

Tendências em HIV•AIDS

Volume 1 - Número 2 - 2006



Disciplina de Infectologia
Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina

Tendências em HIV•AIDS

Volume 1 - Número 2 - 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 Infeciosas 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

Marcos Vitória – *Organização Mundial de Saúde*

Marinella Della Negra – *Hospital Emílio Ribas*

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

Reinaldo Salomão – *Universidade Federal de São Paulo*

Ricardo Pio Marins – *Organização Panamericana de Saúde*

Rosana Bianco

Unaí Tupinambás – *Universidade Federal de Minas Gerais*

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

ÍNDICE

TIPRANAVIR E CUT-OFF CLÍNICO NO TESTE DE FENOTIPAGEM	4
<i>TIPRANAVIR PHENOTYPE TEST CLINICAL CUT-OFF</i>	
<i>Ester C. Sabino</i>	
SUBTIPOS DO HIV	7
<i>HIV SUBTIPES</i>	
<i>Maria Cecília Araripe Sucupira, Luiz Mario Ramos Janini</i>	
DISLIPIDEMIA – UMA CONSEQÜÊNCIA DA ERA HAART	15
<i>DYSLIPIDAEMIA – A HAART'S CONSEQUENCE</i>	
<i>Érika Ferrari Rafael da Silva, David Salomão Lewi</i>	
CUIDADOS COM O PACIENTE PORTADOR DE CO-INFECÇÃO HEPATITE C E HIV	22
<i>CARE OF PATIENTS WITH HEPATITIS C AND HIV COINFECTION</i>	
<i>Paulo Roberto Abrão Ferreira, Simone de Barros Tenore, Adauto Castelo Filho</i>	
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

EDITORIAL

Caro leitor

Após mais de 25 anos dos primeiros relatos da presença da aids em nosso meio, detalhes sobre a “vida íntima” do HIV tem sido revelados. É claro, a doença ainda é considerada relativamente nova e emergente. Mas quando e onde teria surgido o vírus? De onde viria o enorme potencial de diversificação deste vírus, chave do sucesso adaptativo deste patógeno? Como surgiram os subtipos do HIV, com todas as suas formas recombinantes? Estas e outras perguntas estão respondidas no artigo “Subtipos do HIV”, cuidadosamente preparado pelos Drs. Sucupira e Janini para esta segunda edição do “Tendências em HIV/aids”. Este artigo nos remete a pensar sobre qual seria o limite da diversificação viral deste agente em busca de seu equilíbrio e quais as potenciais repercussões disto na patogênese, diagnóstico e tratamento; perguntas ainda não completamente respondidas. Entretanto, nota-se que a ciência avança a passos largos para melhor entendimento do vírus e para o melhor manuseio clínico dos pacientes infectados pelo HIV, função primordial do médico que se encontra presente na linha de frente com o doente. Neste sentido, esforços enormes são despendidos para desenvolvimento de novas drogas e métodos para melhor monitoramento da infecção pelo HIV e de seu tratamento. Neste contexto, os testes de resistência aos anti-retrovirais ocupam um local de destaque. Assim sendo, Dra. Sabino discorre em seu artigo, sobre os conceitos importantes dos testes de genotipagem e fenotipagem, e apresenta dados muito recentes sobre a interpretação da resistência ao tipranavir. Fica claro que é necessária experiência acumulada para que se definam os perfis mutacionais que levariam os novos anti-retrovirais à resistência. Dra. Sabino esmiúça o conceito dos novos cut-offs clínicos para o tipranavir, o que representa um avanço na interpretação dos testes de fenotipagem e fenotipagem virtual a esta nova droga.

Dentre os problemas que se enfrenta no manuseio dos pacientes infectados pelo HIV, não pode se negligenciar o papel das dislipemias e da co-infecção com o vírus da hepatite C. No artigo “Dislipidemia – Uma consequência da era HAART”, os Drs Ferrari e Lewi discorrem sobre os detalhes dos distúrbios no metabolismo dos lipídios antes e depois da era HAART, com ênfase também na lipodistrofia. Somamos apenas pouco mais de 10 anos de experiência com HAART e definitivamente não é confortável a insegurança relacionada ao desconhecimento sobre os efeitos colaterais em longo prazo proporcionado pelas drogas. De qualquer forma, o manuseio das dislipemias deve estar na agenda de qualquer clínico que lida diretamente com o tratamento da infecção pelo HIV.

Finalmente e não menos importante, apresentamos o tema relacionado à co-infecção HIV/HCV, que foi abordado neste fascículo por Ferreira, Tenore e Castelo. Esta área tem sido muito dinâmica e reconhecidamente o infectologista precisa se aprimorar mais na condução destes casos. Esta revisão nos auxilia a ter uma idéia da magnitude do problema e nos mostra a abordagem mais apropriada para diagnóstico e tratamento destes casos

Espero que você goste e aproveite este segundo fascículo e envie seus comentários e opiniões para os emails rsdiaz@usp.br ou rsdiaz@centrodegenomas.com.br. Suas sugestões quanto a temas futuros para a revista também são importantes.

Ricardo Sobhie Diaz

TIPRANAVIR E CUT-OFF CLÍNICO NO TESTE DE FENOTIPAGEM

TIPRANAVIR PHENOTYPE TEST CLINICAL CUT-OFF

Ester C. Sabino

Chefe do Laboratório de Biologia Molecular da Fundação Pró-Sangue. Assessora Científica Diagnósticos da América.

RESUMO

O Tipranavir é um novo inibidor da protease não peptídico que por ter um perfil de resistência diferente dos outros IPs, é eficaz no tratamento de pacientes multi experimentados. Dados recentes mostram que o perfil de mutação é mais complexo do que inicialmente descrito, dificultando o desenvolvimento de algoritmos de interpretação. No entanto, foi possível definir o *cut-off* clínico do teste de fenotipagem da Virco, que é de 1,2 e 5,4 para uma resposta esperada de 80% (CCO1) e 20% (CCO2). A fenotipagem virtual parece ter uma boa correlação com o teste *in vitro*.

