional and biological properties of an avian variant long terminal repeat containing multiple A to G conversions in the U3 sequence. *J Virol*, 1994. 68(8): p. 4759-67.
84. Hajjar, A.M. and M.L. Linal, Modification of retroviral RNA by double-stranded RNA adenosine deaminase. *J Virol*, 1995. 69(9): p. 5878-82.
85. Bhagwat, A.S., DNA-cytosine deaminases: from antibody maturation to antiviral defense. *DNA Repair (Amst)*, 2004. 3(1): p. 85-9.
86. Goff, S.P., Death by deamination: a novel host restriction system for HIV-1. *Cell*, 2003. 114(3): p. 281-3.
87. KewalRamani, V.N. and J.M. Coffin, Virology. Weapons of mutational destruction. *Science*, 2003. 301(5635): p. 923-5.
88. Vartanian, J.P., P. Sommer, and S. Wain-Hobson, Death and the retrovirus. *Trends Mol Med*, 2003. 9(10): p. 409-13.
89. Macnaughton, T.B., et al., Hepatitis delta virus RNA encoding the large delta antigen cannot sustain replication due to rapid accumulation of mutations associated with RNA editing. *J Virol*, 2003. 77(22): p. 12048-56.
90. Murphy, D.G., K. Dimock, and C.Y. Kang, Numerous transitions in human parainfluenza virus 3 RNA recovered from persistently infected cells. *Virology*, 1991. 181(2): p. 760-3.
91. O'Hara, P.J., et al., Vesicular stomatitis virus defective interfering particles can contain extensive genomic sequence rearrangements and base substitutions. *Cell*, 1984. 36(4): p. 915-24.

92. Polson, A.G., B.L. Bass, and J.L. Casey, RNA editing of hepatitis delta virus antigenome by dsRNA-adenosine deaminase. *Nature*, 1996. 380(6573): p. 454-6.
93. Rueda, P., B. Garcia-Barreno, and J.A. Melero, Loss of conserved cysteine residues in the attachment (G) glycoprotein of two human respiratory syncytial virus escape mutants that contain multiple A-G substitutions (hypermutations). *Virology*, 1994. 198(2): p. 653-62.
94. Dougherty, J.P. and H.M. Temin, Determination of the rate of base-pair substitution and insertion mutations in retrovirus replication. *J Virol*, 1988. 62(8): p. 2817-22.
95. Gabriel, A., et al., Replication infidelity during a single cycle of Ty1 retrotransposition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. 93(15): p. 7767-71.
96. Gao, F., et al., Unselected mutations in the human immunodeficiency virus type 1 genome are mostly nonsynonymous and often deleterious. *J Virol*, 2004. 78(5): p. 2426-33.
97. Halvas, E.K., E.S. Svarovskaia, and V.K. Pathak, Role of murine leukemia virus reverse transcriptase deoxyribonucleoside triphosphate-binding site in retroviral replication and in vivo fidelity. *J Virol*, 2000. 74(22): p. 10349-58.
98. Halvas, E.K., E.S. Svarovskaia, and V.K. Pathak, Development of an in vivo assay to identify structural determinants in murine leukemia virus reverse transcriptase important for fidelity. *J Virol*, 2000. 74(1): p. 312-9.
99. Julias, J.G., et al., The antiretrovirus drug 3'-azido-3'-deoxythymidine increases the retrovirus mutation rate. *J Virol*, 1997. 71(6): p. 4254-63.
100. Mansky, L.M., In vivo analysis of human T-cell leukemia virus type 1 reverse transcription accuracy. *J Virol*, 2000. 74(20): p. 9525-31.
101. Mansky, L.M. and H.M. Temin, Lower mutation rate of bovine leukemia virus relative to that of spleen necrosis virus. *J Virol*, 1994. 68(1): p. 494-9.
102. Mansky, L.M. and H.M. Temin, Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. *J Virol*, 1995. 69(8): p. 5087-94.
103. Drake, J.W., The distribution of rates of spontaneous mutation over viruses, prokaryotes, and eukaryotes. *Ann N Y Acad Sci*, 1999. 870: p. 100-7.
104. Drake, J.W., et al., Rates of spontaneous mutation. *Genetics*, 1998. 148(4): p. 1667-86.
105. Drake, J.W. and J.J. Holland, Mutation rates among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(24): p. 13910-3.
106. Hu, W.S., et al., Homologous recombination occurs in a distinct retroviral subpopulation and exhibits high negative interference. *J Virol*, 1997. 71(8): p. 6028-36.
107. Jetz, A.E., et al., High rate of recombination throughout the human immunodeficiency virus type 1 genome. *J Virol*, 2000. 74(3): p. 1234-40.
108. Negroni, M. and H. Buc, Mechanisms of retroviral recombination. *Annu Rev Genet*, 2001. 35: p. 275-302.
109. Negroni, M. and H. Buc, Retroviral recombination: what drives the switch? *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001. 2(2): p. 151-5.
110. Onafuwa, A., et al., Human immunodeficiency virus type 1 genetic recombination is more frequent than that of Moloney murine leukemia virus despite similar template switching rates. *J Virol*, 2003. 77(8): p. 4577-87.
111. Rhodes, T., H. Wargo, and W.S. Hu, High rates of human immunodeficiency virus type 1 recombination: near-random segregation of markers one kilobase apart in one round of viral replication. *J Virol*, 2003. 77(20): p. 11193-200.
112. Yu, H., et al., The nature of human immunodeficiency virus type 1 strand transfers. *J Biol Chem*, 1998. 273(43): p. 28384-91.
113. Zhuang, J., et al., Human immunodeficiency virus type 1 recombination: rate, fidelity, and putative hot spots. *J Virol*, 2002. 76(22): p. 11273-82.
114. Levy, D.N., et al., Dynamics of HIV-1 recombination in its natural target cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(12): p. 4204-9.
115. Zhang, J. and H.M. Temin, Rate and mechanism of nonhomologous recombination during a single cycle of retroviral replication. *Science*, 1993. 259(5092): p. 234-8.
116. Jung, A., et al., Multiply infected spleen cells in HIV patients. *Nature*, 2002. 418(6894): p. 144.
117. Dang, Q., et al., Nonrandom HIV-1 infection and double infection via direct and cell-mediated pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(2): p. 632-7.
118. Li, Y., et al., Complete nucleotide sequence, genome organization, and biological properties of human immunodeficiency virus type 1 in vivo: evidence for limited defectiveness and complementation. *J Virol*, 1992. 66(11): p. 6587-600.
119. Klenerman, P., Y. Wu, and R. Phillips, HIV: current opinion in escapology. *Curr Opin Microbiol*, 2002. 5(4): p. 408-13.
120. Shafer, R.W., Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Clin Microbiol Rev*, 2002. 15(2): p. 247-77.
121. Stebbing, J., et al., A randomized trial to investigate the recycling of stavudine and didanosine with and without hydroxyurea in salvage therapy (RESTART). *J Antimicrob Chemother*, 2004. 53(3): p. 501-5.
122. de Noronha, C.M., T.A. Reinhart, and J.I. Mullins, Generation and role of defective proviruses in cytopathic feline leukemia virus (FeLV-FAIDS) infections. *J Virol*, 1996. 70(1): p. 359-67.
123. Fung, Y.K., et al., On the mechanism of retrovirus-induced avian lymphoid leukosis: deletion and integration of the proviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981. 78(6): p. 3418-22.
124. Hiramatsu, K. and H. Yoshikura, Frequent partial deletion of human adult T-cell leukemia virus type I proviruses in experimental transmission: pattern and possible implication. *J Virol*, 1986. 58(2): p. 508-12.
125. Hughes, S.H., et al., Proviruses of avian sarcoma virus are terminally redundant, co-extensive with unintegrated linear DNA and integrated at many sites. *Cell*, 1978. 15(4): p. 1397-410.
126. O'Rear, J.J. and H.M. Temin, Mapping of alterations in noninfectious proviruses of spleen necrosis virus. *J Virol*, 1981. 39(1): p. 138-49.
127. Li, Y., et al., Molecular characterization of human immunodeficiency virus type 1 cloned directly from uncultured human brain tissue: identification of replication-competent and -defective viral genomes. *J Virol*, 1991. 65(8): p. 3973-85.
128. Sanchez, G., et al., Accumulation of defective viral genomes in peripheral blood mononuclear cells of human immunodeficiency virus type 1-infected individuals. *J Virol*, 1997. 71(3): p. 2233-40.
129. Mansky, L.M., et al., Influence of reverse transcriptase variants, drugs, and Vpr on human immunodeficiency virus type 1 mutant frequencies. *J Virol*, 2003. 77(3): p. 2071-80.
130. Mansky, L.M., D.K. Pearl, and L.C. Gajary, Combination of drugs and drug-resistant reverse transcriptase results in a multiplicative increase of human immunodeficiency virus type 1 mutant frequencies. *J Virol*, 2002. 76(18): p. 9253-9.
131. Jewell, N.A., et al., Nucleoside reverse transcriptase inhibitors and HIV mutagenesis. *J Antimicrob Chemother*, 2003. 52(4): p. 547-50.
132. LaCasse, R.A., K.M. Remington, and T.W. North, The mutation frequency of feline immunodeficiency virus enhanced by 3'-azido-3'-deoxythymidine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1996. 12(1): p. 26-32.
133. Chowdhury, I.H., et al., vif-negative human immunodeficiency virus type 1 persistently replicates in primary macrophages, producing attenuated progeny virus. *J Virol*, 1996. 70(8): p. 5336-45.
134. Fisher, A.G., et al., The sor gene of HIV-1 is required for efficient virus transmission in vitro. *Science*, 1987. 237(4817): p. 888-93.
135. Strebel, K., et al., The HIV 'A' (sor) gene product is essential for virus infectivity. *Nature*, 1987. 328(6132): p. 728-30.
136. Sheehy, A.M., et al., Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature*, 2002. 418(6898): p. 646-50.
137. Gerber, A.P. and W. Keller, RNA editing by base deamination: more enzymes, more targets, new mysteries. *Trends Biochem Sci*, 2001. 26(6): p. 376-84.
138. Harris, R.S., et al., DNA deamination mediates innate immunity to retroviral infection. *Cell*, 2003. 113(6): p. 803-9.
139. Lecossier, D., et al., Hypermutation of HIV-1 DNA in the absence of the Vif protein. *Science*, 2003. 300(5622): p. 1112.
140. Mangeat, B., et al., Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts. *Nature*, 2003. 424(6944): p. 99-103.
141. Zhang, H., et al., The cytidine deaminase CEM15 induces hypermutation in newly synthesized HIV-1 DNA. *Nature*, 2003. 424(6944): p. 94-8.
142. Janini, M., et al., Human immunodeficiency virus type 1 DNA sequences genetically damaged by hypermutation are often abundant in patient peripheral blood mononuclear cells and may be generated during near-simultaneous infection and activation of CD4(+) T cells. *J Virol*, 2001. 75(17): p. 7973-86.
143. Simon, J.H. and M.H. Malim, The human immunodeficiency virus type 1 Vif protein modulates the postpenetration stability of viral nucleoprotein complexes. *J Virol*, 1996. 70(8): p. 5297-305.
144. Conticello, S.G., et al., Evolution of the AID/APOBEC family of polynucleotide (deoxy)cytidine deaminases. *Mol Biol Evol*, 2005. 22(2): p. 367-77.
145. Mariani, R., et al., Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by Vif. *Cell*, 2003. 114(1): p. 21-31.
146. Marin, M., et al., HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. *Nat Med*, 2003. 9(11): p. 1398-403.
147. Sheehy, A.M., N.C. Gaddis, and M.H. Malim, The antiretroviral enzyme APOBEC3G is degraded by the proteasome in response to HIV-1 Vif. *Nat Med*, 2003. 9(11): p. 1404-7.

INFECÇÃO PELO HIV E GESTAÇÃO

HIV INFECTION IN PREGNANCY

Jorge Senise¹, Adauto Castelo Filho²

1 - Médico Contratado da Disciplina de Infectologia da UNIFESP

2 - Professor Adjunto da Disciplina de Infectologia da UNIFESP

RESUMO

O presente artigo revê aspectos epidemiológicos e terapêuticos da infecção por HIV durante a gravidez e sua transmissão vertical. Em todo o mundo, e no Brasil em particular, transmissão vertical é responsável pela quase totalidade dos casos com menos de 15 anos de idade. A Organização Mundial da Saúde estima que, no final de 2005, havia cerca de 2,3 milhões crianças infectadas por HIV. A prevalência de HIV em gestantes brasileiras varia de 0,5 a 1%, mas somente 52% das mulheres fazem teste anti-HIV durante o pré-natal. No período de 2000-2002, a maior taxa de transmissão vertical foi encontrada na região nordeste (12,3%) e menor (5,5%) na região sul. Em locais com acesso adequado à profilaxia anti-retroviral tiveram queda dramática das taxas de transmissão vertical. As principais evidências e recomendações dos consensos acerca da idade gestacional para iniciar os anti-retrovirais e os esquemas que podem ser utilizados são discutidos, assim como considerações sobre a segurança de seu uso durante a gravidez.

Descritores: HIV, Gravidez, Tratamento anti-retroviral

ABSTRACT

The current paper reviews epidemiologic and treatment related issues of HIV infection in the pregnant woman and its vertical transmission. Worldwide, and in Brazil in particular, mother-to-child-transmission is responsible for almost the totality of cases with HIV infection among children aged less than 15 years. The World Health Organization estimates that over 2.3 million children were living with HIV infection by the end of 2005. HIV prevalence among pregnant women in Brazil varies from 0.5 to 1%, but only 52% of women have an anti-HIV test performed during antenatal care. In the period of 2000-2002, vertical transmission rate peaked in the Northeastern region (12.3%) and reached its lowest rate in the Southeast states (5.5%). In settings where adequate antiretroviral prophylaxis is available vertical transmission rates have dropped dramatically. Supporting evidence and consensus guidelines about the gestational age to initiate antiretrovirals and regimens that could be used are discussed. Safety concerns of antiretrovirals in pregnancy are also considered.

Keywords: HIV, Pregnancy, antiretrovirals

INTRODUÇÃO

A transmissão materno infantil é responsável por quase a totalidade dos casos de infecção por HIV em crianças abaixo de 15 anos no Brasil e no mundo.^(1, 2)

A Organização Mundial da Saúde estima que até dezembro de 2005 aproximadamente 40,3 milhões de pessoas viviam no mundo com HIV/AIDS, sendo mulheres 17,5 milhões e crianças abaixo de 15 anos 2,3 milhões. Em 2005 ocorreram 4,9 milhões de casos novos do HIV/AIDS no mundo, sendo 700.000 em crianças abaixo de 15 anos.⁽¹⁾ No Brasil até junho de 2005 haviam sido notificados 371.827 casos de AIDS, com relação heterossexual sendo a principal forma de transmissão. Nas mulheres acima de 13 anos, a infecção pelo HIV ocorreu pela via heterossexual em mais de 94% dos casos. A proporção entre homens e mulheres notificados com AIDS, vem diminuindo com o passar dos anos, sendo que hoje ela é menor do que 1,5 para 1. Quando analisamos somente as faixas etárias de 13 a 19 e de 20 a 24 anos observamos que esta relação se inverteu a partir do ano 2000, ou seja, estão

sendo infectadas mais mulheres jovens do que homens.⁽²⁾ Estes dados demonstram que o grupo que mais se infectou nos últimos anos foram as mulheres, com predomínio das mais jovens, em idade reprodutiva (Gráfico 1).

A prevalência de mulheres grávidas infectadas por HIV no Brasil em 2000, era 0,47%⁽³⁾ e estima-se que esteja hoje entre 0,5 e 1%. Contudo, apenas 52% das gestantes fizeram o teste anti-HIV em 2004, de acordo com dados do Ministério da Saúde.

Estudo realizado pela Sociedade Brasileira de Pediatria avaliou a transmissão materno-fetal do HIV, entre 2000 e 2002, em 63 centros de atendimento médico de 20 estados do Brasil.⁽⁴⁾ Nesse período, a taxa de transmissão global para o Brasil foi de 6,8%, com grande variação regional: 5,5% na região sul e 12,3% no nordeste.

Estes resultados demonstram a necessidade de se priorizar o atendimento à gestante no Brasil, com centros de referência, especializados no atendimento multidisciplinar às gestantes infectadas pelo HIV.

O aumento da infecção em mulheres jovens em idade repro-

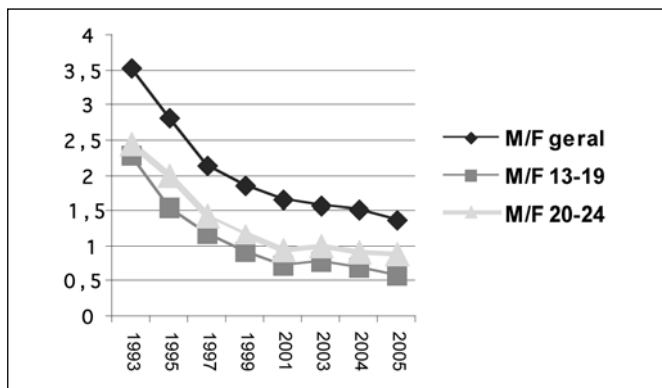


Gráfico 1. Relação entre homens e mulheres com AIDS no Brasil até junho de 2005. Todas as faixas etárias, de 13 a 19 anos e de 20 a 24 anos.

ductiva nos permite prever maior número de crianças nascendo de mães infectadas. Se a infecção pelo HIV, não for detectada adequadamente durante o pré-natal, não existirá profilaxia e haverá mais crianças infectadas, propensas a complicações graves no primeiro ano de vida, sem o diagnóstico correto.

Transmissão materno fetal do HIV e tratamento anti-retroviral

Sem tratamento, as gestantes infectadas pelo HIV, transmitirão a infecção para seus filhos em 25 a 50% dos casos. A transmissão ocorre em 75% no período peri-parto, em 25% no intra-útero e tem seu risco acrescido de 14 a 29% pela amamentação.^(5, 6)

O primeiro marco na redução da transmissão materno-fetal do HIV foi a publicação dos resultados do protocolo 076 (PACTG 076) do Pediatric AIDS Clinical Trial Group.⁽⁷⁾ Este estudo, randomizado duplo cego, avaliou 363 mulheres grávidas infectadas pelo HIV que entraram no protocolo entre a 14ª e a 34ª semanas de gestação, divididas em dois grupos. O grupo zidovudina recebia 100 mg via oral 5 x/dia, a partir da 14ª semana de gestação, 2 mg/kg endovenoso na primeira hora e 1 mg/kg por hora até o clampamento do cordão umbilical no trabalho de parto, e o recém nascido recebia zidovudina xarope 2 mg/kg a cada 6 horas, durante seis semanas. O segundo grupo usou placebo em todas as fases citadas acima. O resultado foi redução de 67,5% no grupo que usou AZT. Este resultado levou a conclusão de que o uso de zidovudina a partir de 14 semanas de gestação reduzia em quase 70% o risco de transmissão materno fetal do HIV. Porém quando se avalia com detalhes este estudo, nota-se que metade dos casos em cada grupo iniciou o protocolo a partir da 26ª semana de gestação. Adicionalmente, a mediana do tempo de tratamento com zidovudina monoterapia foi onze semanas. Entre as variáveis de risco para transmissão materno-fetal do HIV, incluindo o momento de entrada no estudo, a única que se mostrou significativamente associada foi não uso de zidovudina durante a gestação. Sendo assim, parece correto concluir que redução da transmissão em quase 70% ocorreu igualmente quando zidovudina era iniciada antes ou após a 26ª semana de gestação. Ao contrário da interpretação largamente utilizada, esse estudo não fornece evidências conclusivas que a profilaxia com zidovudina deva iniciar-se com 14 semanas de gestação. Estudos realizados posteriormente identificaram outros fatores de risco para a transmissão vertical do HIV: parto prolongado, ruptura da bolsa amniótica por mais de quatro horas, carga viral no parto, corioamnionite histológica e prematuridade. Análises multivariadas evidenciaram que o mais importante preditor de transmissão vertical é a carga viral no momento do parto.⁽⁸⁾ Garcia et al.⁽⁹⁾ estudando mulheres grávidas infectadas pelo HIV em uso de zidovudina monoterapia ou sem tratamento anti-retroviral, não observaram transmissão quando a carga viral do HIV

era inferior 1.000 cópias/ml. Porém, a partir deste valor, quanto mais alta a carga viral no momento do parto maior o risco de transmissão materno-fetal do HIV.

Tratamento anti-retroviral com esquema duplo (AZT + Lamivudina), reduziu ainda mais a transmissão vertical do HIV, em relação à monoterapia com zidovudina. Entretanto, 20% das gestantes tratadas por quatro a oito semanas e 50% tratadas por mais de oito semanas desenvolveram resistência à lamivudina, (M184V).⁽¹⁰⁾ Jourdain et al.⁽¹¹⁾ estudaram gestantes HIV positivas na Tailândia que usaram zidovudina monoterapia a partir da 28ª semana de gestação. Parte destas gestantes usaram também nevirapina durante o trabalho de parto. A transmissão materno-fetal do HIV reduziu de 6% nas gestantes que usaram somente monoterapia com zidovudina, para 2% naquelas que acrescentaram nevirapina no trabalho de parto. Porém, surgiram mutações de resistência à nevirapina em 32% destas mulheres. Estas evidências mostram que o uso de esquemas duplos e a associação de uma dose de nevirapina no momento do parto devem ser evitados, pois apesar de reduzirem a transmissão materno-fetal do HIV, induzem ao aparecimento de resistência aos anti-retrovirais, prejudicando tratamentos futuros. Estudo do grupo WITS (Women Infant Transmission Study),⁽¹²⁾ analisando mais de 3000 pares mãe-filho, demonstrou que gestantes sem tratamento anti-retroviral transmitiram a infecção a seus filhos em 20%, as que usaram somente AZT em 8%, com esquema duplo 3% e com HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) 1,6%. Isto demonstra que quanto mais potente o esquema anti-retroviral, menor a taxa de transmissão materno fetal do HIV. Porém quando as cargas virais no momento do parto foram estratificadas, mulheres com valores semelhantes de RNA-HIV, transmitiram menos quando usaram HAART em relação àquelas que usaram esquemas menos potentes. Tal resultado sugere que, mesmo quando o esquema anti-retroviral falha, o risco de transmissão materno-fetal do HIV é menor com HAART que com esquema duplo ou monoterapia com zidovudina.

MOMENTO DE TRANSMISSÃO INTRA-ÚTERO

A transmissão intra-útero é responsável por 25% das transmissões materno-fetais do HIV e ocorre predominantemente no terceiro trimestre da gestação.⁽¹³⁾ Gestantes infectadas por HIV que iniciaram monoterapia com AZT a partir de 36 semanas de gravidez, tiveram redução de 50% na transmissão materno-fetal do HIV, porém às custas de redução da transmissão intra-parto e não da intra-útero.⁽¹⁴⁾ Lallement et. al. analisando gestantes que iniciaram zidovudina monoterapia com 28 semanas de gestação observaram redução de quase 70% na transmissão intra-útero em relação àquelas que usaram zidovudina a partir de 35 semanas de gestação (taxa de transmissão intra-útero do grupo que iniciou AZT com 28 semanas foi 1,6% e 5,1% naquelas que iniciaram com 35 semanas).⁽¹³⁾

A taxa de transmissão intra-útero do PACTG 076 foi de 2%.⁽¹⁵⁾ Estes estudos demonstram que iniciar monoterapia com zidovudina a partir de 28 semanas de gestação reduz a transmissão intra-útero em quase 70%, enquanto iniciar com 36 semanas não altera de forma significativa a transmissão intra-útero. Quando se compara a transmissão intra-útero entre as mulheres que iniciaram AZT monoterapia com 28 semanas de gestação (1,6%; Lallement) ou com 14 semanas, (2%; protocolo 076), parece não haver diferença (Tabela 1).

A transmissão materno-fetal do HIV diminuiu ao longo do tempo, principalmente com o uso de HAART. A transmissão intra-parto, cujos fatores de risco são bem conhecidos, foi reduzida de forma mais significativa que a transmissão intra-útero.⁽¹⁶⁾ Desta forma, gestantes atendidas em serviços especializados no atendimento a gestantes infectadas pelo HIV têm maior risco de transmissão intra-útero que intra-parto.

Tabela 1. Tabela dos estudos de transmissão intra-útero.

Nº.	Taxa de transmissão	ARV	Estudo
218 (12)	5,5%	Sem anti-retroviral	Mock et col, AIDS, 1999,13: 407-414
194(13)	6,7%	Sem anti-retroviral	Shaffer et al., Lancet 1999; 353: 773-80
188(9)	4,8%	AZT com 36 semanas	
558(28)	5,1%	AZT com 35 semanas	Lallemant et col, NEJM 5 Out de 2000
741(12)	1,6%	AZT com 28 semanas (p=0,001)	
741(12)	1,6%	AZT com 28 semanas	Lallemant et col, NEJM 5 Out de 2000
190(4)	2,0%	AZT a partir de 14 semanas	
			Shapiro et. al., Lancet, 1999; 545: 156-158 (ACTG 076)

Momento de início da profilaxia anti-retroviral

Os estudos citados acima demonstram que transmissão intra-útero ocorre predominantemente ou exclusivamente no terceiro trimestre. Assim, iniciar o uso de zidovudina com 14 ou 28 semanas parece não alterar o risco de transmissão intra-útero. Estudo avaliando a relação da exposição a cargas virais elevadas nas primeiras 28 semanas de gestação com o risco de transmissão intra-útero neste período, sugere que a carga viral não é fator de risco para transmissão intra-útero nas primeiras 28 semanas de gestação.⁽¹⁷⁾ É necessário a realização de novos estudos para avaliar melhor a importância da carga viral como fator de risco de transmissão intra-útero nas primeiras 28 semanas de gestação. Porém, o uso profilático de anti-retrovirais em gestantes infectadas pelo HIV que não apresentam outros fatores associados (toxoplasmose, citomegalovirose, sífilis, e uso de drogas ilícitas durante a gravidez), pode ser iniciada com 28 semanas de gestação sem aumento do risco de transmissão intra-útero.

Tratamento anti-retroviral das gestantes infectadas pelo HIV

Gestantes infectadas pelo HIV sintomáticas ou que apresentem CD4 inferior a 350 células/ml têm indicação clínica de tratamento anti-retroviral. Este tratamento, sempre que possível, deve ser iniciado após as primeiras 14 semanas de gestação. Entretanto, na vigência de imunodepressão muito acentuada, o tratamento deverá ser iniciado ainda no primeiro trimestre.⁽¹⁸⁾ Efavirenz é o anti-retroviral com contra indicação absoluta na gravidez, pois estudos realizados em macacos demonstraram malformação do sistema nervoso central.⁽¹⁹⁾ O efavirenz é classificado como categoria D pelo FDA, por estar relacionado à alteração do fechamento do tubo neural em recém nascidos expostos no primeiro trimestre da gestação.⁽²⁰⁾ Em gestantes infectadas por HIV assintomáticas e com CD4 maior ou igual a 350 células/ml, a terapia anti-retroviral deve ser usada apenas como prevenção da transmissão materno-fetal do HIV, podendo, portanto, ser interrompida após o parto.⁽²¹⁾ A interrupção dos anti-retrovirais deve ser orientada conforme a meia vida das medicações envolvidas. Se a gestante estiver em uso profilático de nevirapina + zidovudina + lamivudina, devido à meia vida sérica prolongada da nevirapina, esta será interrompida primeiro, mantendo-se zidovudina + lamivudina por mais 10 dias. Apesar de não eliminar o risco de resistência aos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, reduzirá sua frequência.

Monoterapia com Zidovudina ou HAART para profilaxia anti-retroviral em gestantes infectadas pelo HIV

Ioannides et al,⁽²²⁾ analisando estudos de gestantes infectadas pelo HIV que tinham carga viral menor que 1000 cópias/ml, observou que aquelas que usaram zidovudina monoterapia tiveram taxa de transmissão foi 0,98%, enquanto aquelas que não usaram nenhum tratamento anti-retroviral transmitiram

9,8%. Este estudo estabeleceu o conceito que **“toda gestante infectada pelo HIV deve receber tratamento anti-retroviral, independente da sua situação imunológica e virológica”** Shapiro et al,⁽²³⁾ estudando mulheres grávidas com carga viral menor que 1000 cópias/ml, observaram que o uso de duas ou mais drogas anti-retrovirais foi diminuía em cinco vezes o risco de transmissão materno-fetal do HIV, em relação ao uso da monoterapia com AZT (OR=0,2).

Estes estudos demonstram que não há suporte científico para sustentar a indicação de monoterapia com zidovudina, mesmo em gestantes infectadas pelo HIV, com cargas virais menores que 1000 cópias/ml.

A recomendação americana de tratamento e prevenção da transmissão materno-infantil do HIV, de junho de 2004, sugeria zidovudina monoterapia para gestantes com mais de 350 células CD4/mm³ e carga viral menor que 1000 cópias/ml, e HAART para aquelas com mais de 1000 cópias/ml.⁽²⁴⁾ Atualização publicada em dezembro de 2004 mantém HAART para gestantes com mais de 1000 cópias/ml, porém abre a possibilidade do uso de HAART ou zidovudina para aquelas com carga viral menor que 1000 cópias/ml.⁽²⁵⁾

A recomendação Brasileira de 2004 sugere o uso de AZT monoterapia ou HAART para gestantes com mais de 350 células CD4/mm³ e carga viral menor que 10.000 cópias/ml, entre 14 e 28 semanas de gestação e monoterapia com zidovudina para gestantes que iniciam tratamento profilático a partir de 28 semanas de gestação com carga viral menor que 1000 cópias/ml.⁽²⁶⁾ A atualização para 2006 das Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes, trará mudanças nestas condutas.

HAART na gestação

A melhor opção para tratamento profilático de gestantes infectadas pelo HIV é o uso combinado de anti-retrovirais. Pode-se optar entre associação de dois análogos de nucleosídeos mais nevirapina ou dois análogos de nucleosídeos mais um inibidor de protease.

Mulheres com CD4 maior ou igual a 250 células/ml tiveram risco de hepatotoxicidade 10 a 12 vezes maior com nevirapina, podendo ocorrer hepatite fulminante, mesmo após a suspensão da droga.⁽²⁷⁾ Esta hepatotoxicidade esta significativamente relacionada com ocorrência prévia de reação exantemática, porém há controvérsias acerca desse achado.⁽²⁸⁾ Portanto, em gestantes infectadas por HIV, antes de iniciar esquema anti-retroviral profilático contendo nevirapina, deve-se pesar riscos e benefícios e discutí-los claramente com as pacientes.

Inibidores da protease constituem alternativa de escolha para esquemas anti-retrovirais em gestantes. Inibidores da protease são drogas que atravessam pouco a barreira placentária⁽²⁹⁾ e, portanto, devem ser mais seguras para o feto. Porém, por essa mesma característica farmacodinâmica, não apresentam ação adequada como profilaxia pós-exposição.

Há relatos controversos de complicações associadas ao uso

deste grupo de drogas na gestação como: prematuridade, baixo peso, muito baixo peso, resistência insulínica, diabetes gestacional, doença hipertensiva da gravidez. Maior risco de prematuridade só confirmou entre gestantes que já usava inibidor de protease quando engravidaram ou iniciaram o uso precocemente durante a gestação.⁽³⁰⁾ Uso prolongado dos inibidores da protease parece estar relacionado com recém nascido de muito baixo peso.^(30,31) Em relação ao aumento do risco de diabetes gestacional e resistência insulínica, ainda não está definida a relevância destas drogas.

Estudo realizado em Barcelona compara doença hipertensiva da gestação em mulheres atendidas nos períodos de 1985 a 2001 e 2001 a 2003, demonstrando maior risco no último período relacionado com o uso dos inibidores de protease.⁽³²⁾ Esta associação necessita de novos estudos para sua melhor definição.

Inibidores da protease mais utilizados nas gestantes são o nelfinavir e a associação de saquinavir-ritonavir. Estudo comparando a concentração de nelfinavir em gestantes evidenciou redução da concentração sérica de aproximadamente 30%, em comparação com mulheres não grávidas, porém sem impacto clínico evidente.⁽³³⁾ Saquinavir-ritonavir parece não ter alteração significativa em sua concentração durante a gestação.⁽³⁴⁾ Indinavir tem redução muito significativa de sua concentração sérica no terceiro trimestre de gestantes, comprometendo o resultado do tratamento.⁽³⁵⁾

Lopinavir/ritonavir também parece apresentar redução de sua concentração sérica no terceiro trimestre, porém ainda faltam estudos para definir melhor sua farmacocinética durante a gestação.

Profilaxia em gestantes que descubrem a infecção pelo HIV próximo ao parto

Estudo realizado na Tailândia analisou 1844 mulheres grávidas infectadas pelo HIV, que usaram monoterapia com zidovudina a partir de 28 semanas e cujos recém nascidos fizeram profilaxia com xarope de zidovudina. Dividiu estas mulheres em 3 grupos:

- No primeiro grupo, associou uma dose de nevirapina antes do parto para a mãe e uma dose para o recém nascido;
- No segundo associou nevirapina somente para a mãe;
- No terceiro manteve somente zidovudina para a mãe e para o recém nascido.

Todas as crianças receberam zidovudina profilática por uma semana e não amamentaram. O estudo teve que ser interrompido, pois na análise preliminar comparando o grupo que usou somente zidovudina na mãe e no recém nascido, a taxa de transmissão foi 6,3% (IC 95%: 4,2% – 9,5%) enquanto nos grupos que associaram nevirapina foi 1,1% (IC 95%: 0,4% – 3,0%) ($p= 0,00026$). A taxa de transmissão foi de 1,9% para o grupo com nevirapina na mãe e no recém nascido e 2,8% para o grupo que usou nevirapina somente na mãe, não havendo diferença estatística entre estes grupos.⁽³⁶⁾

Este estudo demonstrou que a associação de nevirapina para a mãe no momento do parto, com ou sem a dose do recém nascido, reduziu expressivamente a transmissão materno fetal do HIV, porém trouxe uma consequência perigosa para as mulheres que usaram a nevirapina antes do parto, que foi o aparecimento de mutações de resistência aos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos em 32% delas, reduzindo suas opções terapêuticas futuras.⁽¹¹⁾

Desta forma, em gestantes sem tempo suficiente para detectar a carga viral, uma opção adequada seria iniciar a profilaxia com zidovudina associado a lamivudina e nevirapina, até o parto (se possível cesárea eletiva) após o qual se suspenderia nevirapina, mantendo os outros anti-retrovirais por mais 7 a 10 dias.⁽¹⁸⁾ Esta conduta reduziria o risco de transmissão materno fetal do HIV pela associação das drogas e também diminuiria o risco de aparecimento

de mutações de resistência aos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos

Cesárea eletiva ou parto normal

Gestantes infectadas pelo HIV, em uso ou não de tratamento anti-retroviral com zidovudina, mostrou que cesárea eletiva tem efeito protetor para transmissão vertical do HIV, em relação à cesárea de urgência ou parto normal, em gestantes com carga viral no parto maior que 1000 cópias/ml. Cesárea eletiva sem tratamento com zidovudina reduziu em 50% o risco de transmissão do HIV e quando associada à zidovudina este risco ficou próximo a 2%.^(37,38) Ainda hoje se discutem os possíveis benefícios da cesárea eletiva em gestantes infectadas pelo HIV, em uso de HAART com cargas virais indetectáveis para 400 cópias/ml. Porém, nestas condições fica difícil provar a vantagem de indicar esta via de parto para todas as gestantes infectadas pelo HIV e deve se levar em conta a morbidade e mortalidade do parto cesárea em relação ao parto normal.⁽³⁹⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos sobre a infecção pelo HIV apresentam rápida evolução e, portanto novos conhecimentos mudam conceitos atuais. No momento os conceitos abaixo são válidos e devem ser conhecidos pelos médicos que prestam atendimento a gestantes infectadas pelo HIV.