Descritores: Tipranavir, inibidor de protease, resistência, teste de genotipagem, teste de fenotipagem, *cut-off* clínico

ABSTRACT

Tipranavir is a new non peptide protease inhibitor with a mutational resistance profile different from other PIs, what make the drug more efficient in the treatment of multi resistant patients. Recent studies suggest that the interpretation of the mutational pattern involved in Tipranavir resistance is more complex than previously thought. Clinical cut-off could be defined for Virco phenotype test as 1.2 and 5.4 for an 80%(CCO1) and 20%(CCO2) rate of response respectively. Virtual phenotype showed a good correlation with in vitro phenotype test.

Keywords: Tipranavir, proease inhibitor, genotype test, phenotype test, clinical cut-off

• Entendendo os conceitos de genotipagem, fenotipagem e *cut-off* clínico e biológico

A resistência aos antiretrovirais é a principal barreira para o controle da doença nos indivíduos infectados pelo HIV. Um relato recente demonstrou que o tempo médio para desenvolvimento de falha virológica no Brasil foi de aproximadamente 14 meses entre os indivíduos previamente virgens de tratamento¹. Na medida que surgem drogas novas, com perfil mutacional diferente das anteriores, o desenvolvimento de testes que permitam identificar as drogas que podem ser usadas no resgate dos pacientes em falha passou a ser fundamental no controle da doença².

O tipranavir é um exemplo claro para esta demanda: novo inibidor da protease não peptídico, que tem mostrado uma boa resposta em pacientes previamente tratados e multiresistentes³.

Existem basicamente dois tipos de tecnologia que podem ser usados na identificação de cepas resistentes: os testes de genotipagem e de fenotipagem⁴. Ambos têm limitações, que cada vez mais são superadas com novos estudos e melhorias no critério de interpretação.

No teste de genotipagem as seqüências do gene da protease e transcriptase reversa são obtidas e comparadas à seqüência de uma cepa padrão. Todas as posições diferentes do padrão são listadas. A principal dificuldade está na interpretação destas mutações. Hoje existem inúmeros algoritmos que desenvolveram regras de interpretação⁵. Eles se baseiam em diferentes tipos de estudos que estão descritos a seguir⁴

• Estudos *in vitro*: isolados virais são cultivados em presença de concentrações não inibitórias de um composto anti-viral.

Os isolados que crescem sob estas condições são seqüenciados para identificar as mudanças genéticas que diferem do vírus original. Para comprovar se a mutação realmente está associada à resistência, realiza-se a técnica de mutagênese reversa. Esta metodologia laboratorial reverte às mutações identificadas para o aminoácido inicial, caso o vírus volte a ficar sensível fica confirmada a importância da mutação.

• Comparação dos resultados de genotipagem com fenotipagem: Isolados virais provenientes de pacientes em falência terapêutica são seqüenciados e fenotipados. As mutações encontradas são comparadas com o resultado da fenotipagem.

• Comparação das mutações com a historia pregressa dos medicamentos recebidos pelos pacientes: amostras de pacientes cujo tratamento é conhecido são seqüenciadas e a freqüência das mutações é comparada com a freqüência encontrada em amostras de pacientes sem tratamento prévio.

• Estudos prospectivos: Antes de receberem tratamento de resgate os pacientes são genotipados, o padrão de mutação é comparado com a resposta ou não ao tratamento.

Todos estes estudos têm vantagens e limitações. Por exemplo nem sempre as drogas mais comumente encontradas nos estudos *in vitro* aparecem *in vivo*. Nos estudos prospectivos, nem sempre a resposta ao tratamento está associada a uma única droga, mas também ao efeito do conjunto dos medicamentos usados no resgate. O número de pacientes e as ferramentas usadas na análise das mutações também interferem nos resultados obtidos.

Os testes fenotípicos avaliam o efeito das mutações através

da cultura do vírus na presença de diversas concentrações de medicamentos. Inicialmente os testes fenotípicos eram realizados através da cultura do vírus do paciente em linfócitos ativados. Mas nem sempre o vírus crescia de forma consistente, e várias propriedades virais, relacionadas a outros genes como o do envelope, acabavam por tornar esta metodologia pouco reproduzível. Para contornar este problema, duas empresas de biotecnologia (Virologic e Virco) desenvolveram um método em que os genes da TR e da protease do vírus do paciente são inseridos em um arcabouço viral com propriedades específicas do envelope que facilitam a entrada do vírus recombinante na célula e assim como a sua presença nas células infectadas. Estas modificações tornaram o teste mais fácil de ser padronizado e automatizado, sendo os resultados obtidos em um período de uma semana⁶.

O vírus recombinante é cultivado na presença de diluições seriadas de cada droga e a concentração da droga capaz de inibir em 50% o crescimento viral ($IC_{50\%}$) é dividida pela concentração de droga capaz de inibir em 50% o vírus selvagem. O resultado é fornecido em *fold change* (FC)².

Assim como acontece no teste de genotipagem, também existe uma dificuldade para definir a partir de qual valor (*cut-off*) a cepa deve ser considerada como resistente. Inicialmente, as empresas usavam o que se chamou *cut-off* biológico. Este valor é obtido através de um estudo prévio de um grande número de cepas selvagens. O valor de FC de cada cepa para cada droga é computado, sendo calculados a média e o desvio padrão. Cepas com valores superiores a dois desvios padrões são consideradas resistentes.

O *cut-off* biológico, porém, se mostrou pouco efetivo em prever quais pacientes iriam responder ao tratamento de resgate⁷. Para algumas drogas como DDI, era muito raro obter cepas com valores acima do valor de corte biológico, mesmo as provenientes de pacientes com falha terapêutica para o DDI. Para outras drogas como o Lopinavir, cepas com resultados acima dos valores de corte biológico, ainda apresentavam boa resposta.

O *cut-off* clínico é realizado através de estudos prospectivos, onde compara-se a resposta dos pacientes com o resultado obtido no pré tratamento. Seguramente este dado terá uma correlação melhor com a clínica.

Após alguns anos de trabalho a empresa Virco acumulou um grande banco de dados contendo mais de 30.000 seqüências pareadas com resultados de fenotipagem. Usando novas ferramentas de estatística eles desenvolveram um software que infere o comportamento fenotípico de um vírus partindo de sua seqüência. Esta nova tecnologia chama-se fenotipagem virtual⁸ e poderá popularizar o uso do teste de fenotipagem.

• Encontrando as mutações associadas à resistência e o *cut-off* clínico do Tipranavir.

O Tipranavir é um inibidor da protease não peptídico e por este motivo esperava-se que o perfil de resistência fosse diferente dos demais⁹. Os primeiros estudos *in vitro* encontraram 10 mutações associadas ao TPV: L10F, **I13V**, V32I, **L33F**, M36I, **K45I**, **I54VT**, A71V, **V82L**, (em negrito, mutações que são consideradas exclusivas ao tipranavir). Experimentos com mutagênese reversa revelaram que seis destas mutações apresentam um impacto mais relevante: I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V¹⁰.

Estudos clínicos subsequentes descreveram outras mutações associadas à resistência **L10V//I/S**, **I13V**, **E35D/G/N**, **I47V**, **K55R**, **V82L** e **L89V/M**.

Um primeiro algoritmo para análise das mutações considerou a seguinte lista de mutações: L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ou I84V. As amostras são consideradas resistentes

quando estiverem presentes 8 ou mais mutações, e com resistência parcial entre 5 e 7 mutações.

Recentemente, usando resultado de fenotipagem de 6000 amostras e um modelo de regressão linear, Craenenbroeck *et al*¹¹ da Virco mostraram que o perfil de mutação relacionado ao TPV é bem mais complexo. Eles puderam detectar cerca de 31 mutações e 56 duplas de mutações que interferem na resposta ao TPV. Algumas por exemplo são capazes de tornar a cepa hipersensível ao TPV como as mutações 30N, 36L+95F, 48A+71V. Novas mutações que diminuem a sensibilidade foram reconhecidas como 33M, 54S, 82C, 88D.

Este estudo comparou os resultados de fenotipagem virtual com o de fenotipagem, e mostrou que ambos tem um alto índice de correlação. Por outro lado, o algoritmo de interpretação da genotipagem baseado no acúmulo mutações teve pouca capacidade de prever o resultado da fenotipagem.

Estes resultados mostram como é complexo inferir quais mutações geram resistência e definir algoritmos adequados de interpretação da genotipagem.

Na seqüência, o grupo da Virco¹² reviu os dados dos estudos clínicos RESIST 1 e 2 que seguiram 620 e 863 pacientes respectivamente. Estes estudos mostraram a eficácia do TPV em pacientes experimentados e foram a base para a aprovação da droga pelo FDA.

Entraram nestes estudos indivíduos com uso prévio das 3 classes de antiretrovirais, e com pelo menos 2 regimes contendo inibidor de protease. Os pacientes foram randomizados para receber TPV ou outro inibidor de protease (LPVr, SQVr, APVr ou IDVr), sendo permitido o uso de T20. As amostras iniciais de todos os pacientes foram submetidas ao teste de fenotipagem. Os resultados obtidos na fenotipagem foram comparados à queda de carga viral na oitava semana. Para facilitar a análise dos resultados, os pacientes foram estratificados entre os que tinham ou não recebido T20, e de acordo com o total de drogas efetivas além do TPV, usadas no tratamento de resgate.

A figura 1, apresentada por Bachelier e cols¹², compara a queda viral com o FC obtido no teste de fenotipagem para cada grupo de pacientes. Como podemos ver a queda na carga viral na oitava semana esteve relacionada com o uso de T20, com o número de drogas efetivas (CPSS) usadas no tratamento e com o valor da FC da amostra inicial. Usando regressão linear logística, foi possível calcular os valores de *cut-off* da FC que indicariam 80% ou 20% de resposta ao TPV como sendo 1,2 (CCO1) e 5,4 (CCO2) respectivamente.

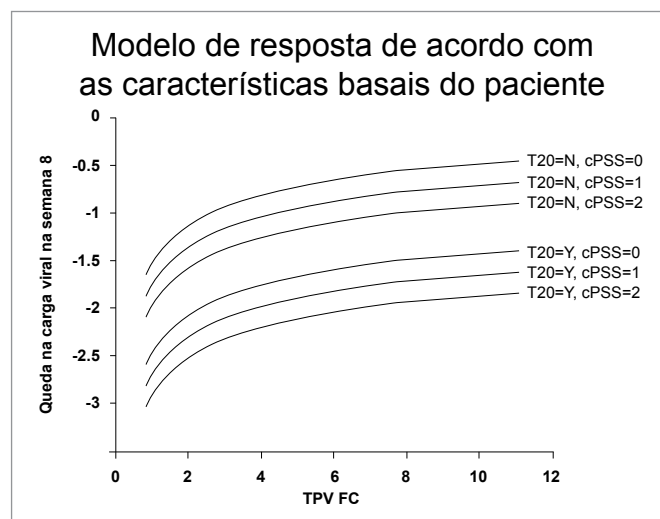


Figura 1. Apresentada por Bachelier e cols na "4th European HIV Drug Resistance Workshop, Monaco, Monte Carlo, Março, 2006.

Resistência cruzada ao Tipranavir/r em isolados altamente resistentes (FC > CCO2) a outros IPs

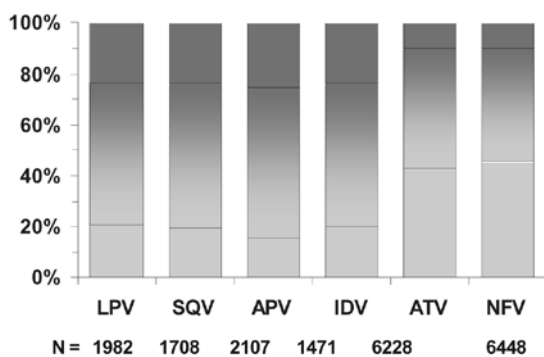


Figura 2. Apresentada por Bachelier e cols na "4th European HIV Drug Resistance Workshop, Monaco, Monte Carlo, Março, 2006.