- A carga viral no parto é o fator de risco mais importante da transmissão materno fetal do HIV.
- O objetivo do tratamento anti-retroviral em gestantes é indetectar a carga viral no terceiro trimestre e principalmente no parto.
- Toda gestante infectada pelo HIV deve receber tratamento anti-retroviral independente da sua situação imunológica ou virológica.
- A cesárea eletiva em gestantes com mais de 1000 cópias/ml no momento do parto, reduz de forma significativa o risco de transmissão materno fetal do HIV, porém com cargas virais menores que 1000 cópias/ml ou indetectáveis este benefício não foi demonstrado.
- Toda gestante em uso de **terapia anti-retroviral profilática**, deve suspender seu tratamento após o parto, obedecendo a farmacocinética das drogas envolvidas no esquema.
- O efavirenz é contra indicado em gestantes devido a seu risco de teratogenicidade.
- A nevirapina, em mulheres com CD4 \geq 250 céls/ml tem risco aumentado de hepatotoxicidade e deve ser usada com cautela.
- Zidovudina monoterapia praticamente não tem mais espaço terapêutico em gestantes infectadas pelo HIV, nem mesmo naquelas com cargas virais menores que 1000 cópias/ml.
- Não devemos usar esquemas com duas drogas, pela baixa potência anti-retroviral deste tratamento e pelo alto risco de resistência materna.
- Não devemos associar nevirapina isolada no parto devido ao risco de resistência aos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos.
- Há necessidade de mais estudos em relação a farmacocinética dos inibidores da protease no terceiro trimestre da gestação.
- Provavelmente a carga viral não é fator de risco de transmissão materno fetal do HIV até 28 semanas de gestação, e, portanto iniciar profilaxia anti-retroviral com 14 ou 28 semanas de gravidez parece não aumentar o risco de transmissão materno fetal do HIV, desde que não existam outros fatores associados como toxoplasmose, citomegalovirose, sífilis e o uso de drogas ilícitas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update - Dec 2005. Joint United Nation Programme on HIV / AIDS and World Health Organization, 2005.2005. Available at: <http://www.unaids.org>. Accessed Jan 20, 2006.
- Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e AIDS - Ministério da Saúde do Brasil. Casos de AIDS segundo faixa etária por sexo e ano de diagnóstico. Brasil 1980-2005*. Boletim Epidemiológico - AIDS e DST. 2005;Ano II, nº 1 (janeiro a junho de 2005).
- Célia Landmann Szwarcwald, Júnior AB, Fonseca eMGP Boletim Epidemiológico de AIDS -Jul a set 2001. Ministério da Saúde do Brazil.2001. Available at: <http://www.aids.gov.br/>. Accessed Aug24, 2004.
- R C M Succì ea. Brazilian multicentric collaborative study develop to determine the rate of Mother to Child Transmission (MCT) of HIV in Brazil. Brazilian Pediatric Society Study Group for MCT of HIV.2004. Available at: http://www.ias.se/ejias/print.asp?abstract_id=2169633. Accessed Aug 23, 2004.
- Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, Siriwasin W, Chotpitayasonondh T, Chearskul S, Young NL, Roongpisuthipong A, Chinayon P, Kalish ML, Parekh B, Mastro TD. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Aids*. Feb 25 1999;13(3):407-414.
- Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet*. Sep 5 1992;340(8819):585-588.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group*. *N Engl J Med*. Nov 3 1994;331(18):1173-1180.
- Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, 3rd, Whitehouse J, Moyer J, Jr., Reichelderfer P, Harris DR, Fowler MG, Mathieson BJ, Nemo GJ. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team*. *N Engl J Med*. Aug 5 1999;341(6):385-393.
- Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, Kornegay J, Jackson B, Moyer J, Hanson C, Zorrilla C, Lew JF. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *Women and Infants Transmission Study Group*. *N Engl J Med*. Aug 5 1999;341(6):394-402.
- Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekeawicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, Lachassine E, Barret B, Chaix ML, Bongain A, Ciraru-Vigeneron N, Crenn-Hebert C, Delfrayssy JF, Rouzioux C, Mayaux MJ, Blanche S. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama*. Apr 25 2001;285(16):2083-2093.
- Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, Bowonwatanuwong C, Kantipong P, Leechanachai P, Ariyadej S, Leenasirimakul P, Hammer S, Lallemand M. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. Jul 15 2004;351(3):229-240.
- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Apr 15 2002;29(5):484-494.
- Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, Phoolcharoen W, Essex M, McIntosh K, Vithayasai V. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators*. *N Engl J Med*. Oct 5 2000;343(14):982-991.
- Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, Chotpitayasonondh T, Chearskul S, Roongpisuthipong A, Chinayon P, Karon J, Mastro TD, Simonds RJ. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. *Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group*. *Lancet*. Mar 6 1999;353(9155):773-780.
- Shapiro DE, Sperling RS, Coombs RW. Effect of zidovudine on perinatal HIV-1 transmission and maternal viral load. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076 Study Group*. *Lancet*. Jul 10 1999;354(9173):156; author reply 157-158.
- Magder LS, Mofenson L, Paul ME, Zorrilla CD, Blattner WA, Tuomala RE, Larussa P, Landesman S, Rich KC. Risk factors for In Utero and Intrapartum Transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Jan 1 2005;38(1):87-95.
- Senise JF PR, Tanno Z, Lunardi L, Castelo A. Viral load exposure during pregnancy and mother to child transmission. Paper presented at: ICAAC; september, 2003; Chicago Ill.
- Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States - November 17, 2005. Available at: <http://www.hivatis.org/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=9&ClassID=2>. Accessed Dec 7, 2005.
- Public-Health-Service-Task-Force. Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy.2005. Available at: <http://www.hivatis.org/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=9&ClassID=2>. Accessed Dec, 17, 2005.
- Mofenson LM. Efavirenz reclassified as FDA pregnancy category D. *AIDS Clin Care*. Feb 2005;17(2):17.
- Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. Public Health Service Task Force.2004. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/default_db2.asp?id=66. Accessed Jan 02, 2005.
- Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, Korber BT, Mayaux MJ, Mofenson LM, Newell ML, Shapiro DE, Teglas JP, Wilfert CM. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis*. Feb 15 2001;183(4):539-545.
- D Shapiro RT, H Pollack, S Burchett, J Read, M Cababasay, J McNamara, and G Ciupak. Mother-to-Child HIV Transmission Risk According to Antiretroviral Therapy, Mode of Delivery, and Viral Load in 2895 U.S. Women (PACTG 367). 11th CROI - February 2004; Session 19 Oral Abstracts.2004. Available at: <http://www.retroconference.org/2004/home.htm>. Accessed 2004/03/27.
- Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States - June 23, 2004.2004. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/perinatal/archive/PER_062304.pdf. Accessed Jun 28, 2004.
- Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States - December 24, 2004.2004. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/perinatal/archive/PER_121704.pdf. Accessed Jan 20, 2005.
- Programa Nacional de AIDS e DST - Ministério da Saúde do Brasil. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antiretroviral em gestantes, 2004. Available at: http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/gestante_2004/ConsensoGestante2004.doc. Accessed Jan 21, 2005.
- Welty TK, Bulterys M, Welty ER, Tih PM, Ndikintum G, Nkuoh G, Nkufusai J, Kayita J, Nkengasong JN, Wilfert CM. Integrating prevention of mother-to-child HIV transmission into routine antenatal care: the key to program expansion in Cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Dec 1 2005;40(4):486-493.
- Timothy Thomas PA, J Mwidau, R Masaba, L Slutsker, D Mwaengo, J Vulule, K DeCock, and M Fowler. Preliminary Findings: Incidence of Serious Adverse Events Attributed to Nevirapine among Women Enrolled in an Ongoing Trial Using HAART for Prevent Mother-to-Child HIV Transmission. Paper presented at: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2005; Boston.
- Mirochnick M, Dorenbaum A, Holland D, Cunningham-Schrader B, Cunningham C, Gelber R, Mofenson L, Culnane M, Connor J, Sullivan JL. Concentrations of protease inhibitors in cord blood after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J*. Sep 2002;21(9):835-838.
- Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, O'Sullivan MJ, Scott G, Stek AM, Wara D, Bulterys M. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med*. Jun 13 2002;346(24):1863-1870.
- Beckerman K CD, Garcia P, et al. Association between Antiretroviral Therapy during pregnancy and prematurity / low birth weight. 11th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco 2004. Abstract.2004. Available at: <http://www.retroconference.org/2004/home.htm>. Accessed March, 2004.
- Suy A, Martinez E, Coll O, Lonca M, Palacio M, de Lazzari E, Larrousse M, Milinkovic A, Hernandez S, Blanco JL, Mallolas J, Leon A, Vanrell JA, Gatell JM. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids*. Jan 2 2006;20(1):59-66.
- Nellen JF, Schillevoort I, Wit FW, Bergshoeff AS, Godfried MH, Boer K, Lange JM, Burger DM, Prins JM. Nelfinavir plasma concentrations are low during pregnancy. *Clin Infect Dis*. Sep 1 2004;39(5):736-740.
- Acosta EP, Bardequez A, Zorrilla CD, Van Dyke R, Hughes MD, Huang S, Pompeo L, Stek AM, Pitt J, Watts DH, Smith E, Jimenez E, Mofenson L. Pharmacokinetics of saquinavir plus low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother*. Feb 2004;48(2):430-436.
- Warning about indinavir and pregnancy. *AIDS Patient Care STDS*. Feb 2005;19(2):127.
- Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S, Kanshana S, McIntosh K, Thaineua V. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med*. Jul 15 2004;351(3):217-228.
- The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *The International Perinatal HIV Group*. *N Engl J Med*. Apr 1 1999;340(13):977-987.
- Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *The European Mode of Delivery Collaboration*. *Lancet*. Mar 27 1999;353(9158):1035-1039.
- Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. Feb 1 2005;40(3):458-465.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. Jul 4 2000;133(1):21-30.
- Zorrilla CD, Santiago LE, Knudson D, Liberatore K, Estronza G, Colon O, Acevedo M. Greater adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) between pregnant versus non-pregnant women living with HIV. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. Dec 2003;49(6):1187-1192.
- Vaz MJR BS, Palacios R, Senise JF, Lunardi L, Castelo A. HIV-infected pregnant women have greater adherence with antiretroviral drugs than non-pregnant women. *Int J of STD & AIDS* 2006, in press. Aceito para publicação em 29/11/2005. 2006.
- Bangsberg DR, Ware N, Simoni JM. Adherence without access to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa? *Aids*. Jan 2 2006;20(1):140-141; author reply 141-142.
- Louis JM, Buhari MA, Blackwell SC, Refuerzo J, Allen D, Gonik B, Jones TB. Characteristics associated with suboptimal viral suppression at delivery in human immunodeficiency virus-1-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 2005;193(3 Pt 2):1266-1269.
- Laine C, Newschaffer CJ, Zhang D, Cosler L, Hauck WW, Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by pregnant women infected with human immunodeficiency virus: a pharmacy claims-based analysis. *Obstet Gynecol*. Feb 2000;95(2):167-173.

CUIDADOS COM PACIENTES PORTADORES DA CO-INFECÇÃO HEPATITE B CRÔNICA E HIV

CARE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B AND HIV CO-INFECTIO

Paulo Abrão¹, Simone de Barros Tenore², Aduino Castelo Filho³

1 - Médico responsável pelo ambulatório de hepatites virais da Disciplina de Infectologia-UNIFESP

2 - Médica do ambulatório de Aids da Disciplina de Infectologia-UNIFESP

3 - Professor Adjunto da Disciplina de Infectologia da UNIFESP

RESUMO

A co-infecção com o vírus da hepatite B (HBV) e da imunodeficiência humana (HIV) é resultado comum por partilharem as mesmas vias de transmissão, especialmente em pacientes de alto risco como homossexuais masculinos, usuários de drogas injetáveis e hemofílicos. Sabidamente, o HIV é capaz de acelerar a história natural da hepatite B crônica na progressão para doença hepática terminal e hepatocarcinoma. O tratamento anti-retroviral pode se associar à reconstituição imune, o que pode aumentar a destruição de hepatócitos infectados pelo HBV. Este fato pode elevar as enzimas hepáticas, causando confusão com hepatotoxicidade medicamentosa. Todos os pacientes infectados pelo HIV devem ser testados para os marcadores sorológicos da hepatite B e é necessário observar as particularidades destes resultados. O controle da infecção pelo HIV é primordial. Nos pacientes com hepatite B e indicação de tratamento, as metas são: soro conversão para anti-HBe, normalização das enzimas hepáticas, supressão do HBV DNA e melhora da histologia hepática. Atualmente, as opções de tratamento incluem: Interferons, Lamivudina, Adefovir, Tenofovir e Entecavir.

Descritores: HBV, HIV, co-infecção, hepatite, hepatotoxicidade, interferon, lamivudina, adefovir, tenofovir, entecavir

ABSTRACT

HBV and HIV co-infection is a common finding, as both viruses share the same means of transmission, especially among male homosexuals, intravenous drug users, and hemophiliacs. Clearly, HIV accelerates progression towards end-stage disease and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. Immune reconstitution that sometimes follows antiretroviral therapy may further destroy HBV-infected hepatocytes, elevating liver enzymes and posing difficulty to differentiate from drug-related hepatotoxicity. HIV-infected patients should be universally tested for serologic markers of HBV infection. Control of HIV infection is a priority. When indicated, therapy for chronic hepatitis B aims at obtaining: anti-HBe seroconversion, liver enzymes normalization, HBV DNA suppression, and improvement of liver histology. Currently, Interferons, Lamivudine, Adefovir, Tenofovir and Entecavir are the available treatment options.

Keywords: HBV, HIV, co-infection, hepatitis, hepatotoxicity, interferon, lamivudine, adefovir, tenofovir, entecavir

Introdução

O vírus da hepatite B (HBV) é a principal causa de doença hepática crônica no mundo, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC)^(1,2). Mais de 50% dos casos de HCC primários são atribuídos ao HBV⁽³⁾. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), há uma estimativa 350 milhões de portadores⁽⁴⁾, o que torna esta doença um importante problema de saúde pública. Há cerca de 40 milhões de indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV). Dado o fato de partilharem as mesmas formas de transmissão, a co-infecção HBV/HIV é comum, com prevalência para a infecção crônica variável (7 a 70%)^(5,6). À medida que temos disponíveis esquemas anti-retrovirais potentes, há um aumento da sobrevivência entre pacientes com HIV por diminuição da ocorrência de

infecções oportunistas. Tem sido observado um aumento na ocorrência de morbidade e mortalidade relacionadas a doenças hepáticas. A co-infecção do HIV com o HBV e/ou com o vírus da hepatite C (HCV) aumenta o risco de morte por doença hepática, em comparação aos mono-infectados com o HIV^(7,8). Apesar de que haja uma vacina efetiva contra a infecção pelo HBV, a cobertura vacinal em populações de risco permanece baixa⁽⁹⁻¹¹⁾, tornando a infecção pelo HBV um dos principais problemas clínicos relacionados à infecção pelo HIV.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência de marcadores sorológicos de exposição ao HBV tem sido estimada em 5,4% da população, ocorrendo uma incidência anual de

cerca de 330.000 casos⁽¹²⁾. Dentre pacientes infectados pelo HIV, taxas de infecção crônica pelo HBV variam de 7 a 10%^(5,6), mas alguns estudos, que avaliam coortes de alto risco, têm apontado taxas de até 70%⁽¹³⁻¹⁵⁾. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tem estimado a prevalência de infecção pelo HIV nos EUA em 0,3% ou 900.000 pessoas. Embora as taxas globais de infecção tenham permanecido constantes entre 2000 e 2003, houve aumento significativo de casos entre homens que fazem sexo com homens. Ressalta-se que a taxa de infecção pelo HIV é 20 vezes maior em mulheres negras não-hispânicas em relação às mulheres brancas não-hispânicas. Aproximadamente um quarto dos indivíduos infectados pelo HIV não sabem do diagnóstico. No Brasil, dados do Ministério da Saúde apontam para a existência de cerca de 2 milhões de casos de hepatite B crônica e, cerca de 15% da população tem, pelo menos, um marcador sorológico reagente (Programa Nacional de prevenção e Controle das Hepatites Virais - Ministério da Saúde - 2005). Clemens et al⁽⁹²⁾ em estudo avaliando 3653 doadores de sangue em quatro regiões brasileiras observou-se 7,9% de anti-HBc reagentes. Estas tendências apontam para um subgrupo de pacientes com risco aumentado também para infecção pelo HBV. Em um estudo sobre transmissão do HBV e HIV em uma coorte de homossexuais masculinos observou-se que o HBV era 9 vezes mais transmissível que o HIV em relação a uma exposição comparável⁽¹⁷⁾. Este estudo também mostrou que a exposição transuretral foi o maior determinante para o risco de soro conversão. A transmissão pela via retal parece ser mais eficiente que pelo uso de drogas ilícitas e relações heterossexuais. Até 90% dos indivíduos infectados pelo HIV apresentam pelo menos um marcador sorológico de exposição prévia ao HBV^(18,19), no entanto a taxa de infecção crônica pelo HBV permanece variável e, provavelmente, subestimada. Diante destes dados torna-se imperativo que todos os pacientes infectados pelo HIV sejam investigados com sorologia para o HBV⁽²⁰⁾.

Doença Hepática Causada pelo HBV em Pacientes Infectados pelo HIV

O HBV é um pequeno vírus DNA, não citopático, que causa lesão hepática, primordialmente, imuno-mediada. Células T CD8+ citotóxicas reconhecem os antígenos do HBV, no contexto do HLA classe I, expostos na superfície dos hepatócitos infectados e promovem a destruição dos mesmos. A morte destas células resulta em elevação dos níveis de aminotransferases. O mecanismo primário associado com a lesão hepática pelo HBV é mediado pela resposta imune. As células CD4+ reconhecem antígenos apresentados pelas células de Kupffer e secretam citocinas que regulam a atividade das células B e das células T CD8+⁽³⁰⁾. A imunodepressão associada ao HIV parece reduzir o impacto na patogênese do HBV, embora permita maior replicação do HBV, possivelmente levando a um aumento da infectividade⁽³¹⁻³⁴⁾. Não há evidências de que o HBV tenha algum efeito na progressão do HIV⁽³³⁾. A inflamação hepática crônica pode levar à cirrose. Ao contrário do HCV, que se replica no citoplasma de hepatócitos infectados, o HBV estabelece uma infecção persistente, com um reservatório estável de seu material genético, na forma de cccDNA (covalently closed circular DNA), dentro dos núcleos dos hepatócitos infectados. Desta forma, o HBV se assemelha com o HIV, cujo material genético se integra nos cromossomos das células alvo. Entretanto, em contraste com o HIV, que necessita da transcriptase reversa para replicação e para sua integração no genoma do hospedeiro, na infecção pelo HBV a transcrição reversa é necessária para replicação do HBV DNA em um longo RNA intermediário (Figura 1). Infelizmente, os tratamentos disponíveis atualmente, apesar de diminuir significativamente o HBV DNA no plasma, reduzem de forma discreta o cccDNA.