Na população dos estudos RESIST 1 e 2, a queda de carga viral entre os pacientes que na amostra basal apresentaram FC < CCO1 (n=333); FC entre CCO1 e CCO2 (n=356) e FC > CCO2 (n=54) foi respectivamente de 1,9; 0,9 e 0,2.

Levando em consideração que a fenotipagem virtual parece ter uma boa correlação com a fenotipagem, os autores revisaram as seqüências de amostras do banco da Virco com mutações importantes para outros IPs. Eles concluíram que a grande maioria das amostras terá ao menos sensibilidade parcial ao TPV (figura 2).

CONCLUSÃO

O Tipranavir é um novo inibidor da protease com um perfil de resistência diferente, tornando a droga eficaz em pacientes previamente tratados com outros IPs. Estudos recentes mostram que interpretação das mutações associadas à resistência a esta droga é bem complexa. No entanto, foi possível definir o *cut-off* clínico do teste de fenotipagem e verificar que a fenotipagem virtual correlaciona-se bem com o teste *in vitro*. O que poderá ajudar a indicação mais precisa deste medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Medeiros, R., Diaz, R. S. & Filho, A. C. Estimating the length of the first antiretroviral therapy regimen durability in Sao Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis* 6, 298-304 (2002).
- Gallant, J. E. Antiretroviral drug resistance and resistance testing. *Top HIV Med* 13, 138-42 (2005).
- Tipranavir: PNU 140690, tipranavir. *Drugs R D* 7, 55-62 (2006).
- Shafer, R. W. Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 15, 247-77 (2002).
- Liu, T. F. & Shafer, R. W. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation. *Clin Infect Dis* 42, 1608-18 (2006).
- Andreoni, M. Phenotypic resistance testing. *Scand J Infect Dis Suppl* 35 Suppl 106, 35-6 (2003).
- Torti, C. et al. Comparison between rules-based human immunodeficiency virus type 1 genotype interpretations and real or virtual phenotype: concordance analysis and correlation with clinical outcome in heavily treated patients. *J Infect Dis* 188, 194-201 (2003).
- Perez-Elias, M. J. et al. Phenotype or virtual phenotype for choosing antiretroviral therapy after failure: a prospective, randomized study. *Antivir Ther* 8, 577-84 (2003).
- Mehandru, S. & Markowitz, M. Tipranavir: a novel non-peptidic protease inhibitor for the treatment of HIV infection. *Expert Opin Investig Drugs* 12, 1821-8 (2003).
- Doyon, L., Tremblay, S., Bourgon, L., Wardrop, E. & Cordingley, M. G. Selection and characterization of HIV-1 showing reduced susceptibility to the non-peptidic protease inhibitor tipranavir. *Antiviral Res* 68, 27-35 (2005).
- Craenbroeck, E. V. et al. in *4th European HIV Drug Resistance Workshop* (Monaco, Monte Carlo, 2006).
- Bachelier, L., Vermeiren, H., Winters, B., Van Der Borght, K. & Mayers, D. in *4th European HIV Drug Resistance Workshop* (Monaco, Monte Carlo, 2006).

SUBTIPOS DO HIV

HIV SUBTIPES

Maria Cecília Araripe Sucupira¹, Luiz Mario Ramos Janini^{1,2}

1 - Laboratório de Retrovirologia, Disciplina de Infectologia, Departamento de Medicina – Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina.

2 - Disciplina de Microbiologia, Departamento de Micro, Imuno e Parasito – Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

RESUMO

Introduzido na espécie humana na primeira metade do século 20, o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) ganhou força epidêmica a partir do final da década de 70. Hoje a aids é seguramente um dos maiores problemas de saúde pública, atualmente com mais de 40 milhões de pessoas infectadas pelo HIV-1 no mundo. As primeiras infecções pelo HIV ocorreram no continente Africano e derivaram de Lentivírus ancestrais prevalentes em espécies de símios. O HIV apresenta elevada diversidade genética a qual já foi relacionada com a patogênese da doença e pode ser observada tanto intrapaciente ou globalmente. O HIV pode ser classificado em dois tipos; HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é o principal vírus da pandemia e pode por sua vez ser classificado em três grupamentos genéticos; M, N, O. O grupo M que contém as variantes responsáveis pelo avanço da epidemia está dividido em nove subtipos filogenéticos. Ainda estão presentes na epidemia 32 Formas Recombinantes Circulantes do HIV-1 que são mosaicos genéticos compostos por trechos de origem evolutiva distinta.

Descritores: HIV, SIV, Subtipos Filogenéticos, Recombinação, CRFs

ABSTRACT

After its first introduction in humans during the first half of the 20th century, human immunodeficiency (HIV) infections grew into a major epidemic late in the 1970s. There are 40 millions people living with HIV worldwide and aids has become a great public health problem. It is believed that HIV originated in Africa from simian immunodeficiency Lentiviruses endemic in monkey populations. HIV high genetic diversity is observed both in patients and worldwide. HIV strains are classified in two types; HIV-1 and HIV-2. HIV-1 is divided in three genetic groups; M, N, and O. Group M that encompasses the viral variants responsible for the epidemic drive harbors nine phylogenetic subtypes. In addition there are 32 Circulating Recombinant Forms (CRFs) which are viruses with mosaic genomes derived from standard group M subtypes.

Keywords: HIV, SIV, Subtypes, Recombination, CRFs

INTRODUÇÃO

O aparecimento da aids no final da década de 70 nos Estados Unidos da América foi o primeiro sinal da chegada da pandemia mais mortal que já acometeu a história da humanidade. Após um curto período de tempo, a aids se tornou a causa principal de morte e devastou social e economicamente toda a região Sub-Saariana do continente Africano. Nesta mesma região, a prevalência do HIV-1 atingiu, no final do século 20, níveis impensáveis em torno de 30% da população economicamente ativa, reduzindo tanto a expectativa de vida quanto o poder econômico dos países afetados. Uma população de órfãos de dimensão continental foi uma das conseqüências mais óbvias da epidemia. Uma segunda onda epidêmica atingiu as regiões densamente povoadas da Ásia deixando bilhões de indivíduos sob o risco de infecção viral e dez milhões de pessoas infectadas na China e Índia (WHO: AIDS Epidemic Update: December 2003. Geneva, Switzerland: UNAIDS <http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/epi2003/en/>).