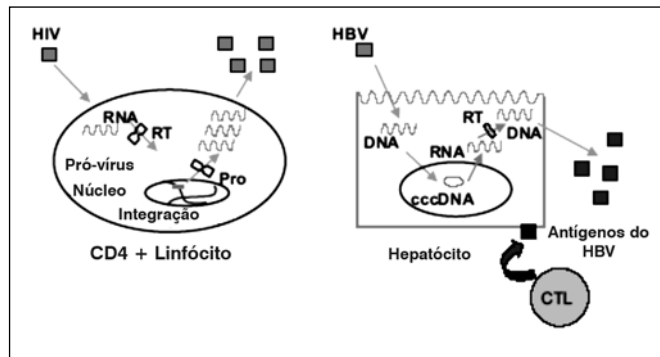


Figura 1. Ciclo de replicação do HIV e HBV. cccDNA, DNA circular covalente fechado; CTL, linfócito T citotóxico; HBV, vírus da hepatite B; RT, transcriptase reversa.⁽⁹¹⁾

A maioria dos pacientes mono-infectados com o HBV não desenvolvem hepatite crônica ou complicações hepáticas, porém cerca de 25 a 30% apresentarão falência hepática e/ou HCC ao longo da vida. O risco de apresentar doença hepática terminal parece estar aumentado em pacientes com co-infecção HBV/HIV. A infecção pelo HIV aumenta o risco de cronicidade após exposição ao HBV e reduz a taxa de soro conversão de HBsAg e HBeAg. A prevalência de hepatite B crônica HBeAg negativa, assim como de portadores inativos do HBV, tendem a ser menores em co-infectados HBV/HIV. Finalmente, apesar dos níveis de HBV DNA serem mais elevados em co-infectados HBV/HIV, relato recente mostrou que os títulos de HBV DNA não se elevam logo após a soro conversão para o HIV, em portadores prévios do HBV⁽⁹¹⁾.

A despeito dos altos níveis séricos de HBV DNA, a atividade necro-inflamatória hepática tende a ser mais discreta em indivíduos co-infectados HBV/HIV, o que está em acordo com a patogênese imuno-mediada postulada para infecção pelo HBV. No entanto, o incremento dos níveis de replicação do HBV em co-infectados pelo HIV pode, paradoxalmente, resultar em uma progressão mais acentuada da fibrose hepática. Corroborando esta observação, muito estudo clínico tem mostrado que o risco de doença hepática terminal está significativamente aumentado em co-infectados HBV/HIV, tal como na co-infecção HCV/HIV. O risco de progressão acelerada de doença hepática em co-infectados HBV/HIV deve ser considerado, particularmente em indivíduos com HBV DNA detectável, com ou sem a presença do HBeAg. Em contraste, nos pacientes com infecção pelo HIV e infecção crônica pelo HBV, a ausência de evidência de replicação do HBV (estado de portador inativo), torna o risco de progressão negligenciável⁽⁹¹⁾.

História Natural

Quando a infecção pelo HBV ocorre em pacientes com HIV negativo (adultos imuno-competentes), aproximadamente 90 a 95% apresentam uma resposta imune com formação de anticorpos contra o antígeno de superfície do HBV (HBsAg), designados anti-HBs; esta resposta imune eventualmente elimina o HBsAg e o HBV DNA da circulação (Figura 2). Cerca de 5 a 10% dos indivíduos que desenvolvem hepatite B crônica, aproximadamente 20% progrediram para cirrose em 1 a 13 anos⁽²¹⁾. Entre os pacientes com cirrose, 6% apresentaram HCC e 23% evoluíram para doença hepática descompensada após 5 anos⁽²²⁾. No entanto, estas taxas são influenciadas por diversos fatores. Idade avançada, persistência do antígeno "e" do HBV (HBeAg) na circulação, elevação dos níveis das aminotransferases, e os altos títulos de HBV DNA podem levar a um pior prognóstico e menor sobrevida⁽²³⁻²⁶⁾.

O efeito do HIV na história natural do HBV tem sido extensiva-

mente estudado. Em um estudo na era pré tratamento anti-retroviral (TARV) foi demonstrado que indivíduos portadores do HIV tinham maior chance de se tornarem portadores crônicos do HBV, quando comparado com HIV negativos (23 versus 4%; $p=0,026$)⁽²⁷⁾. Este mesmo estudo demonstrou que a habilidade de clearance do HBsAg depende da contagem de CD4+. Hadler et al⁽²⁸⁾ observaram que indivíduos infectados pelo HBV, após a soro conversão para o HIV, eram mais propensos a apresentar viremia crônica e infecção sintomática pelo HBV em relação aos HIV negativos. Interessantemente, um estudo australiano sugeriu que o dano hepático, avaliado pelos níveis de alanina aminotransferase (ALT), foi menos grave em pacientes com infecção pelo HIV e replicação ativa do HBV, quando detectado pelo HBeAg⁽²⁹⁾.

A história natural da infecção pelo HIV foi alterada com o advento do TARV. Estes medicamentos tornaram-se disponíveis em 1996 e mudaram significativamente o curso da doença hepática em pacientes co-infectados. Há evidências sugestivas de que a reconstrução do sistema imune pode, por si só, causar aumento dos níveis de aminotransferases, resultante de uma intensa resposta citotóxica de linfócitos T⁽³⁵⁾. A Lamivudina, frequentemente administrada com parte do TARV, é um inibidor da replicação do HBV e pode levar à diminuição no HBV DNA e HBeAg, com normalização dos níveis de aminotransferase em pacientes infectados pelo HBV⁽³⁶⁻³⁹⁾. Há vários relatos demonstrando resistência do HBV à Lamivudina, aparecimento de um vírus mutante^(35,39-42), aumento do HBV DNA⁽³⁶⁾, lesão hepatocelular após o início do tratamento⁽⁴³⁾ e interrupção do mesmo⁽⁴¹⁾. Uma recente análise da Multicenter AIDS Cohort determinou que indivíduos co-infectados HBV/HIV experimentaram altas taxas de mortalidade relacionada à hepatopatia em relação aos pacientes mono-infectados pelo HIV⁽⁸⁾.

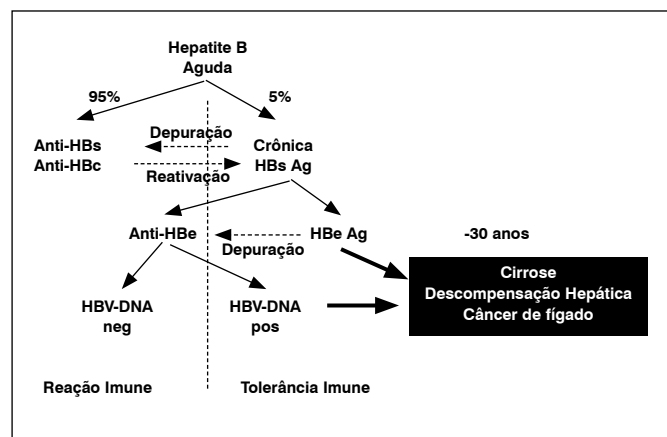


Figura 2. História natural da hepatite B crônica. HBe, core da hepatite B; HBe, e da hepatite B; HBeAg, antígeno e da hepatite B; HBs superfície da hepatite B; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; HBV, vírus da hepatite B.⁽⁹¹⁾

Diagnóstico

As diretrizes atuais sugerem testar o HBsAg, o anticorpo contra o core (anti-HBc) e o anti-HBs⁽²⁰⁾. Estes três marcadores sorológicos identificam a maioria dos casos com exposição prévia ao HBV, incluindo aqueles com infecção crônica. Indivíduos negativos para os três marcadores são candidatos à imunização. Apesar de que o HBeAg é um marcador de replicação viral, uma proporção significativa dos pacientes infectados pelo HBV pode portar uma cepa do vírus que contém uma mutação ("stop codon"), que impede a síntese do HBeAg. Esta variante é particularmente comum em áreas onde o HBV é endêmico,

como a Ásia e o Mediterrâneo^(44,45). A presença desta variante tem sido associada com uma resposta sustentada pior ao tratamento, quando constitui mais que 20% da composição viral em um indivíduo⁽⁴⁶⁾. Uma cepa HBeAg negativa foi associada a um surto de hepatite fulminante em Israel⁽⁴⁷⁾; estudos subsequentes não detectaram aumento do risco de hepatite fulminante com esta variante nos EUA⁽⁴⁸⁾. Diferenças na prevalência desta variante em pacientes com ou sem HIV não foram identificadas.

Infecção Oculta pelo HBV

A infecção oculta pelo HBV é caracterizada pela ausência do HBsAg, com HBV DNA potencialmente infeccioso, presente no fígado, no soro ou em ambos. A presença do anti-HBc isolado tem sido identificado como um marcador preditor de infecção oculta pelo HBV. Vários estudos têm mostrado que a prevalência do anti-HBc isolado é maior em pacientes com HIV^(19,49-52), entretanto, tanto a prevalência, quanto a significância clínica deste padrão permanecem controversos. Hofer et al⁽⁴⁹⁾ investigaram 57 pacientes da Swiss HIV Cohort, com anti-HBc isolado. Observaram este padrão em 54% dos usuários de droga injetável infectados pelo HIV. Nestes pacientes foi realizada reação em cadeia da polimerase para detecção do HBV DNA, que mostrou 29,8% de positividade em todas as medidas e 89,5% em, pelo menos, uma medida. Em outro estudo realizado por Núñez et al⁽⁵³⁾, foram avaliadas amostras de soro de 85 pacientes HIV positivos com anti-HBc isolado, sendo que em nenhum foi detectado HBV DNA.

Recentemente, em uma análise da Aquitaine Cohort, foi detectado HBV DNA em apenas um paciente dentre 160 com HIV reagente e anti-HBc isolado⁽⁵⁴⁾. Uma amostra aleatória com 240 indivíduos virgens de TARV da Adult AIDS Clinical Trial Group (AACTG) evidenciou 16% de prevalência (95% de intervalo de confiança, 11,2 a 20,5) de anti-HBc isolado; entre estes indivíduos, aproximadamente 10% apresentaram HBV DNA positivo⁽¹⁴⁾. O título mediano de HBV DNA para pacientes com anti-HBc isolado foi de 200 cópias/mL (200 a $1,53 \times 10^{10}$ cópias/mL), comparado com $2,16 \times 10^9$ cópias/mL (200 a $8,6 \times 10^{10}$ cópias/mL) para aqueles com infecção aguda ou crônica. Este dado é consistente com o baixo nível de replicação relatado em outros estudos sobre infecção oculta pelo HBV^(52, 55, 56).

A implicação clínica da infecção oculta pelo HBV permanece indeterminada. Hipoteticamente, poderia aumentar o risco de hepatotoxicidade aos medicamentos, reduzir a resposta ao tratamento do HCV e levar à lesão hepática. Este padrão de infecção tem sido implicado em doença hepática significativa, levando ao aparecimento de HCC⁽⁵⁷⁻⁶²⁾, também tem sido identificada como causa de transmissão do HBV em transplantes hepáticos e transfusão de hemoderivados^(63,64). No Swiss HIV Cohort Study foi observada uma associação entre positividade do HBV DNA e níveis elevados de ALT em pacientes com anti-HBc isolado, com ou sem co-infecção pelo HCV⁽⁴⁹⁾. Outros estudos têm mostrado altas proporções de infecção oculta pelo HBV em grupos de pacientes selecionados com valores elevados de ALT, em comparação com grupos controle^(51,65). No entanto, outros estudos não observaram esta associação^(52, 66, 67). A análise seccional-transversal do AACTG mostrou níveis de aminotransferase comparáveis em todos os grupos caracterizados por padrão sorológico⁽¹⁴⁾, entretanto um estudo longitudinal destes pacientes seria necessário para determinar os efeitos da infecção oculta pelo HBV na patogênese da doença hepática no decorrer do tempo.

Seleção e Manejo dos Candidatos ao Tratamento

A intervenção terapêutica na infecção pelo HBV é controversa e complexa. As diretrizes terapêuticas de três grandes organizações (American Association for the study of the Liver Di-

sease, European Association for Study of the Liver Disease e Asian Pacific for the Study of the Liver Disease), assim como outros painéis de “experts”, divergem profundamente quanto à seleção de pacientes para início do tratamento e em relação ao papel e o melhor momento de indicação da biópsia hepática. Portanto, não seria surpresa o fato de que em relação à co-infecção HBV/HIV as recomendações diverjam mais ainda^(20, 68, 69). O objetivo da intervenção terapêutica é evitar a progressão da doença, reduzir a morbidade e mortalidade, e reduzir o risco de desenvolvimento do HCC. Estes objetivos devem ser atingidos de uma forma economicamente viável. A relação custo/benefício varia dramaticamente ao redor do mundo, dependendo do produto interno bruto e da renda *per capita* de cada país onde o paciente reside. Conseqüentemente, a seleção de pacientes sob risco, para o qual o tratamento é desejável, deve ser baseada em marcadores relacionados ao contexto econômico do país e na disponibilidade/custos de recursos terapêuticos.

O nível de ALT é o marcador mais disponível e de menor custo. Muitos especialistas concordam que níveis acima de duas vezes o limite superior da normalidade (LSN) indicariam intervenção. No entanto muitos tratariam mesmo com níveis mais baixos, baseados no nível de HBV DNA e lesão histológica. A combinação de ALT e HBV DNA, frequentemente, é usada em algoritmos de tratamento. Títulos de HBV DNA > 10⁵ cópias/mL são significativamente associados com lesões hepáticas progressivas. Pacientes com ALT > 2xLSN e com HBV DNA > 10⁵ cópias/mL são bons candidatos à intervenção terapêutica. Estes pacientes podem não necessitar de biópsia hepática antes do início do tratamento. Para indivíduos com valores de ALT normal ou < 2xLSN e para indivíduos com HBV DNA em baixos títulos, a biópsia hepática para avaliar a atividade histológica e o grau de fibrose pode fornecer informação importante antes de se indicar a terapêutica (Figura 3).

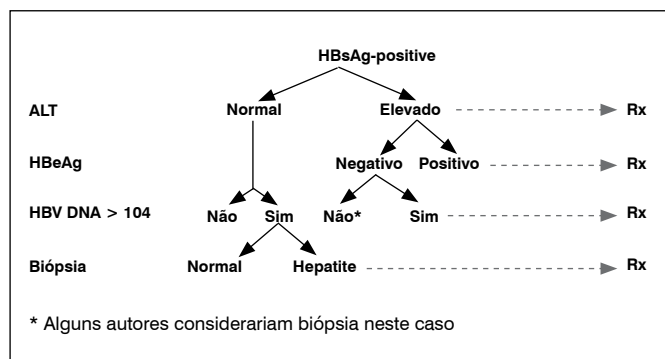


Figura 3. Algoritmo de decisão de tratamento de pacientes na co-infecção HBV/HIV.

ALT=alanina aminotransferase; Rx=tratamento⁽⁹⁰⁾

Todos os pacientes que têm infecção crônica pelo HBV e também infecção pelo HIV devem ser vacinados contra o vírus da hepatite A, quando forem susceptíveis. Todos devem ser submetidos à avaliação e outras doenças hepáticas, incluindo hemocromatose e deficiência de α -1 antitripsina. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar fatores que podem acelerar a hepatopatia, particularmente o álcool e drogas ilícitas, devendo ser orientados ainda a não consumir mais que 2g/dia de acetaminofen cronicamente.

O rastreamento para HCC é mandatório. Muitos especialistas monitoram os níveis de α -fetoproteína (AFP) semestralmente e solicitam ultra-som, pelo menos, anualmente. Alterações nestes exames devem ser investigadas com tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética para definir o tamanho, estrutura e localização de um possível HCC.

Opções de Tratamento Para o HBV em Pacientes Infectados pelo HIV

Estudos clínicos geralmente determinam um ou mais “end-points” para morbidade e mortalidade. Estes objetivos incluem supressão do HBV DNA (comparação da queda média da carga viral versus a percentagem de pacientes que atingem reduções de carga viral abaixo do limite definido pelo “endpoint”), perda do HBeAg, aparecimento do anti-HBc, melhora da histologia hepática usando escores padronizados e, raramente, perda do HBsAg com aparecimento do anti-HBs. Muitos estudos usam a combinação destes “endpoints” para definir o sucesso terapêutico. Isto, frequentemente, dificulta a comparação direta entre ensaios clínicos. A intervenção terapêutica na co-infecção HBV/HIV deve ser categorizada pelo nível de CD4+, história de tratamento anti-retroviral, regime anti-retroviral atual e presença de co-morbidades (exemplo, disfunção renal).

Agentes Para o Tratamento da co-infecção HBV/HIV

Interferons Convencionais e Peguilados

Estudos iniciais com interferon alfa (IFN- α) foram desapontadores. McDonald et al⁽⁷⁰⁾ relataram que 33% dos pacientes mono-infectados com HBV responderam ao tratamento e nenhum co-infectado com HIV respondeu. Brook et al⁽⁷¹⁾ relataram que em um modelo de análise multi-variada, a presença de infecção pelo HIV era fator preditor de não resposta ao INF. Entretanto, Zinkernagel et al⁽⁷²⁾ descreveram o tratamento de 25 HBV/HIV co-infectados e observaram boa resposta dos níveis de HBV DNA, porém não na soro conversão de HBeAg para anti-HBe. Di Martino et al⁽⁷³⁾, retrospectivamente, analisaram 69 co-infectados HBV/HIV e compararam a evolução terapêutica com mono-infectados HBV. Observaram que a co-infecção pelo HIV estava relacionada com uma pior resposta e maior possibilidade de recidiva após o tratamento. Pacientes com níveis de CD4+ mais elevados obtiveram mais sucesso. Apesar de que dados recentes sugerem que o interferon peguila-do proporciona um resultado superior ao interferon convencional em pacientes mono-infectados, nenhum estudo clínico prospectivo, randomizado e controlado foi realizado em co-infectados HBV/HIV.

Análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos

O primeiro análogo de nucleosídeo potente utilizado contra o HBV foi a Lamivudina (3TC), que também é utilizada contra o HIV^(74, 75) como componente do esquema ARV. Esta medicação foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para ser utilizada contra o HBV em baixa dose. Apesar de ser muito bem tolerada pelos pacientes, apresenta uma facilidade para ocorrência de resistência. Benhamou et al⁽⁷⁶⁾ descreveram o tratamento de 66 co-infectados, com Lamivudina 150 mg/dia, como parte do esquema anti-retroviral. O HBV DNA tornou-se indetectável em 86% dos pacientes em 2 meses, mas ocorreu o aparecimento de resistência em 33% dos pacientes em 2 anos. Wolters et al⁽⁷⁷⁾ reportaram o desenvolvimento de mutantes resistentes YMDD (tirosina, metionina, aspartato, aspartato) a uma taxa de 25% dos pacientes em 1 ano e em 52% após 2 anos de exposição à lamivudina, em co-infetados. A emergência de um vírus resistente à Lamivudina, em um contexto de reconstituição imunológica, pode estar relacionada à exacerbação aguda da hepatite B, morbidade significativa, e até óbito^(85, 78). A taxa de aparecimento de resistência à Lamivudina é maior em co-infectados HBV/HIV que em mono-infectados HBV (Figura 4).

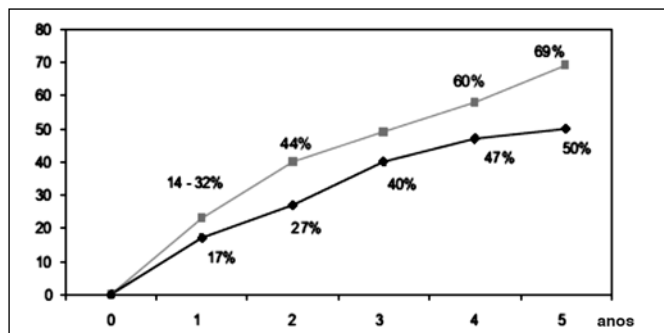


Figura 4. Eficácia da Lamivudina contra o HBV em pacientes co-infetados HBV/HIV e o risco de seleção de mutantes resistentes. Mutantes YMDD (quadrados); soro-conversão do Hbe Ag (losangos).⁽⁶¹⁾

O Adefovir Dipivoxil é um análogo de nucleosídeo que foi inicialmente estudado como agente anti-retroviral. Esta indicação caiu por terra pela necessidade de doses mais elevadas (30 mg/dia) e a associação com nefrotoxicidade. Em função de sua alta atividade contra o HBV, foi possível a sua utilização em dose mais baixa e segura (10 mg/d). Benhamou et al⁽⁷⁹⁾ trataram 35 co-infetados previamente experimentados com Lamivudina e já com resistência. O Adefovir foi considerado seguro, bem tolerado e levou a uma redução significativa do HBV DNA em relação ao pré-tratamento. Estudos subseqüentes não evidenciaram a emergência de mutações previamente conhecidas ou desconhecidas na transcriptase reversa do HIV⁽⁸⁰⁾. Esta ocorrência poderia significar aparecimento de resistência cruzada no HIV ao Tenofovir.

Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) é um análogo de nucleotídeo que apresenta atividade significativa contra o HBV e o HIV. Foi também, inicialmente, desenvolvido como anti-retroviral, porém em estudos clínicos se mostrou potente supressor da replicação do HBV. Nelson et al⁽⁸¹⁾ descreveram os resultados do tratamento com TDF em 20 co-infetados HBV/HIV⁽⁸²⁾, tratados por um tempo mediano de 108 semanas. Uma análise retrospectiva revelou uma redução mediana do HBV DNA de 4 logs. Os níveis séricos medianos de ALT reduziram, em relação ao pré-tratamento, de 96 para 43 UI/mL. O decaimento do HBV DNA foi mais rápido em pacientes portadores de mutações YMDD, associadas à resistência à Lamivudina.

Uma análise recente de dois grandes estudos multicêntricos, randomizados, controlados com placebo avaliaram a evolução de pacientes co-infetados HBV/HIV virgens de tratamento e experimentados⁽⁸²⁾. Após 48 semanas de tratamento com TDF a redução média nos títulos de HBV DNA foi de 4 a 5 log₁₀ cópias/mL e ocorreu independentemente do uso prévio e resistência à Lamivudina. Uma redução similar nos títulos do HBV DNA ocorreu em virgens de tratamento ARV e nos experimentados com Lamivudina e TDF. No entanto, este estudo revelou uma tendência para uma maior supressão do HBV DNA e menor risco de resistência à Lamivudina em pacientes tratados com a combinação de ambas, quando comparado com pacientes que receberam Lamivudina em monoterapia. Resultados de um outro estudo, em uma pequena coorte de pacientes (n=6), tratados por 96 semanas com Lamivudina e TDF, não mostraram resistência.

Um estudo randomizado comparando Adefovir e TDF em co-infetados HBV/HIV com resistência prévia à Lamivudina mostrou clara eficácia de ambos agentes neste cenário⁽⁸⁴⁾. Entre pacientes mono-infetados por HBV com resistência à Lamivudina, apenas 44% dos indivíduos apresentaram níveis de HBV DNA abaixo de 10⁵ cópias/mL após 48 semanas de tratamento com adefovir, em contraste aos 100% de pacientes tratados com TDF (p=0,001). O tenofovir está disponível em uma combinação com emtricitabina para o tratamento do HIV,

no entanto não há dados publicados a respeito desta combinação para o tratamento do HBV.

O Entecavir foi, recentemente, aprovado pelo FDA (2005) para tratamento da hepatite B. Mostrou-se um fármaco bem tolerado e altamente efetivo para promover a redução dos níveis de HBV DNA em mono-infetados pelo HBV^(85,86). No entanto, em pacientes experimentados para Lamivudina, observa-se resistência ao Entecavir⁽⁸⁷⁾. Esta medicação não apresenta ação anti-retroviral. Em pacientes co-infetados HBV/HIV há um estudo recente de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo em 68 pacientes⁽⁸⁸⁾ que mostrou rápida queda dos níveis de HBV DNA e normalização dos níveis de ALT, em 24 semanas, nos pacientes com resistência prévia à Lamivudina. Os efeitos adversos foram comparáveis ao grupo placebo.

Tratamento de Indivíduos Co-infetados HBV/HIV com a Imunidade Preservada

As diretrizes atuais de tratamento do HIV sugerem que pacientes com níveis de CD4+ acima de 350 céls/μL não devem iniciar TARV. Os pacientes infectados pelo HBV nesta circunstância podem encontrar critério de tratamento conforme um ou mais das condições citadas abaixo:

1. Optar por observar o paciente sem tratamento, assumindo que a progressão da doença do HIV levará ao início do TARV, o qual poderá conter um ou dois agentes com atividade contra o HBV;
2. Iniciar o TARV com um esquema apropriado se o CD4+ estiver próximo de 350 céls/μL ou se a carga viral do HIV for elevada;
3. Usar um esquema de tratamento para o HBV com baixa probabilidade de levar à resistência cruzada para o tratamento do HIV.

As opções de tratamento para infecção pelo HBV em pacientes com infecção pelo HIV e função imunológica preservada incluem o IFN-α, Adefovir e Entecavir (todos sem ação contra o HIV)⁽⁸⁸⁾. A utilização destes fármacos não limitará a utilização futura de esquemas anti-retrovirais. Pacientes com CD4+ > 500 céls/μL podem ser submetidos a um curso limitado de tratamento com interferon, na expectativa de que se atinja a soro conversão e uma limitação a longo prazo da atividade da doença, sem a necessidade de uma terapêutica supressiva contínua. Estudos recentes, em mono-infetados com HBV, sugerem que um curso de interferon peguilado alfa-2a por 48 semanas é mais efetivo que a utilização de Lamivudina em monoterapia (89 e ambos do NEJM). Apesar de que efeitos adversos podem ser significantes, a possibilidade de resposta terapêutica sustentada, após curso definido de tratamento, parece bastante interessante. No entanto, a durabilidade da resposta a longo prazo em pacientes co-infetados HBV/HIV tratados com interferon peguilado ainda não é conhecida.

Tratamento de Indivíduos Co-infetados HBV/HIV com a Imunidade Comprometida

A primeira meta do tratamento em pacientes co-infetados com função imunológica comprometida deve ser a supressão da replicação do HIV. É incumbência do clínico escolher o esquema de TARV que contenha agentes capazes de tratar a hepatite B, se indicado⁽⁸⁸⁾. Mesmo em pacientes com doença hepática quiescente durante períodos de disfunção imune, a restauração da imunidade com o TARV pode levar à injúria hepática. Consequentemente, alguns especialistas consideram os níveis de HBV DNA antes de escolher o esquema de TARV. Como descrito anteriormente, a Lamivudina tem excelente ação contra ambos os vírus em pacientes virgens de tratamento. No entanto, os pacientes devem ser monitorizados para o aparecimento precoce da mutação YMDD, associada à resistência. Novos agentes, com menor chance de induzir

resistência, podem ser uma escolha melhor para esquemas de longa duração. O Tenofovir parece ser altamente efetivo, apesar de que um seguimento de longo prazo ainda seja necessário. Relatos anedóticos de utilização de TDF associado à emtricitabina mostraram efetividade. O Entecavir e o Adefovir são opções válidas, porém sua indicação levará a se acrescentar mais uma medicação em um esquema anti-retroviral já complexo.

Imunização Contra Hepatite A e B em Pacientes Portadores do HIV

Todos os indivíduos que tenham marcadores sorológicos negativos para hepatite A e B devem ser imunizados. Há uma elevação no risco de ocorrência de hepatite A aguda grave/fulminante em portadores de hepatite crônica B⁽⁹³⁾. A resposta vacinal é baixa em pacientes com baixas contagens de CD4+. A imunização contra hepatite A deve ser realizada o mais precocemente possível e, em pacientes com CD4+ baixo, repetida após elevação do mesmo com o TARV. Este raciocínio se aplica para a imunização contra a hepatite B. Deve-se realizar monitorização anual do título de anti-HBs, dado que este tende a cair ao longo do tempo e, para proteção, é desejável que seja > 100 UI/mL. Pode ser necessário indicar doses de reforço par atingir este objetivo.

Hepatotoxicidade dos Medicamentos Anti-retrovirais em Portadores de Hepatite B

Em média, 5 a 10% dos pacientes HIV reagentes apresentam elevação significativa de enzimas hepáticas após o início do TARV. Esta taxa é maior em pacientes portadores de hepatite B crônica e o sucesso no tratamento desta moléstia pode reduzir a chance de efeitos adversos de natureza hepática. Particularmente, alguns fármacos (exemplo, Nevirapina, Efavirenz e Ritonavir em dose plena) causam hepatotoxicidade mais

frequentemente. Os exames de avaliação hepática devem ser cuidadosamente monitorizados em pacientes que iniciam o TARV, particularmente, quando as medicações citadas são utilizadas em pacientes com hepatite B crônica.

A toxicidade cumulativa pode explicar elevações de aminotransferases além da alteração basal gerada pela própria hepatite B crônica. Esta alteração pode se tornar evidente tardiamente, de 4 a 6 meses após o início do TARV.

A elevação das enzimas hepáticas como resultado do TARV pode ocorrer por outros mecanismos além da injúria direta pelas drogas. A reconstituição imune e reações de hipersensibilidade podem estar envolvidas. Em pacientes com contagens baixas de CD4+ e altos títulos de HIV RNA, o TARV bem sucedido pode intensificar a resposta imunológica de forma que os hepatócitos que apresentem antígenos do HBV podem ser reconhecidos e maciçamente destruídos. Nos casos em que os pacientes estejam assintomáticos e os níveis de aminotransferase não ultrapassem 10xLSN (toxicidade grau 4), o tratamento deve ser mantido com uma monitorização cuidadosa das provas hepáticas⁽⁹¹⁾. Fenômenos de hipersensibilidade podem ocorrer precocemente com o uso de Nevirapina, Abacavir e Amprenavir, acompanhados de elevação de aminotransferases, em um contexto de reação sistêmica ao medicamento. A presença de hepatite B crônica não parece contribuir para ocorrência deste tipo de reação.

A toxicidade hepática pode ocorrer como conseqüência de lesão mitocondrial em pacientes recebendo análogos de nucleosídeos, particularmente Zidovudina, Didanosina ou Estavudina. As características histopatológicas de esteatose são mais comuns em mulheres, obesos, ou quando duas destas drogas são utilizadas juntas por longos períodos. Salienta-se ainda que os pacientes HIV positivos podem necessitar de outras medicações, que não os anti-retrovirais, potencialmente hepatotóxicas, e que devem ser submetidos à monitorização cuidadosa das provas hepáticas, particularmente em co-infectados HBV/HIV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797-1801
2. Shi J, Zhu L, Liu S, Xie WF. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. *Br J Cancer* 2005;92:607-612
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-156
4. World Health Organization (WHO) Fact Sheet WHO/204. Hepatitis B. 2000. Available at: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en. Accessed May 11, 2005
5. Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. *AIDS* 2004;18:1169-1177
6. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the Euro-SIDA cohort. *AIDS* 2005;19:593-601
7. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004;18:2039-2045
8. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-1926
9. MacKellar DA, Valleroy LA, Secura GM, et al. Two decades after vaccine licensure: hepatitis B immunization and infection among young men who have sex with men. *Am J Public Health* 2001;91:965-971
10. Rogers AS, Lindsey JC, Futterman DC, Zimmer B, Abdalian SE, D'Angelo LJ, for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 220 Team. Serologic examination of hepatitis B infection and immunization in HIV-positive youth and associated risks. *AIDS Patient Care STDS* 2000;14:651-657
11. Kuo I, Sherman SG, Thomas DL, Strathdee SA. Hepatitis B virus infection and vaccination among young injection and non-injection drug users: missed opportunities to prevent infection. *Drug Alcohol Depend* 2004;73:69-78
12. Coleman PJ, McQuillan GM, Moyer LA, Lambert SB, Margolis HS. Incidence of hepatitis B virus infection in the United States, 1976-1994: estimates from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Infect Dis* 1998;178:954-959
13. Dimitrakopoulos A, Takou A, Haida A, Molangeli S, Gialeraki A, Kordossis T. The prevalence of hepatitis B and C in HIV-positive Greek patients: relationship to survival of deceased AIDS patients. *J Infect* 2000;40:127-131
14. Shire NJ, Rouster SD, Rajcic N, Sherman KE. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:869-875
15. Rodriguez-Mendez ML, Gonzalez-Quintela A, Aguilera A, Carballo E, Barrio E. Association of HCV and HBV markers in Spanish HIV-seropositive patients in relation to risk practices. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2093-2097
16. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnoses of HIV/AIDS-32 States, 2000-2003. *Morbidity Mortal Wkly Rep MMWR* 2004;53:1106-1110
17. Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, Lyter DW, Valdiserri RO, Belle SH, Ho M. Sexual transmission efficiency of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus among homosexual men. *JAMA* 1990;264:230-234
18. Scharnschmidt BF, HeldMJ, Hollander HH, et al. Hepatitis B in patients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival. *Ann Intern Med* 1992;117:837-838
19. Rodriguez-Mendez ML, Gonzalez-Quintela A, Aguilera A, Barrio E. Prevalence, patterns, and course of past hepatitis B virus infection in intravenous drug users with HIV-1 infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1316-1322
20. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. *Morbidity Mortal Wkly Rep MMWR* 2004;53: 54-58
21. Fattovich G, Broilo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32:294-298
22. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al, for the EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. *Hepatology* 1995;21:77-82
23. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135: 759-768
24. Fong TL, Di Bisceglie AM, Biswas R, et al. High levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity. *J Med Virol* 1994;43:155-158
25. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734-739
26. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al, for The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. *J Hepatol* 1994;21:656-666
27. Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991;163:1138-1140
28. Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM, et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1991;163:454-459
29. Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989;160:577-582
30. Koziel M. The immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. In: Schinazi RF,