A partir de sua primeira documentação no final dos anos 70, 50 milhões de pessoas estão atualmente acometidas pelo HIV/AIDS em todo mundo de acordo com os últimos boletins do Programa das Nações Unidas para HIV/AIDS (UNAIDS) e a organização mundial de Saúde (WHO) (WHO: AIDS Epidemic Update: December 2003. Geneva, Switzerland: UNAIDS <http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/epi2003/en/>).

Embora tenha ocorrido um grande avanço e sucesso na elaboração de drogas anti-retrovirais, principalmente em países desenvolvidos, tornando as infecções por HIV até certo ponto clinicamente controláveis, e vários progressos tenham sido alcançados na tentativa de elaboração de vacinas, o HIV sem dúvida continuará impondo à humanidade um terrível fardo de morbidade e morte.

Os isolados do HIV obtidos mundialmente podem ser classificados em dois grupos HIV-1 e HIV-2. O agente responsável pela epidemia global da aids é o HIV-1 enquanto o HIV-2 está restrito a regiões definidas da África Ocidental e Central. O HIV assim como o Vírus da Imunodeficiência Símia (SIV) formam o agrupamento primata do gênero *Lentivirus* da família *Retroviridae*. Os *Lentivirus* são vírus exógenos responsáveis por uma série de doenças neurológicas e imunológicas. Os genomas dos *Lentivirus* assim como os *Retrovirus* possuem como característica comum a presença de três genes estruturais *gag*, *pol*, *env*. O gene *gag* codifica as proteínas do capsídeo viral, o gene *pol* as enzimas envolvidas no ciclo de replicação viral e o gene *env* as proteínas do envelope viral. Por possuírem uma organização genômica mais complexa do que os *Retrovirus*, os *Lentivirus* podem possuir além dos genes estruturais, genes adicionais regulatórios e acessórios. O HIV-1, por exemplo, possui seis genes adicionais cada um exercendo uma função importante durante a replicação viral. Estes genes são *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu*, e *nef*.

Diversos Lentivírus de primatas já foram descritos em várias espécies de primatas não-humanos incluindo os Vírus da Imunodeficiência Símia de Macacos Verdes Africanos (SIVAGM), de Sooty Mangabeus (Macaco Fugilento) (SIVSMM), de Mandris (SIVMND), de Sykes (SIVSYK), e de Chimpanzés (SIVCPZ). Muitos SIV também já foram isolados de símios Asiáticos como de macacos Rhesus (SIVMAC), macacos Nestrina (SIVMNE), e macacos de Rabo Curto (SIVSTM). Estudos filogenéticos revelaram que os genomas dos SIVSMM são bastante relacionados ao genoma do HIV-2 sugerindo haver um alto grau de homologia entre os dois. Os genomas dos SIVCPZ são mais correlacionados aos genomas de amostras do HIV-1³.

Embora o HIV-1 e o HIV-2 compartilhem a mesma estrutura genômica, possuem homologia de genoma somente em torno de 60%⁴.

ORIGENS DO HIV EM HUMANOS

A história evolutiva do HIV-1 e HIV-2 foram capazes de ser reconstruídas em detalhes através de inferências filogenéticas incluindo os Lentivírus de primatas. Foi demonstrado que os dois vírus encontrados em humanos são mais relacionados, cada um a SIVs distintos, sugerindo que possuíam origens evolutivas distintas. O HIV-1 está mais relacionado filogeneticamente ao SIVcpz, o qual é prevalente em algumas sub-espécies de chimpanzés incluindo o *Pan troglodytes troglodytes* e o *Pan troglodytes schweinfurthii* os quais habitam partes da África Ocidental e Central respectivamente^{1,5}.

O SIVcpz isolado de *P. t. troglodytes* possui uma estreita relação filogenética com os isolados do HIV-1 classificados no grupo M. Além do habitat natural do *P. t. troglodytes* é justamente a região onde da África onde a maior diversidade do HIV-1 é encontrada, incluindo vírus dos grupos M, N, e O. Intuitivamente, o lugar onde existe uma maior diversidade genética viral deve ser também o local de onde o HIV-1 emergiu na espécie humana.

O HIV-2, por sua vez, está mais relacionado SIVsm⁶, o qual possui uma alta prevalência em Macacos Fugilentos (Sooty Mangabey) da sub-espécie *Cercocebus atys*. Os macacos fugilentos habitam as regiões da África Ocidental onde o HIV-2 mais provavelmente emergiu. A análise de seqüências demonstrou que muito provavelmente existiram vários eventos de transmissão entre espécies no estabelecimento do HIV nas populações humanas. Especula-se que para o HIV-2 houve pelo menos quatro cruzamentos⁷ enquanto para o HIV-1 pelo menos três, o que explicaria a presença dos três grupos M, N, e O do HIV-1 em humanos, tendo cada um dos grupos uma origem evolutiva distinta^{5,8}.

A identificação dos pontos de cruzamento entre espécies, suportando a hipótese de que o SIV seria o ancestral do HIV, é, portanto, o resultado de uma série de análises que levam em consideração: a similaridade na organização genômica entre os vírus, relação filogenética estreita entre o HIV e o SIV, prevalência do SIV no seu hospedeiro natural, coincidência geográfica entre as espécies doadoras e receptoras infectadas e as rotas de transmissão entre as espécies plausíveis.

DATAÇÃO DO HIV

A aplicação de métodos de análise de seqüências incluindo análises filogenéticas e de coalescência sugeriram que o grupo M do HIV-1 se originou por volta de 1930 com um desvio de erro em torno de 10 anos⁹⁻¹¹.

Embora estes estudos que tentam estimar o tempo em que um determinado vírus, no caso o HIV-1, está presente na espécie humana, possam estar sujeitos a erros recorrentes devido a, por exemplo, eventos de recombinação^{12,13}, o uso de amostras arquivos com data de coleta definida pode funcionar como uma forma de validação dos achados inferidos.

A seqüência do HIV-1 do grupo M mais antiga disponível, foi obtida de uma amostra da República Democrática do Congo em 1959¹⁴.