- Sommadossi JP, Thomas HC, eds. Therapies for Viral Hepatitis Atlanta, GA: International Medical Press; 1998:53-64
31. Perrillo RP, Regenstien FG, Roodman ST. Chronic hepatitis B in asymptomatic homosexual men with antibody to the human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1986;105: 382-383
 32. Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989;160:577-582
 33. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997;11:597-606
 34. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-1310
 35. Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman KE. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999;28:1032-1035
 36. Carton JA, Maradona JA, Asensi V, Rodriguez M, Martinez A. Lamivudine for chronic hepatitis B and HIV co-infection. *AIDS* 1999;13:1002-1003
 37. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, Goh LE, Thakrar B, Atkins M, for the CAESAR Coordinating Committee. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). *J Infect Dis* 1999;180:607-613 Nagai K, Hosaka H, Kubo S, Nakamura N, Shinohara M, Nonaka H. Highly active antiretroviral therapy used to treat concurrent hepatitis B and human immunodeficiency virus infections. *J Gastroenterol* 1999;34:275-281
 39. Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens. *Clin Infect Dis* 2001;32:963-969
 40. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1302-1306
 41. Neau D, Schvoerer E, Robert D, et al. Hepatitis B exacerbation with a precore mutant virus following withdrawal of lamivudine in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Infect Dis* 2000;181:192-194
 42. Piroth L, Grappin M, Buisson M, Duong M, Portier H, Chavanet P. Hepatitis B virus seroconversion in HIV-HBV coinfecting patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:356-357
 43. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, et al, for the APROCO Study Group. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3451-3455
 44. Santantonio T, Jung MC, Miska S, Pastore G, Pape GR, Will H. High prevalence and heterogeneity of HBV preC mutants in anti-HBe-positive carriers with chronic liver disease in southern Italy. *J Hepatol* 1991;13(suppl 4):S78-S81
 45. Santantonio T, Jung MC, Miska S, Pastore G, Pape GR, Will H. Prevalence and type of pre-C HBV mutants in anti-HBe positive carriers with chronic liver disease in a highly endemic area. *Virology* 1991;183:840-844
 46. Brunetto MR, Giarin M, Saracco G, et al. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;105:845-850
 47. Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1705-1709
 48. Liang TJ, Hasegawa K, Munoz SJ, et al. Hepatitis B virus precore mutation and fulminant hepatitis in the United States. A polymerase chain reaction-based assay for the detection of specific mutation. *J Clin Invest* 1994;93:550-555
 49. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opravil M, for the Swiss HIV Cohort Study. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:6-13
 50. Vazquez-Vizoso F, Eiroa P, Ledo L, Anbarro L, Hernandez M, Ojea R. HIV infection and isolated detection of anti-HBc. *Gastroenterology* 1994;106:823-824
 51. Sanchez-Quiano A, Jauregui JJ, Leal M, et al. Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. *J Hepatol* 1993;17:288-293
 52. Jilg W, Sieger E, Zachoval R, Schatzl H. Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. *J Hepatol* 1995;23:14-20
 53. Nunez M, Rios P, Perez-Olmeda M, Soriano V. Lack of 'occult' hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2002;16:2099-2101
 54. Neau D, Winnock M, Jouvencel AC, et al. "Occult" hepatitis B virus infection in HIV-infected patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen: Aquitaine cohort, 2002-2003. *Clin Infect Dis* 2005;40:750-753
 55. Brechot C, Thiers V, Kremsdorff D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology* 2001;34:194-203
 56. Chemin I, Zoulim F, Merle P, et al. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol* 2001;34:447-454
 57. Mezzelani P, Quaglio G, Venturini L, Lugoboni F, for the Intersert Group of Scientific Collaboration. The significance of the isolated anti-HBc carrier. A study of 1797 drug addicts. *Recenti Prog Med* 1994;85:419-424
 58. Shiota G, Oyama K, Udagawa A, et al. Occult hepatitis B virus infection in HBs antigen-negative hepatocellular carcinoma in a Japanese population: involvement of HBx and p53. *J Med Virol* 2000;62:151-158
 59. Koyama H, Nishizawa Y, Kinoshita H, Fujimoto T, Morii H. Hepatocellular carcinoma with occult chronic hepatitis-hepatitis B virus as a pathogenetic factor of hepatocellular carcinoma. *Osaka City Med J* 1988;34:51-66
 60. Uchida T, Shimojima S, Gotoh K, Shikata T, Mimura S. Pathology of livers infected with "silent" hepatitis B virus mutant. *Liver* 1994;14:251-256
 61. Takeuchi M, Fujimoto J, Niwamoto H, Yamamoto Y, Okamoto E. Frequent detection of hepatitis B virus X-gene DNA in hepatocellular carcinoma and adjacent liver tissue in hepatitis B surface antigen-negative patients. *Dig Dis Sci* 1997;42:2264-2269
 62. Paterlini P, Poussin K, Kew M, Franco D, Brechot C. Selective accumulation of the X transcript of hepatitis B virus in patients negative for hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1995;21:313-321
 63. Thiers V, Nakajima E, Kremsdorff D, et al. Transmission of hepatitis B from hepatitis-B-seronegative subjects. *Lancet* 1988;2:1273-1276
 64. Hoofnagle JH, Seefe LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978;298:1379-1383
 65. Scully LJ, Sung H, Pennie R, Gill P. Detection of hepatitis B virus DNA in the serum of Canadian hepatitis B surface antigen negative, anti-HBc positive individuals, using the polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1994;44:293-297
 66. Luo KX, Zhou R, He C, Liang ZS, Jiang SB. Hepatitis B virus DNA in sera of virus carriers positive exclusively for antibodies to the hepatitis B core antigen. *J Med Virol* 1991; 35:55-59
 67. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Occult hepatitis B virus infection and clinical outcomes of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Microbiol* 2002;40:4068-4071
 68. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS* 2005;19:221-240
 69. Soriano V, Miro JM, Garcia-Samaniego J, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004;11: 2-17
 70. McDonald JA, Caruso L, Karayiannis P, et al. Diminished responsiveness of male homosexual chronic hepatitis B virus carriers with HTLV-III antibodies to recombinant alpha interferon. *Hepatology* 1987;7:719-723
 71. Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989;10:761-763
 72. Zinkernagel RM. Immunity, immunopathology and vaccines against HIV? *Vaccine* 2002;20:1913-1917
 73. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002; 123:1812-1822
 74. Kattama C, Ingrand D, Loveday C, et al, for the Lamivudine European HIV Working Group. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naive patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. *JAMA* 1996;276:118-125
 75. Benhamou Y, Kattama C, Lunel F, et al. Effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. *Ann Intern Med* 1996;125:705-712
 76. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1302-1306
 77. Wolters LM, Niesters HG, Hansen BE, et al. Development of hepatitis B virus resistance for lamivudine in chronic hepatitis B patients co-infected with the human immunodeficiency virus in a Dutch cohort. *J Clin Virol* 2002;24:173-181
 78. Bonacini M, Kurz A, Locarnini S, Ayres A, Gibbs C. Fulminant hepatitis B due to a lamivudine-resistant mutant of HBV in a patient coinfecting with HIV. *Gastroenterology* 2002;122:244-245
 79. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet* 2001;358:718-723
 80. Delaugerre C, Marcelin AG, Thibault V, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) Type 1 reverse transcriptase resistance mutations in hepatitis B virus (HBV)-HIV coinfecting patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 milligrams of adefovir dipivoxil combined with lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1586-1588
 81. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS* 2003;17:F7-F10
 82. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004;189:1185-1192
 83. Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, Molina JM. Ninety-sixweek efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wildtype hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2004;39:1062-1064
 84. Peters MG, Anderson J, Lynch P, et al. Tenofovir disoproxil fumarate is not inferior to adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B virus in subjects who are coinfecting with HIV: results of ACTG A5127. Paper presented at: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: Foundation for Retrovirology and Human Health, February 22-25, 2005; Boston, MA. Available at: www.retroconference.org/Search_Abstract_2005/AbstractSearch.aspx
 85. de Man RA, Wolters LM, Nevens F, et al. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2001;34:578-582
 86. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002;123: 1831-1838
 87. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498-3507
 88. Pessoa M, Gazzard B, Huang A, et al. Entecavir in HIV/ HBV-co-infected patients: safety and efficacy in a phase II study (ETV-038) (abst 123). Presented at: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA. Available at: www.retroconference.org/2005/CD/Abstracts/25104.htm
 89. Marcellin P, Bernuau J, Martinot-Peignoux M, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in asymptomatic anti-HIV1 negative pregnant women and their children. *Dig Dis Sci* 1993;38:2151-2155
 90. Núñez M, Soriano V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:374-87
 91. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an international panel. *AIDS* 2005; 19: 221-240
 92. Clemens SAC, Fonseca JC, Azevedo T et al. Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33(1):1-10
 93. Laurence JC. Hepatitis A and B immunization of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005; 118(10A):75S-83S

SIMPLIFICAÇÃO DO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL COM A UTILIZAÇÃO DE INIBIDOR DE PROTEASE REFORÇADO COM BAIXAS DOSES DE RITONAVIR COMO MONOTERAPIA DE MANUTENÇÃO EM INDIVÍDUOS HIV POSITIVOS COM SUPRESSÃO VIRAL

ANTIRETROVIRAL TREATMENT SIMPLIFICATION UTILIZING RITONAVIR BOOSTED PROTEASE INHIBITOR MONOTHERAPY AS MAINTENANCE IN HIV INDIVIDUALS WITH VIRAL SUPPRESSION

Diego Falci¹, Mônica Bay², Eduardo Sprinz³

1 - Médico infectologista do complexo hospitalar Santa Casa, Porto Alegre

2 - Doutoranda da FFCM, Porto Alegre

3 - Coordenador ambulatório HIV/AIDS do HCPA, professor de medicina UFRGS

RESUMO

A terapia anti-retroviral (TARV) potente modificou completamente evolução clínica da infecção pelo HIV. No entanto, a toxicidade associada aos medicamentos, a adesão do paciente e a chance de resistência viral ainda constituem importantes obstáculos para o sucesso do tratamento. Neste sentido, um tratamento com menor incidência de efeitos adversos, de mais fácil utilização e que mantenha a potência antiviral é um objetivo a ser alcançado. A simplificação do tratamento com um inibidor de protease (principalmente atazanavir ou lopinavir) reforçado com baixas doses de ritonavir em pacientes como manutenção do tratamento em indivíduos com doença clínica estável e supressão viral é atrativa. O tratamento torna-se mais fácil e com menor chance de toxicidade mitocondrial, mais associada com os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos. Estudos, ainda limitados pelo curto tempo de observação (1 ano) e número reduzido de participantes, mostram que esta estratégia promove resultados semelhantes à TARV usualmente empregada sem que haja o desenvolvimento de resistência viral. Apesar desta importante limitação atual, se comprovada sua eficácia em outros ensaios clínicos comparativos, esta forma de simplificação será uma importante opção para tornar o tratamento menos tóxico e de mais fácil execução enquanto mantém a supressão viral.

Descritores: HIV, AIDS, terapia anti-retroviral, simplificação, inibidor da protease, monoterapia

ABSTRACT

Highly active antiretroviral treatment completely changed the clinical evolution of HIV infection. Nevertheless, drug related toxicity, patient adherence, and probability of viral resistance are important obstacles to the success of the treatment. Therefore, the goal is to find therapy with less adverse events, with more friendly utilization, while maintaining viral suppression. Simplification with a boosted protease inhibitor (mainly atazanavir or lopinavir) monotherapy as maintenance treatment in individuals with clinical stable disease and viral suppression is extremely attractive. The therapy becomes easier, probably without mitochondrial toxicity (more related to reverse transcriptase nucleosides analogues inhibitors). Still limited by the number of participants and time of observation (1 year), some trials showed that this strategy reaches similar results compared to the HAART usual approaches, without the development of HIV protease resistance mutations. Although the scarce data obtained so far, if these findings turn out to be supported by other well designed randomized trials, treatment simplification with boosted protease inhibitor will be an important option to minimize toxicity and increase adherence and preserving antiviral effectiveness.

Keywords: HIV, AIDS, antiretroviral treatment, simplification, protease inhibitor, monotherapy

INTRODUÇÃO

A terapia anti-retroviral (TARV) potente melhorou de forma dramática o prognóstico da infecção pelo HIV. Houve uma drásti-

ca diminuição da mortalidade, das complicações oportunistas e melhora na qualidade de vida⁽¹⁻⁵⁾, o que tornou crônico o tratamento desta infecção. A TARV baseia-se na associação de drogas anti-retrovirais e os esquemas atualmente reco-

mendados para o início do tratamento incluem como espinha dorsal a combinação de dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRAN) com um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN) ou com inibidor da protease (IP), acrescido ou não de pequenas doses de ritonavir (/r) ^(6,7).

No entanto, existem importantes barreiras no sucesso a médio e longo prazo do tratamento. As principais dificuldades estão associadas com a toxicidade dos medicamentos, adesão do paciente e resistência viral. O uso contínuo destes medicamentos está associado com um aumento progressivo da sua toxicidade, o que interfere na qualidade de vida do paciente e acrescenta complexidade e custos ao tratamento.

Baseado nisto, o presente artigo tem como objetivo discutir de forma resumida motivos para a contínua busca de esquemas terapêuticos melhores e revisar uma possível nova abordagem, a simplificação do tratamento com inibidor da protease reforçado com pequenas doses de ritonavir.

DIFICULDADES DO TRATAMENTO – Razões para a busca de novos tratamentos

Toxicidade dos medicamentos

Em geral, todas as classes de drogas disponíveis para o tratamento do HIV estão associadas com toxicidade. Os ITRANs estão claramente associados à toxicidade mitocondrial ⁽⁸⁻¹³⁾. Infelizmente, além de serem incorporados à cadeia do DNA transcrito pela transcriptase reversa viral (o que impede a replicação do HIV), acabam também por inibir em algum grau a atividade da DNA polimerase mitocondrial (mtDNA) humana. Este mecanismo é a mais provável explicação para o aparecimento de efeitos colaterais como acidose láctica, esteatose hepática, miopatia, pancreatite, neuropatia periférica e, principalmente, lipoatrofia (ver fotografias), os quais aumentam de incidência com o maior tempo de exposição às drogas.



Foto 1. homem pré-tratamento



Foto 2. com 3 anos de TARV



Foto 3. mulher pré-tratamento



Foto 4. com 2 anos de TARV

Fotos 1-4. É possível identificar a atrofia da gordura facial com o tratamento anti-retroviral



Foto 5. importante atrofia do tecido sub-cutâneo de membro inferiores com trajeto venoso visível

Os efeitos adversos associados aos ITRNN são mais pontuais: o efavirenz pode acarretar toxicidade no sistema nervoso central e 10 a 20% dos indivíduos desenvolvem aumento nos níveis de triglicérides e colesterol; a nevirapina, por sua vez, é responsável por quadros de hepatite medicamentosa, mais comum em mulheres com CD4 acima de 250 células/mm³ (nos homens com contagens superiores a 350 células/mm³). Ambas podem ser causa de reação de hipersensibilidade, que pode variar desde leve rash cutâneo até síndrome de Stevens-Johnson ^(6,7).

Por sua vez, os IPs estão principalmente relacionados à toxicidade metabólica, que se manifesta pelo desenvolvimento de resistência periférica a insulina (captação diminuída de glicose pelo tecido muscular e inibição da glicogênese hepática), acúmulo de gordura (visceral e giba), síndrome metabólica múltipla e dislipidemia, com aumentos no colesterol total (CT), fração LDL e triglicérides (TG) ^(8,14). Como se sabe, essas alterações estão relacionadas com aumento na morbidade e mortalidade por doença cardiovascular, inclusive nos indivíduos HIV positivos ^(8,15-17).

A tríade, dislipidemia, acúmulo de gorduras (visceral e/ou giba) - causados pelos IP - e lipoatrofia – consequência dos ITRN – pode ser chamada de lipodistrofia ou síndrome lipodistrófica. Estas complicações, principalmente a alteração na composição corporal, produzem na maior parte dos indivíduos um grande dano à auto-estima e geralmente ocasionam abandono de tratamento ou diminuição na adesão. Estratégias para corrigir ou amenizar este problema têm sido objeto de pesquisa em muitos centros de referência. Recentemente o governo brasileiro determinou a inclusão de oito novos procedimentos cirúrgicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) destinados à correção estética e reparadora destes graves problemas ⁽¹⁸⁾, medida esta que pode limitar alguma das dificuldades do tratamento anti-retroviral.

Adesão ao tratamento

A boa adesão ao tratamento é o principal limitante do sucesso da TARV ⁽¹⁹⁾. Neste sentido, cada vez mais se buscam drogas de mais fácil utilização (como por exemplo, sem restrições alimentares ou risco de interações medicamentosas indesejáveis) e com intervalo entre doses maior (o que proporciona dose única diária, por exemplo). Da mesma forma, tratamentos que utilizam um menor número de comprimidos também facilitam a adesão. e/ou menor número de tomadas pode facilitar ainda mais o tratamento e o seu sucesso ^(6,7,19,20). Assim, esquemas com dose única diária ou de menor quantidade simplificam a terapia e melhoram a adesão do indivíduo ao tratamento.

Resistência viral

A dinâmica do HIV no corpo humano é complexa. Ele possui elevada replicação viral e taxa de mutação, o que torna

a chance de supressão viral mais difícil (razão pela qual os tratamentos iniciais não obtinham sucesso virológico). Desta forma a TARV deve incluir drogas potentes e que sejam utilizadas de forma conjunta para aumentar a potência do tratamento e ser o mais abrangente possível, isto é, ter atividade contra todos os vírus do organismo (HIV original ou selvagem e HIV mutantes).

A busca por regimes mais simples, com menor toxicidade associada e que mantenham a potência anti-HIV das combinações atuais

Pelo acima exposto, ao considerar-se a infecção pelo HIV uma doença crônica é importante que se defina uma estratégia terapêutica potente, segura, de fácil utilização e com a menor toxicidade possível. Neste sentido, a simplificação do tratamento, na qual após sucesso inicial com os esquemas convencionais e supressão virológica sustentada (como por exemplo, há mais de 6 meses), retira-se uma ou duas drogas (estratégia de indução/manutenção) com o objetivo de facilitar a adesão e diminuir os efeitos adversos decorrentes do uso das medicações (além dos custos do tratamento) mostra-se extremamente atraente⁽²⁰⁻²¹⁾.

Alguns estudos, embasados na estratégia de indução/manutenção utilizaram esquemas com dois ITRN e um IP (indinavir) inicialmente com posterior suspensão, dos ITRN⁽²²⁻²⁴⁾. Infelizmente, essa estratégia de monoterapia (somente indinavir) apresentou um grande número de falhas virológicas associadas com mutações de resistência viral, o que tornou essa abordagem injustificável. Mesmo assim, nesses casos de falha virológica, a re-introdução das drogas retiradas (ITRANs) foi efetiva no resgate destes pacientes, que novamente apresentaram supressão virológica máxima.

Racional para a simplificação com IP/r

Estudos de farmacodinâmica mostram que a resistência viral ocorre quando o nível plasmático de um antimicrobiano está entre a concentração inibitória (CI) de 50%-90% dos espécimes virais isolados (área de replicação potencial). Nos regimes onde o ritonavir é co-administrado em pequenas doses (*/r*) no sentido de aumentar a concentração sérica do outro IP, a concentração plasmática mínima (Cmin) é elevada muito acima deste patamar, o que diminui significativamente a chance de resistência do HIV^(21,25,26). Em pacientes sem tratamento anti-retroviral (TARV) prévio e que utilizam esquemas com LPV/r ainda não foi observada mutação de resistência viral até hoje, mesmo com falha virológica documentada⁽²⁷⁻³¹⁾. Desta forma, a falência nestes casos é devida à falta de potência do esquema como um todo e não pelo desenvolvimento de resistência do HIV ao tratamento.

Com o advento de combinações mais potentes de drogas, especialmente com a utilização de */r*, a estratégia de simplificação (monoterapia) passa a ser novamente considerada no contexto da TARV e na prevenção de suas toxicidades. O alto quociente inibitório promovido por este facilitador farmacológico coloca estes esquemas como potenciais candidatos a monoterapia de manutenção. A associação de */r* melhora o perfil farmacocinético dos IPs e torna esta abordagem terapêutica bem mais atrativa. Assim, é possível a diminuição da dose do IP, menor número de pílulas ao dia, aumento no intervalo de dose e menor restrição alimentar (ver figura 1). Esta abordagem de simplificação, se comprovada sua eficácia, pode não somente minimizar muitos efeitos adversos como também diminuir custos e resultar em regimes mais aceitáveis pelos pacientes, com aumento na adesão ao tratamento⁽²¹⁾. Apesar desta abordagem reduzir a chance de falência viral, deve ser salientado que a toxicidade metabólica estará presente de forma variável dependente do IP utilizado.

Farmacocinética dos IPs com e sem pequenas doses de ritonavir (*/r*)

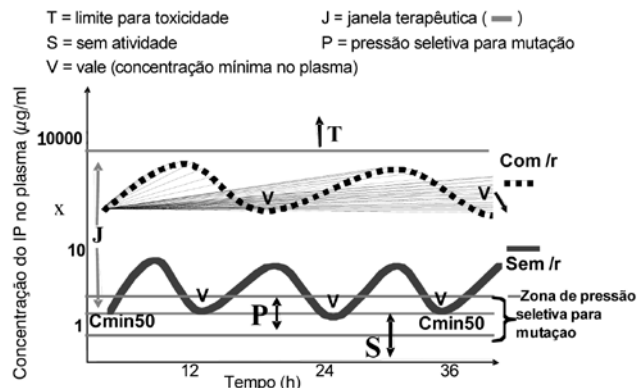


Figura 1. Influência de pequenas doses de ritonavir (*/r*) na farmacocinética de outros inibidores da protease (IPs) segundo referência 20.

Estudo com indinavir/r (IDV/r)

O indinavir foi um dos primeiros IPs a ser utilizado em terapia de combinação na dose de 800mg (associada a 100mg de RTV). Seus principais efeitos adversos são a toxicidade renal, evidenciada pela nefrolitíase, e a dislipidemia, hipertensão e resistência periférica a insulina, que freqüentemente requerem intervenções terapêuticas. Também pode causar aumento das bilirrubinas no plasma (que não costuma ter conseqüências maiores).

Em um estudo piloto a estratégia de simplificação foi empregada com IDV/r⁽³²⁾. 12 pacientes mantiveram por 48 semanas supressão virológica com IDV/r isolado. Todos os pacientes estavam em regimes de alta potência eficazes previamente; salienta-se que o IP escolhido possui um perfil farmacocinético favorável com relação à penetração em "santuários", como trato genital e líquido cefalorraquidiano (LCR); porém o significado clínico desta propriedade é ainda incerto.

Estudos com lopinavir/r (LPV/r)

É a combinação mais testada até hoje como monoterapia de simplificação⁽²⁹⁻³¹⁾, inclusive com resultados muito próximos aos que continuam com o tratamento usual, alguns com tempo de observação superior a 1 ano. O lopinavir é um IP co-formulado com */r* em uma mesma cápsula. Essa combinação é amplamente utilizada no tratamento do HIV e apresenta alta potência anti-retroviral e elevada barreira genética para o desenvolvimento de resistência ao HIV, características que a tornam atraente para a estratégia de simplificação. Tem como principais efeitos adversos o desenvolvimento freqüente de dislipidemia e intolerância gastrointestinal, com a ocorrência de diarreia em alguns pacientes.

De uma forma geral, aqueles indivíduos que apresentam falência viral, possuem níveis plasmáticos de LPV significativamente inferiores àqueles que não desenvolvem viremia detectável (isto pode ocorrer por menor adesão ao tratamento ou padrão farmacocinético diferente entre os indivíduos. Cabe ressaltar que não houve detecção de mutações associadas a resistência viral, mesmo nos pacientes que desenvolveram falência terapêutica. A re-introdução dos ITRANs previamente utilizados naqueles com viremia detectável, reduziu novamente a carga viral para os níveis anteriores à simplificação. níveis indetectáveis.

Estudos com atazanavir/r (ATZ/r)

Ao contrário dos demais IPs, o atazanavir pode utilizado em

dose única diária (com ou sem \backslash r) e apresenta um perfil metabólico mais seguro (não está associado com aumentos significativos de colesterol total, colesterol LDL e de triglicérides)^(33,34). O uso de ATV/r, associado com dois ITRN, é considerado um dos esquemas preferenciais para o tratamento da infecção pelo HIV^(6,7). O perfil favorável de ATV/r, que reúne potência, segurança e número reduzido de pílulas (o que facilita a adesão), o torna muito atrativo para o uso em monoterapia de manutenção. A ocorrência de icterícia em alguns pacientes e a interação negativa com drogas redutoras do pH gástrico, principalmente os inibidores da bomba de prótons, representam desvantagens para a sua utilização.

No estudo ACTG 5201, pacientes com supressão virológica há pelo menos 48 semanas foram recrutadas para suspender os ITRNs e manter-se em uso de ATV/r isoladamente⁽³⁵⁾. De um total de 36 pacientes, três apresentaram falha virológica. Em 2 desses três pacientes, os níveis séricos de atazanavir foram muito inferiores ao esperado. Neste estudo também não foi demonstrado o aparecimento de mutações de resistência na protease nos pacientes em falha.

Outro estudo⁽³⁶⁾, que envolveu 28 pacientes (ATARITMO), também em 48 semanas de seguimento, mostra resultados semelhantes. Novamente não houve falha virológica na grande maioria dos pacientes. Dos dois pacientes em falha, um admitiu ter interrompido voluntariamente o tratamento e o outro indivíduo ocultou história prévia de falha terapêutica, o que caracterizou violação do protocolo. Neste estudo foi realizada, nos pacientes que consentiram, a medida da carga viral em reservatórios como o sêmen e o LCR. Ainda de significado incerto, foram

detectados aumentos na carga viral, notadamente no LCR, nos pacientes em monoterapia.

CONCLUSÃO

Observa-se que a história terapêutica prévia é fundamental para a seleção dos pacientes candidatos, visto que falhas prévias estão associadas a uma maior chance de fracasso nesta estratégia. Adesão sub-ótima, como no uso da TARV potente, também está relacionada com falha na simplificação. O potencial de penetração do IP a ser empregado nos denominados santuários deve ser avaliado criteriosamente. O monitoramento da carga viral nestes locais é fundamental nos próximos estudos clínicos. Falha virológica ou progressão clínica da doença são potenciais conseqüências adversas desta supressão insuficiente que devem ser melhores estudadas nos futuros ensaios clínicos avaliando simplificação do tratamento com monoterapia de manutenção.

No cenário atual, aonde a TARV controla a infecção pelo HIV e a AIDS, mas que no médio e longo prazo associa-se com dificuldade de adesão e efeitos colaterais indesejáveis, torna-se necessário estratégias que melhorem ainda mais a adesão, minimizem o risco de complicações e não aumentem a morbimortalidade do indivíduo. A estratégia de simplificação do tratamento com IP reforçado com \backslash r (principalmente LPV e ATZ), após a indução com TARV usual, mostra-se uma abordagem promissora. No entanto, mais estudos, com maior número de participantes e tempo de observação são necessários para melhor avaliar as conseqüências desta estratégia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sepkowitz KA. AIDS – The first 20 years. *N Engl J Med* 2001; 344: 1764-72.
- Gazzard B. Antiretroviral therapy for HIV: medical miracles do happen. *Lancet* 2005; 366: 346-347.
- Sterne JAC, Hernán MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 378-384.
- Weidle PJ, Holmberg SD, De Cock KM. Changes in HIV and AIDS epidemiology from new generation antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13 (Suppl A): S61-8.
- Marins JR, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003; 17:1675-1682.
- Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, et al. Treatment for Adult HIV Infection: 2004 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel JAMA 2004; 292:251-265.
- Comitê Assessor para Terapia Anti-Retroviral de Adultos e Adolescentes, Ministério da Saúde do Brasil. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV-2004. Brasília, 2004.
- Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003; 37:613-627.
- McConsey G, Lonerger JT. Mitochondrial dysfunction: patient and toxicity management. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 37:S30-S35.
- Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:79-80.
- Brinkman K, ter Hofstede HJM, Burger DM, Smeitink JAM, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as a common pathway. *AIDS* 1998; 12:1735-1744.
- Nolan D, Mammnd E, Martin A, et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS* 2003; 17:1329-1338.
- Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, Skinner S, Gorbach S, Wanke C. Prevalence of, Evolution of, and Risk Factors for Fat Atrophy and Fat Deposition in a Cohort of HIV-Infected Men and Women. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1837-1845.
- Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: F63-F70.
- Reiss P. How bad is HAART for the HEART? *AIDS* 2003; 17: 2529-31.
- Fris-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349:1993-2003. Erratum in: *N Engl J Med* 2004; 350:955.
- Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 115-123.
- Ministério da Saúde do Brasil, Portaria 2.582 de 02/12/04. DOU. Brasília, 2004.
- Tuboi S, Sprinz E, Harrison L, Albernaz R, Schechter M. Predictors of Virological Failure at 6 Months of Therapy in HIV-1-infected Patients Starting HAART in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:324-328.
- Falci D, Sprinz E. *Atividade Científica* 2005; 1(4):14-18.
- Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med*. 2001; 2:105-13.
- Joly V, Yeni P. Nucleoside analogue-sparing strategy for the treatment of chronic HIV infection: potential interest and clinical experience. *Antivir Ther*. 2005; 10:29-40.
- Flandre P, Raffi F, Descamps D, et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. *AIDS*. 2002; 16:561-8.
- Boyle BA. Antiretroviral simplification: multiple benefits, some concerns. *AIDS Read*. 2004; 14:166, 169-70.
- Duval X, Lamotte C, Race E et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in human immunodeficiency virus-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46: 570-574.
- Shulman N, Zolopa A, Ravir E et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:3907-16.
- Simpson KN, Luo MP, Schumney E, et al. Cost-Effectiveness of Lopinavir/ Ritonavir Versus Nelfinavir As the First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy Regimen for HIV Infection. *HIV Clin Trials*. 2004; 5:294-304.
- Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002; 346:2039-46.
- Pierone G, Mieras J, Fontaine L, et al. Simplification to lopinavir/ritonavir monotherapy from NNRTI-based HAART in HIV-infected patients with complete viral suppression. 15th International AIDS Conference. *MedGenMed*. 2004 Jul 11; 6(3):TuPeB4595.
- Campo RE, Lallane R, Tanner TJ, et al. Lopinavir/ritonavir maintenance monotherapy after successful viral suppression with standard highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2005; 19:447-449.
- Arribas J, Pulido F, Delgado R, et al. Lopinavir/Ritonavir as Single-Drug Therapy for Maintenance of HIV-1 Viral Suppression: 48-Week Results of a Randomized, Controlled, Open-Label, Proof-of-Concept Pilot Clinical Trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:280-287.
- Kahlert C, Hupfer M, Wagels T, Bueche D, Fierz W, Walker UA, Vernazza PL. Ritonavir boosted indinavir treatment as a simplified maintenance "mono"-therapy for HIV infection. *AIDS* 2004; 18:955-7.
- Squires K, Lazzarin Adriano, Gatell JM, et al. **34. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:1011-1019
- Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005; 19:685-694.
- Swindells S et al. A Prospective, Open-label, Pilot Trial of Regimen Simplification to Atazanavir/Ritonavir Alone as Maintenance Antiretroviral Therapy after Sustained Virologic Suppression (ACTG 5201). A prospective, open-label, pilot trial of regimen simplification to atazanavir/ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression (ACTG 5201). 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006. Denver, Colorado. Abstract 108LB.
- Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, Decosterd L, Hirschel B. Viral suppression in CSF and genital tract in ritonavir-boosted "atazanavir only" maintenance therapy (ATARITMO-Study). The 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24-27-2005. Rio de Janeiro, Brazil. Abstract WeOa0204.

DESTAQUES: 13TH CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 2006

Resumido por Ricardo Sobhie Diaz

Desempenho do Atazanavir com e sem Ritonavir [Malan et al, resumo 107LB].

Os primeiros estudos utilizando Atazanavir em pacientes virgens de tratamento não utilizavam a associação com pequenas doses de ritonavir (*booster* de ritonavir). A dúvida sobre o benefício do *booster* de ritonavir (RTV) para este grupo de pacientes persistia e foram apresentados os primeiros dados explorando esta estratégia: Atazanavir/ritonavir para pacientes virgens de tratamento. O estudo AI24-089 patrocinado pela Bristol, fabricante do Atazanavir (ATV), comparou as doses de 300 mg de ATV associado a 100 mg de RTV com 400 mg de ATV sem RTV, ambos os esquemas com 3TC e d4T administrados 1 vez ao dia (trata-se do d4T XR ou *extended release*). Foi apresentada a análise interina de 48 semanas para 200 pacientes da África do Sul randomizados nestes dois braços do estudo. Foram 95 pacientes no braço ATV/RTV e 105 pacientes no braço do ATV, sendo que não houve diferença significativa no desempenho dos esquemas. Na análise por intenção de tratamento, 86% e 85% dos pacientes apresentaram carga viral indetectável nos braços ATV/RTV e ATV respectivamente e 75% e 70% apresentaram carga viral inferior a 50 cópias/ml. A porcentagem de descontinuação do tratamento nos dois braços também foi semelhante, 12% e 10% nos braços ATV/RTV e ATV respectivamente e as médias de CD4 e carga viral na entrada também foram semelhantes, sendo 235 céls/ml e $4,95 \log^{10}$, sendo que o incremento de CD4 foi de 189 e 224 células respectivamente. Apesar de ambos, diferenças no desempenho e efeitos adversos não terem sido estatisticamente significante entre os dois grupos, é interessante a análise crítica do desenvolvimento de resistência e dos efeitos colaterais relacionados ao perfil lipídico. Foram 3 versus 10 falhas nos braços do ATV/RTV e ATV respectivamente. Um paciente desenvolveu resistência ao 3TC no braço do ATV/RTV enquanto 3 pacientes desenvolveram resistência ao ATV e 7 ao 3TC no braço do ATV. Por outro lado, os distúrbios de lipídeos e efeitos adversos tiveram uma tendência maior a aparecer no braço do ATV/RTV. Apesar de ser um estudo pequeno, os resultados confirmam alguns conceitos prévios. O primeiro é de que o ATV sem o *booster* de ritonavir pode ser um esquema bastante eficaz para pacientes virgens de tratamento. O segundo confirma a dificuldade para o aparecimento de resistência aos esquemas contendo IPs com *booster* de RTV, fato este que já havia sido descrito para lopinavir, amprenavir e saquinavir.

AZT/3TC/Abacavir com Efavirenz ou Tenofovir. [Gulik et al, resumo 519]

Em um estudo anterior, o ACTG 5095, ficou definido que a associação AZT/3TC/abacavir foi inferior a esquemas contendo dois análogos nucleosídeos com efavirenz e por este motivo o estudo foi interrompido prematuramente. Um desdobramento deste estudo foi a introdução randomizada de efavirenz ou tenofovir (estratégia conhecida como *add on*) no grupo remanescente de pacientes que manteve a carga viral inferior a 200 cópias/ml dentre os pacientes usando a terapia contendo tríplice análogos nucleosídeos. Cento e setenta pacientes foram seguidos por uma média de 79 semanas e a análise de 48 semanas demonstrou que a falha ocorreu em 15% dos pacientes em uso de efavirenz comparados a 22% dos pacientes em uso de tenofovir, sendo que esta diferença não foi estatisticamente significante ($p=0.28$). Um dos achados interessantes do estudo revelou que a maioria das falhas no braço do efavirenz tendeu a ocorrer precocemente enquanto que as falhas no braço do tenofovir ocorreram tardiamente. Houve aumento significativo de colesterol e triglicérides no braço de pacientes usando efavirenz.

Interrupção programada de anti-retrovirais.

Muito tem se discutido sobre o balanço que se tenta fazer entre os benefícios evidentes da terapia anti-retroviral (ARV) para os pacientes com HIV/aids e o dano que se percebe devido a terapia anti-retroviral contínua a que estes pacientes são submetidos. Desta forma, houve uma seção contemplada com vários estudos sobre a interrupção de anti-retrovirais em pacientes com carga viral indetectável e reintrodução do esquema terapêutico dirigido por níveis de CD4. O estudo com maior número de pacientes foi o conhecido como SMART (El-Sadr, resumo 106LB). Este estudo iniciado em Janeiro de 2002 contou com participação de pacientes em 318 serviços em 33 países. A estratégia deste estudo consistia em suspender a terapia de forma randomizada em metade dos pacientes quando a carga viral fosse superior a 350 cel/ml e reintroduzir a medicação quando os níveis de CD4 fossem inferiores a 250 cel/ml. No recrutamento, a média de CD4 era de 598 cel/ml, a média do CD4 mais baixo na história dos pacientes (*nadir*) era de 291 cel/ml e 70,9% dos pacientes apresentava carga viral inferior a 400 cópias/ml. Os pacientes do braço que era sujeito a interrupção dos ARVs passou 33% do tempo em uso de ARVs e somente 3,1% do tempo com níveis de CD4 inferiores a 200 cels/ml, denotando que o risco de uma infecção oportunista nesta população deveria ser mínimo. No entanto, o estudo teve que ser interrompido prematuramente porque o braço sujeito às interrupções de ARVs apresentou 2,5 vezes mais risco de desenvolver um evento relacionado ao HIV/aids ou morte ($p<0,0001$). Apesar de existirem poucos eventos

após o segundo ano de estudo, a frequência de eventos foi consistentemente superior no braço da interrupção quando comparado ao grupo controle. Além disso, os resultados foram muito consistentes ao longo do estudo e não existiram diferenças na frequência de desfechos de acordo com os gêneros masculino ou feminino, raça, níveis de CD4 na entrada no estudo ou nadir de CD4. Muito interessante também foi o fato de que alguns eventos que antes não eram claramente relacionados ao HIV, como doenças cardiovasculares, hepática e renais fatais e não fatais, foram mais freqüentes no braço que interrompeu a terapia e sempre com o CD4 inferior a 350 células/ml.

Outro estudo menor e com desenho semelhante ao SMART, o TRIVACAN, [Daniel 105LB], que também usava os níveis de CD4 inferiores a 250 para reintrodução da terapia, encontrou resultados semelhantes aos do SMART, com riscos significativamente maiores no grupo de pacientes que interrompeu o tratamento. Desta forma, este tipo de interrupção guiada por estes níveis de CD4 também foi desencorajada por este estudo.