Com o uso desta seqüência datada podemos inferir que a diversificação do grupo M em diversos subtipos, ocorreu antes de 1959, ou seja, num período provável entre 1930 e 1960 levando-se em consideração os intervalos de erro da análise. Como um desdobramento desta análise, seria importante entendermos como o HIV-1 do grupo M se diversificou em nove subtipos equidistantes filogeneticamente, com distâncias genéticas variando de 10 a 30%, dependendo da região do genoma analisado. Estes agrupamentos filogenéticos são, muito provavelmente, os resultados de uma combinação entre efeitos fundadores de epidemia distintos ocorridos neste espaço de 30-40 anos em populações africanas distintas e isoladas geograficamente, e o fato de que a nossa amostragem de genomas de HIV e SIV é limitada e insuficiente.

Um esforço em coletar mais amostras virais na África Ocidental e Central, relevou a presença de amostras que não podem ser classificadas em nenhum subtipo descrito, na verdade elas são classificadas entre os subtipos¹⁵, indicando que estas regiões da África, foram a fonte de vírus causadores de epidemias bem sucedidas em diversas regiões da África e além dela e reafirmando a hipótese de que a estrutura da árvore filogenética contemporânea do HIV-1 é muito influenciada por limitações de amostragem das seqüências virais¹⁶.

Embora tenha havido um número significativo de exposições de humanos a macacos infectados por SIV na África Ocidental e Central^{17,18}, somente 11 eventos de transmissão entre espécies foram documentados durante os últimos 75 anos (de 1930 a 2006). Destes 11 eventos apenas quatro resultaram no estabelecimento de isolados com status epidêmicos. Sendo eles, os dois eventos formadores do grupos M e O do HIV-1¹⁹ e os dois eventos formadores dos grupos A e B do HIV-2, que são as duas formas epidêmicas do HIV-2^{20,21}. Os vírus do grupo N do HIV-1 são extremamente raros, com apenas algumas infecções descritas em humanos^{22,23}. Quanto aos subtipos C-H do HIV-2, só existem relatos de infecções individuais destes vírus em humanos^{20,21,24,25}. Estes resultados claramente indicam a necessidade de uma adaptação dos vírus de origem animal até que eles sejam capazes de se estabelecerem na espécie humana e estarem envolvidos em eventos de transmissão entre humanos. Outros acontecimentos que poderiam favorecer a introdução do SIV em humanos seriam o desflorestamento da África, aumento da urbanização, das viagens aéreas, disputas políticas e conflitos entre os diferentes países²⁶.

MECANISMOS DE DIVERSIDADE GENÉTICA

A diversidade genética do HIV-1 decorre de múltiplos fatores. Um deles é o fato de que o vírus da imunodeficiência humana (HIV) possui as taxas de mutação elevada, na ordem de 10^{-4} a 10^{-5} por nucleotídeo por ciclo de replicação²⁷, o que significa dizer que pode existir a incorporação de um nucleotídeo errado a cada dez mil ou cem mil bases copiadas. Os outros dois fatores são representados pelos fatos de que o HIV possui um tempo de geração curto e que é capaz de constituir populações virais de tamanho muito grande. Estes três fatores quando combinados, contribuem para que exista um passo evolutivo acelerado em populações do HIV. As altas taxas de incorporação de erros inerentes à replicação do HIV se deve à ausência de atividade revisora da enzima 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^{28,29}. Esta estrutura populacional viral pode ser considerada um exemplo real da organização molecular denominada de “quasispécies” usada para representar a evolução, durante o estabelecimento da vida no planeta, de moléculas auto-replicativas sujeitas a erros durante a sua própria replicação^{30,31}.

Um outro mecanismo muito importante gerador de diversidade no HIV é a recombinação genética. A recombinação no HIV pode também ser um mecanismo importante de resgate de genomas defectivos do HIV quando ocorrem mutações no genoma viral que tornem o vírus mutado incapaz de se replicar³². A frequência de recombinação no HIV-1 é de 2.4×10^{-4} por nucleotídeo por ciclo de replicação, o equivalente a 2-3 eventos de recombinação por genoma e por ciclo de replicação, e ocorre ao longo de todo o genoma³³.

SUBTIPOS DO HIV

Um dos mais claros indicativos da extensa diversidade genética do HIV-1 é o agrupamento das variantes virais obtidas no mundo inteiro, em clades ou linhagens filogenéticas, as quais são mais frequentemente referidas como subtipos filogenéticos. Os subtipos do HIV-1 são equidistantes filogeneticamente e possuem distância genética entre eles que varia de 20 a 50% dependendo da região genômica analisada e em qual grupo genético do HIV-1 o isolado for classificado. Entre as regiões mais variáveis do genoma viral está a região do envelope viral que conseqüentemente pode divergir em até 50% entre os diversos subtipos. Como discutido anteriormente, esta diversidade advém de limitações de fidelidade da polimerase viral responsável pela a replicação do HIV, porém, limitações intrínsecas de fidelidade replicativa não poderiam, por si só, gerar tamanha diversidade genética viral nas populações humanas. Além dos erros de cópia, outros elementos como cruzamentos independentes do vírus a partir de espécies doadoras para a espécie humana, estabelecimento de variantes virais em populações alvo humanas distintas, migrações populacionais, entre outros, devem ter contribuído para a criação de uma importante diversidade genética do HIV na espécie humana. Acredita-se que o HIV-1 se estabeleceu na espécie humana através de três episódios de introdução independentes onde ancestrais do HIV-1 infectando Chimpanzés se tornaram capazes de manter infecções bem sucedidas em humanos⁷. Como conseqüência destas introduções distintas, os isolados do HIV-1 podem ser classificados em três grupos genéticos: M (Maior/Main), N (Não-M, Não-O/Novo) e O (Outlier). As proteínas do envelope viral de isolados do grupo M e O podem divergir em torno de 30 a 50% enquanto que os vírus classificados como pertencentes ao grupo N são de certa forma filogeneticamente equidistantes dos vírus classificados nos grupos M e O³⁴.

O grupo O consiste de um conjunto de vírus altamente divergentes mas geneticamente relacionados³⁵⁻³⁸.

As infecções por HIV-1 classificados no grupo O são limitadas aos indivíduos que habitam principalmente a África Central, mais frequentemente nos Camarões e países vizinhos como Gabon, Nigéria, e Guinéia Equatorial. Porém, mesmo nesta região geográfica elas correspondem a apenas uma minoria das infecções por HIV-1 que ocorrem nesta região geográfica. Somente alguns casos de infecções por HIV-1 do grupo já foram documentados e todos os casos ocorreram em pacientes residindo nos Camarões, ou em pessoas com história epidemiológica com alguma conexão com a África Central³⁴. Menos de 5% das infecções por HIV-1 globais são causadas por vírus do grupo O.

Existem atualmente apenas três genomas completos disponíveis dos HIV-1 classificados no grupo N. Quanto ao grupo O, embora existam 22 genomas completos já seqüenciados dos

vírus classificados neste grupo, ainda não está claro se estes genomas devem ser distribuídos em subtipos distintos. Isto porque os 22 genomas seqüenciados não percorrem todo o espectro da diversidade viral do grupo O sugerido a partir da análise de seqüências parciais virais³⁹. Como os dados genéticos referentes aos isolados do grupo N do HIV-1 são muito limitados, não existe informação suficiente que propicie sua classificação em subtipos do grupo N.

O vírus classificados no grupo M são claramente os mais prevalentes dentre os vírus classificados nos três grupos. O grupo M por sua vez está subdividido em nove subtipos os quais estão designados pelas letras do alfabeto inglês A-D, F-H, J, K. Os subtipos E e I estão faltando da série porque os isolados anteriormente classificados nestes dois subtipos possuíam na realidade genomas recombinantes, de acordo com a análise e caracterização dos seus genomas completos. Como já discutido, porque todos os subtipos do HIV-1 foram caracterizados a partir das regiões centrais do continente Africano, acredita-se que eles tenham se originado na espécie humana nesta região do globo, sendo portanto a África considerada o berço da epidemia do HIV.

Através da análise da composição de aminoácidos do gene *env* dos HIV-1s classificados nos diferentes subtipos do grupo M, ficou demonstrado que os subtipos do grupo M divergem entre eles de 25 a 35% nesta região genômica. Análise de uma segunda região dos genomas virais, a região *gag*, responsável por codificar as proteínas do capsídeo viral e portanto mais conservada que a região do envelope, demonstrou que os subtipos divergem em torno de 15% nesta região genômica. Como já discutido anteriormente, os subtipos do grupo M divergem uniformemente entre eles, num tipo de distribuição filogenética em forma de estrela, ou radial, ou mesmo referida como “big-bang”. Esta distribuição é observada quando diferentes áreas do genoma viral são analisadas, notoriamente, quando a região do envelope viral é analisado ou mesmo quando o genoma viral é analisado em sua totalidade⁴⁰.

O estudo da identificação e distribuição dos subtipos na epidemia do HIV-1 é muito importante porque este estudo propicia uma análise das possíveis tendências evolutivas nas epidemias do vírus locais e globais. Desta forma, os subtipos podem ser entendidos como marcadores, ou ferramentas para o possível entendimento do trânsito global do HIV-1, como por exemplo a introdução de novos vírus em diferentes áreas geográficas.

Entretanto, ainda não existe uma demonstração cabal de que os diferentes subtipos possam possuir características biológicas diferenciadas, como transmissibilidade e patogenicidade. Ainda, ainda não está bem esclarecido se a exposição de indivíduo a determinantes antigênicos de um determinado subtipo do HIV-1 por via natural ou através de vacinas, pode promover proteção imune cruzada contra HIV-1 de outros subtipos. A variação dos subtipos do HIV-1 possui impacto no desempenho tanto de testes diagnósticos como de regime terapêuticos usando-se drogas anti-retrovirais. De qualquer forma o estudo dos subtipos permanece uma boa ferramenta para o monitoramento global da epidemia do HIV-1⁴¹.

Os subtipos do HIV-1 são descritos classicamente baseados em análise filogenética da região do envelope do genoma viral, principalmente do gene que codifica a proteína de superfície gp120. Posteriormente outras regiões do genoma viral foram utilizadas na descrição dos diferentes subtipos do HIV-1 incluindo principalmente as regiões *gag* e *pol* que codificam as proteínas do capsídeo e enzimas virais respectivamente⁴².

Como a análise filogenética dos isolados do HIV-1 é um método bastante depende da quantidade e qualidade dos fragmentos de seqüências virais analisados e do sinal filogenético presente nos trechos estudados, é muito importante que a escolha do fragmento seja a mais adequada possível, para que a identificação do subtipo seja a mais correta. Diferentes regiões do genoma viral podem apresentar passos evolutivos distin-

tos, sendo que isto também deve ser levado em consideração quando se procura identificar subtipos a partir do estudo de áreas mais conservadas como a região *pol* ou mais variáveis como a região *env* do genoma viral. Porém, se estiver disponível informação suficiente de seqüência, o estudo dos subtipos filogenéticos pode ser realizado de qualquer região do genoma. Uma identificação de subtipo pode ser realizada se forem analisadas seqüências em torno de 300-500 nucleotídeos. Entretanto, é aconselhável o uso de seqüências maiores quando forem estudadas regiões mais conservadas^{43,44}.

Essencialmente, qualquer método regularmente usado para reconstrução filogenética pode ser usado quando se deseja identificar os subtipos virais⁴³.

Quando uma análise mais criteriosa das seqüências do HIV-1 for desejada, métodos mais detalhados e precisos e num número maior de caracteres de seqüência são na maioria das vezes necessários^{9,43,45}.

A partir da metade dos anos 90, com o advento do seqüenciamento e análise do genoma completo do HIV-1, ficou claro que os isolados virais usados como referência dos subtipos deveriam, quando possível, serem analisados na totalidade de seus genomas. Uma das razões para esta determinação é a própria natureza recombinogênica do HIV como será discutido posteriormente. Assim, a definição de qualquer subtipo do HIV-1 deve passar por todas as prerrogativas abaixo:

a) o novo subtipo deve ser representado por pelo menos dois isolados virais distintos dos quais a seqüência genômica é conhecida em sua totalidade.

b) devem ser distintos geneticamente, em todas regiões dos seus genomas, dos outros subtipos do HIV-1 descritos anteriormente e relacionados geneticamente entre eles. Estas análises devem ser conduzidas por estudos filogenéticos.

c) cada representante do novo subtipo viral, deve ter sido isolado a partir de pelo menos três indivíduos epidemiologicamente não correlacionados.