Entretanto, uma série de outros estudos menores sobre interrupção programada dirigida por níveis de CD4 encontrou resultados distintos. O estudo italiano STACCATO interrompia a medicação quando os níveis de CD4 fossem superiores a 350 céls/ml e reintroduzia a medicação quando os níveis eram inferiores a 350 céls/ml [Ananvoranich, resumo 102]. Este estudo foi considerado seguro quando o braço de estudo foi comparado com o braço controle, com uma redução de 50% nos custos com ARVs no braço que interrompia a medicação. A principal justificativa para a discrepância de resultados do STACCATO com os dois estudos anteriores foi o nível de CD4 utilizado para decisão de reintrodução da medicação no braço que interrompi os ARVs (350 versus 250 céls/ml).

O estudo WINDOW conduzido com o apoio da agência francesa ANRS investigou o desempenho da interrupção onde o braço de estudo alternava 8 semanas com anti-retrovirais e 8 semanas sem anti-retrovirais em pacientes com níveis de CD4 superiores a 450 céls/ml [Marchou, resumo 104]. Tanto o braço que alternava o uso de ARVs com interrupção quanto o braço com tratamento contínuo foram bem, mantendo sempre os níveis de CD4 superiores a 300 cél/ml que era o desfecho principal do estudo. O braço dos pacientes que interrompia, entretanto, apresentou mais episódios de trombocitopenia entre seus pacientes quando comparado aos pacientes que usavam o tratamento continuamente. O estudo italiano PART que apresentou desenho semelhante a este anterior encontrou resultados semelhantes também, com relação a segurança da interrupção [Palmisano, resumo 103].

Toxicidade renal e tenofovir.

Uma das seções apresentou 5 posters sobre a potencial toxicidade renal do tenofovir. Em um destes estudos, foi estimada a depuração de creatinina antes e depois do tratamento com amprenavir/r, abacavir e tanto tenofovir (76 pacientes) quanto efavirenz (38 pacientes) [Thompson, resumo 777]. Os ritmos de filtração glomerular (RFG) estimados antes do início do tratamento foram de 107,4 e 108,2 respectivamente para os grupos do efavirenz e tenofovir. O RFG na semana 48 do estudo decresceu em 0,4 e 11,1 respectivamente nos grupos do efavirenz e tenofovir. Apesar do RFG ter se mantido dentro dos limites normais em ambos os grupos, esta diferença foi estatisticamente significativa e a única variável independente foi o uso de tenofovir.

Outros estudos encontraram anormalidades na função renal, incluindo insuficiência renal, diminuição do RFG e hipofosfatemia em pacientes usando tenofovir [Gest, resumo 778, Heffelfinger, resumo 779 e Crane, resumo 780]. Estas alterações foram mais frequentemente observadas em paciente com uso prévio ou concomitante de drogas nefrotóxicas como a anfotericina B ou drogas ilícitas, bem como associação com uso de ddl, hipertensão ou doença avançada.

Além disso, na vigilância realizada pela Gilead em mais de 450.000 pacientes em uso de tenofovir, detectou-se que 0,57% das pessoas desenvolvem eventos renais sérios, sendo que os fatores de riscos aqui também incluíram concomitância de drogas nefrotóxicas e progressão da doença [Nelson, resumo 781].

Inibidores de fusão de última geração.

Estudos em modelo animal e *in vitro* exploraram a viabilidade de novos inibidores de fusão. [Delmedico et al. 48]. A empresa Trimeris, a mesma que desenvolveu o T20 (enfuvirtida) estuda agora dois novos protótipos; o TRI 1144 e TRI 999. Os dados provenientes de modelo animal (macacos cynomolgus) demonstram uma melhor capacidade farmacológica destas duas novas drogas, com potencial para administração de uma única dose por semana pela via subcutânea. Os dados *in vitro* confirmam uma alta barreira genética e potencial atividade de resgate ao T20. Enquanto o T20 perde sua atividade virológica com uma única mutação, o TRI 1144 e o TRI 999 necessitam de um número igual ou superior a 4 mutações para uma incipiente perda de atividade.

Transmissão de HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis e circuncisão. [Gray et al, resumo 128].

Estudos anteriores já demonstraram em grande coortes prospectivos que a circuncisão masculina apresenta um efeito protetor de até 60% na aquisição do HIV-1. Um estudo conduzido em Rakai, acompanhou casais heterossexuais discordantes onde mulher não estava infectada. Foram acompanhadas 44 esposas de homens circuncidados e 299 esposas de homens não circuncidados. Houve uma tendência a uma menor incidência de aquisição para o HIV-1 entre as parceiras de circuncidados, sendo respectivamente de 6.6/100 pessoas ano versus 10.3/100 pessoas ano (RRI: 0.64 (IC: 0.27-1.32); $P = .22$). Houve também uma diminuição das incidências de vírus herpes ximplex, tricomonas e vaginose bacteriana, sendo que a circuncisão não interferiu na incidência da sífilis, clamídia ou gonorréia.

Ricardo Palacios Gomez

Dinâmica de células CD4+ e carga viral de HIV-1 durante e após a profilaxia anti-retroviral para transmissão materno-infantil de HIV-1. São Paulo. 2006. 160f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Infectologia.

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto da estratégia de interrupção de uso de profilaxia anti-retroviral para transmissão materno-infantil de HIV-1 após o parto na dinâmica de células CD4+ e na carga viral de HIV-1 nas mulheres infectadas por HIV-1. Métodos: Estudo de coorte observacional retrospectiva que incluiu todas as gestantes infectadas por HIV-1 atendidas no NUPAIG - Hospital São Paulo entre os anos 2000 a 2005 que tiveram valor de células CD4+ antes da profilaxia superior a 300 células/ml; receberam profilaxia com tratamento anti-retroviral de grande atividade (HAART); interromperam o uso de medicações anti-retrovirais em até quatro semanas após o parto e tiveram avaliações laboratoriais antes, durante e pós a profilaxia. Resultados: Setenta e cinco gestações, incluindo três mulheres com duas gravidez, foram avaliadas. Vinte e quatro casos tinham antecedentes de uso de anti-retrovirais antes da profilaxia. A mediana de CD4+ basal foi de 573 células/mm³. A profilaxia foi iniciada após 26,6 semanas de idade gestacional e durou até 11,7 semanas em 75% dos casos. Esquema profilático foi trocado em doze gestações. Inibidor de protease fez parte de 33 profilaxias. A mediana do incremento no valor de células CD4+ durante a profilaxia em relação ao valor basal foi 25%. A profilaxia levou a indetectação de carga viral de HIV-1 em até 6,7 semanas em 75% dos casos, sendo que somente em cinco gestações não foi atingido esse objetivo. O tempo para indetectar a carga viral de HIV-1 foi reduzido quando a carga viral inicial de HIV-1 foi menor de 100.000 cópias/ml e foi usado único esquema profilático. Após a interrupção da profilaxia, não houve queda significativa do valor de CD4+ e a carga viral de HIV-1 retornou ao patamar pré-profilaxia. O tempo médio estimado para ter valor de CD4+ inferior a 300 células/mm³ após profilaxia foi de 3,5 anos e foi calculado com seguimento de 120,6 pessoas-ano. O período pós-profilaxia com nível de CD4+ acima de 300 células por mm³, no modelo de riscos proporcionais de Cox, foi influenciado positivamente pelo nível de CD4+ pré-profilaxia e pelo ganho de CD4+ durante a profilaxia e negativamente pela exposição a anti-retrovirais antes da profilaxia e pela carga viral de HIV-1 detectável no fim da profilaxia. Conclusões: A dinâmica de células CD4+ e de carga viral de HIV-1 durante e após a profilaxia anti-retroviral pode ser influenciada positivamente pela escolha de esquema anti-retroviral profilático potente e bem tolerado. A mulher que recebe dita profilaxia parece postergar a queda de células CD4+ a níveis que indiquem a necessidade de tratamento.

Sabri Saeed M. A. Al-Sanabani

Análise do genoma completo das linhagens de HIV-1 prevalente no Brasil. [Analysis of full-length genomes of HIV-1 strains prevalent in Brazil]. São Paulo: s.n, 2005. [89] p. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Doenças Infecciosas e Parasitárias Tese (Doutorado)

Resumo

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) exibe uma enorme variabilidade genética. Tal característica é criticamente importante para que o vírus possa se adaptar às mudanças ambientais e escapar do sistema imune do hospedeiro, desenvolver resistência à drogas e impedir o sucesso de eventuais vacinas. Portanto, entender esta diversidade é fundamental para se desenvolver vacinas e drogas eficientes, extremamente necessárias para se conter a epidemia de HIV/AIDS. Neste estudo, nós investigamos a magnitude da diversidade das principais variantes de HIV-1 circulantes no Brasil, através de seqüenciamento e análise de genoma completo. O DNA foi extraído de 22 amostras previamente classificadas em nosso laboratório como sendo 6 subtipos B, 8 subtipos C e 8 subtipos F, com base no seqüenciamento de pequenos amplicons. Areamplificação do DNA destas amostras foi realizada por PCR de fragmentos sobrepostos, seguido por seqüenciamento direto. Duas de seis amostras identificadas parcialmente como subtipo B e seis de oito amostras identificadas parcialmente como subtipo F foram então caracterizadas como BF recombinantes pela análise de seus genomas completos. Todas as 8 amostras previamente classificadas como subtipo C apresentaram-se como cepas não recombinantes através da análise de genoma completo. Dois recombinantes BF possuem estrutura de recombinação genômica idêntica, porém diferente da cepa Argentina CRF 12_BF, e provavelmente representam uma nova forma recombinante circulante no Brasil. As análises das seqüências dos subtipos C e F revelaram uma linhagem distinta altamente suportada pela filogenia, cada qual correspondendo a sua cepa de referência brasileira. Nossos dados indicam fortemente que a atual epidemia Brasileira de HIV-1 com as cepas dos subtipos C e F foi introduzida no país por um único evento, e não por fontes múltiplas. Além disso, a evidência da recombinação BF obtida pela análise do genoma completo do HIV, indica uma disseminação dos recombinantes BF em nossa população de infectados pelo HIV-1 que pode representar força significativa na evolução do vírus.

Carlos Teodoro Gasparoto

Análise de prevalência de resistência primária genotípica do HIV aos anti-retrovirais em gestantes na cidade de São Paulo. [Evaluation the presence of genotypic resistance on pregnant women HIV-1 positive, who has been treated with HAART, to analyse correlation between primary resistance profile and response to empiric treatment in 1999 to 2003, in São Paulo city]. São Paulo: s.n, 2005. [74] p. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. DIPA Tese (Mestrado)

Resumo

Objetivo: Avaliar a presença de resistência genotípica primária em relação drogas anti-retrovirais em gestantes infectadas pelo HIV-1 e a correlação em perfil de resistência primária e a resposta ao tratamento empírico em paciente avaliadas no período de 1999 a 2003, em São Paulo, SP Casuística e Métodos: Foi analisado um fragmento de 1 Kb do gene pol (regiões protease e transcriptase reversa) de 36 pacientes gestantes sem tratamento ar retroviral prévio. Foi feita uma comparação dos valores de carga viral obtidos (pré-tratamento e CV pré-parto) para analisar a eficiência da terapia anti-retroviral

diante das mutações encontradas. A identificação dos subtipos foi realizada utilizando-se os métodos Neighbor-Joining e Kimura dois-parâmetros. As amostras recombinantes foram analisadas pelo método de Bootscan Resultados: Após seqüenciamento foram encontradas 5 códons principais resistência genotípica primária - 2 na protease (V82I) e 3 na transcriptase reversa (T69A, K101 Q e K103N) em 5 amostras diferentes. Foram encontradas mutações anteriormente descritas apenas em estudos *In vitro* tanto na porção protease 113V (9 amostras), H69Y (1) e V751 (1) quanto na porção transcriptase reversa E138A (1 amostra) e G 196E (6). As outras mutações encontradas foram: protease viral - L101/V (4 amostras), 115V (21), G16E (2), E35D (15), M361/L/V (7), R4 (10), R57K (7), 162V (2), L63C/F/H/I/P/Q/T/V (19), I64V (12), A71T (1), V771 (; L89M (2) e na transcriptase reversa as mutações V351(4 amostras), S48T (1), V (1), S68G (1), T69A (1), A98S (2), K101Q (1), K102Q (4), K103N (1), V1061 (V1181 (2), 1135L/T/V (19), K166R (3), 1178M (3), 1202V (3), L210F (2) e R211K(20). Das 36 seqüências analisadas de acordo com a região pol, 32 seqüências (88,8 por cento) foram classificados como subtipo B, duas (5,6 por cento) como subtipo F e duas (5,6 por cento) como recombinantes B/F. 53 por cento das pacientes chegaram ao final da gestação com carga viral indetectável. Conclusões: O baixo índice de códons de resistência genotípica primária encontrada (13,8 por cento) questiona a necessidade do teste de genotipagem como rotina antes do início da terapia anti-retroviral. As mutações principais encontrada não determinaram falha na supressão viral na terapêutica anti-retroviral empírica. Não houve também correlação entre falha anti-retroviral e presença de mutações acessórias, que foram detectadas em 100 por cento dos pacientes..

Hugo Fernandes

História de vida de um casal homossexual masculino sorodiscordante para HIV/AIDS. [Life history of a masculine homosexual couple HIV/AIDS sorodiscordant]. São Paulo: s.n, 2005. [165] p. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Enfermagem Tese (Mestrado)

Resumo


Dentro das discussões sobre o HIV/Aids emerge um novo problema de saúde pública que são as parcerias sorodiscordantes, ou seja, onde num casal um dos parceiros é soropositivo e o outro não. Este estudo, de cunho qualitativo, teve por objetivo conhecer as vivências e repercussões da sorodiscordância para o HIV/Aids na vida afetivo-sexual de um casal homossexual masculino. Para alcance deste utilizou-se como método o Estudo de Caso tipo História de Vida com análise hermenêutica sob a luz da Família em Desordem e da Teoria Geral de Sistemas como referenciais teóricos. As informações foram coletadas com um casal por meio de entrevistas com roteiro estruturado, gravadas, posteriormente transcritas tendo sido realizadas nos meses de Maio, Setembro e Outubro de 2004. Para aprofundar e ampliar a coleta de informações foi utilizada a técnica de Esculturas com Blocos de Madeira onde o casal pode representar alguns momentos da história de sua relação. Nas narrativas e metalinguagens emergiram repercussões das relações existentes nas famílias de origem e da religião sobre a orientação/identidade homossexual, sendo que esta também sofreu também influências de meios sociais da infância e da adolescência, que culminaram na procura de redes de identificação sexual. No que tange as vivências e

repercussões da sorodiscordância na vida deste casal observou-se a existência de uma triangulação, inicialmente sexual, posteriormente afetiva, sendo percebido a importância do terceiro elemento como mediador da comunicação do casal. Nota-se em suas narrativas o medo da perda e da contaminação durante a vivência sorodiscordante, contudo experiências felizes, tais como a afirmação do amor em virtude do respeito e da sinceridade, foram expressas. Um ponto de grande interesse é o estabelecimento de papéis de cuidador, interpretado pelo parceiro soronegativo, e de 'ser-cuidado' interpretado pelo outro em virtude da doença, que também mostrou-se como o motivo pela procura de serviços de saúde voltado à temática. Emergiu também a importância da criação/ampliação de redes de apoio ao casal. Este estudo serviu como instrumento disparador à maiores reflexões/ discussões sobre as dificuldades enfrentadas na construção da identidade homossexual e os processos de vivência e convivência com a sorodiscordância para o HIV/Aids na vida de um casal.

Regina Maria Vasconcellos de Lacerda. Prevenção da transmissão vertical do HIV em Santos: da eficácia a efetividade, a distância entre a pesquisa e a prática, 1997-2002. [Prevention of vertical transmission of HIV in Santos: from efficacy to effectivity, the distance between research and practice, 1997-2002]. São Paulo: s.n, 2005. [107] p. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Epidemiologia Tese (Mestrado)

Resumo

Introdução: A prevenção da transmissão vertical tem merecido todos os esforços das autoridades de saúde pública na implantação de programas efetivos e mensuráveis. OBJETIVO O presente estudo descreve a trajetória de implantação de um programa na cidade de Santos, Brasil no período de 1997 a 2002. Metodologia: Foram acompanhadas todas as medidas programáticas implantadas e sua influência em 314 pares mãe-criança. Essas medidas incluíram: a capacitação dos profissionais, a centralização do atendimento, recomendação de parto cesárea, estabelecimento de maternidade de referência, fornecimento de fórmula infantil. O aconselhamento foi processual e realizado durante toda a gestação e pós-parto. Resultados: Nesse período observou-se que 85 por cento das crianças apresentaram resultado não reagente para o HIV, 9 por cento foram infectadas e não foi possível obter informação de 6 por cento das crianças. Foram acompanhadas 94 por cento das crianças nascidas, 3 por cento foram transferidas e 0,3 por cento teve seu seguimento perdido. Oito crianças foram a óbito no período de causas diversas sugestivas de aids. O uso de AZT na gestação (75%fQ), parto (71 por cento) e para o bebe (84 por cento), foi gradativamente substituído pela terapia anti-retroviral combinada e adoção do parto cesárea. A não amamentação foi uma das dificuldades observadas, sendo que 15 por cento das mães amamentaram. A análise de regressão logística verificou que as variáveis mais fortemente associadas às falhas de prevenção foram o não uso de AZT na gestação e parto. As taxas de transmissão do HIV foram reduzidas ao longo do período. Caem de 25 por cento em 1997, para 2 por cento em 2001 atingindo 0 por cento em 2002. Conclusões: Após dez anos da publicação do estudo 076, esse estudo aponta os primeiros resultados positivos obtidos em uma cidade brasileira. A adoção da terapia anti-retroviral foi responsável pela queda nas taxas de transmissão do HIV.



**A pesquisa
da TARV avança,
prolongando vidas**

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.
Av. Maria Coelho Aguiar, 215 Bloco F - 3º andar - Jardim São Luís - Santo Amaro - 05805-000 São Paulo/SP
www.boehringer-ingelheim.com.br

Material de uso destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos

 **Boehringer
Ingelheim**

V I R O L O G I A