Outros fatores que devem ser observados incluem; ausência de eventos de recombinação ao longo dos genomas, novos genomas devem ser publicados em revistas indexadas internacionais, ausência de hipermutação, genomas sintéticos não podem ser usados, ausência de inserções e deleções importantes ao longo do genoma viral, apenas seqüências de genomas viáveis devem ser usadas. (HIV-1 Subtype and Circulating Recombinant Form (CRF) Reference Sequences, 2005 Thomas Leitner, Bette Korber, Marcus Daniels, Charles Calef, Brian Foley - *Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM 87545 seq-info@lanl.gov http://hiv.lanl.gov*).

Em alguns subtipos do grupo M, uma subdivisão dos subtipos filogenéticos é ainda possível, levando a criação dos sub-subtipos. O subtipo A, considerado o mais diversificado e intuitivamente um dos primeiros subtipos a se estabelecerem na epidemia, está subdividido em A1 e A2. Embora o sub-subtipo A1, descrito originariamente em 1992 a partir de amostras isoladas na Uganda esteja bem documentado na epidemia, o sub-subtipo A2 é representado por apenas duas seqüências de genoma completo viral a partir de amostras isoladas na República Democrática do Congo e no Chipre. Existem propostas para a inclusão de novas subdivisões do subtipo A que corresponderiam a A3⁴⁶ e mesmo A4 e A5, porém a subdivisão A3 ainda não está bem estabelecida porque isolados supostamente A3 não são claramente filogeneticamente indistinguíveis de A1 em todas as regiões do genoma viral. Genomas virais obtidos de pacientes residentes na região da extinta União Soviética, são distinguíveis dos genomas virais do sub-subtipo A1 e podem vir a se constituir em uma outra subdivisão do subtipo A. O subtipo A é prevalente nas Áfricas Oriental, Ocidental e Central além do Leste Europeu e Ásia Central.

Um outro subtipo do HIV-1 classificado no grupo M que pode ser subdividido é o subtipo F. O subtipo F pode ser dividido em F1 e F2. O sub-subtipo F1 é uma das linhagens genéticas do HIV-1 presente na epidemia brasileira, mas também já foi des-

crita na África e algumas regiões da Europa, principalmente na Romênia na primeira metade da década de 90 e em número bastante limitado em outros países europeus, correspondendo à introduções pontuais e auto-limitadas destes vírus no continente Europeu e com história epidemiológica diretamente relacionada à África. O sub-subtipo F2 é encontrado na região central do continente Africano incluindo os Camarões. A distribuição global do subtipo F inclui áreas da África Central e Ocidental, América do Sul, Caribe e América do Norte.

Num caminho completamente inverso, os subtipos B e D podem ser considerados com distinções de um mesmo subtipo, ou até como sub-subtipos. Porém, por razões históricas eles ainda são referidos como subtipos distintos. Os subtipos B e D estão mais próximos entre eles filogeneticamente do que os outros subtipos do grupo M e em diversas regiões dos seus genomas podem se comportar com sub-subtipos. O subtipo B possui uma distribuição mais global, sendo o vírus mais prevalente na epidemia do HIV-1 no primeiro mundo. O subtipo B é o subtipo do HIV-1 mais estudado, muito por ser o subtipo mais presente em países desenvolvidos e também devido ao fato histórico de que os primeiros isolados originais de laboratório pertencem ao subtipo B. Muitos testes e procedimentos laboratoriais de diagnóstico e pesquisa, como por exemplo, a aquisição de resistência viral decorrente do uso de drogas foi e são descritos primariamente em vírus do subtipo B.

O subtipo B é também mais prevalente na epidemia brasileira, além de ser importante no sudeste asiático. A distribuição global do subtipo B é representada por regiões como as Américas do Norte, Central e Sul, Áfricas Oriental e Central, Europa Central, Ocidental e Oriental, Austrália, Nova Zelândia, Japão, China, Coreia, Filipinas e Malásia.

O subtipo D é prevalente em países africanos ocidentais, centrais, e orientais como a Uganda, Tanzânia, e Camarões. Sua distribuição global ainda inclui o Leste Europeu e região central da Ásia.

O subtipo C é o responsável por quase 60% das infecções pelo HIV-1 no mundo e é, portanto, em termos de dados de genoma completo disponíveis, o subtipo melhor analisado. Existem dados de genoma completo dos vírus do subtipo C originários de vários países como Brasil, Botsuana, Índia, África do Sul entre outros. Embora os genomas do subtipo C apresentem algumas distinções entre eles quando vírus asiáticos e africanos são estudados, não existem ainda evidências de sub-subtipos no subtipo C. O subtipo C é prevalente nas Áfricas Orientais e do Sul, no sul do continente asiático como na Índia, Nepal e China e no sul do Brasil.

O subtipo G possui uma distribuição global representada por países das Áfricas Ocidental, Central, e do Norte, do Oriente Médio, Leste Europeu, Taiwan e Coreia.

O subtipo H já foi descrito na África Central, Leste Europeu e Ásia Central.

O subtipo J está presente nas Áfricas Central e Ocidental. O subtipo K já foi identificado em Camarões e na República Democrática do Congo. Só existem alguns genomas completos dos subtipos G, H, J, e K disponíveis nos bancos de dados mundiais de seqüências do HIV-1, sendo mais exemplares necessários para que análises mais detalhadas possam ser realizadas⁴⁷⁻⁴⁹. *Los Alamos National Laboratory, seq-info@lanl.gov http://hiv.lanl.gov*

Assim como no HIV-1, alguns agrupamentos filogenéticos podem ser observados também no HIV-2. Como já referido uma relação filogenética estreita foi observada entre o HIV-2 e os isolados de SIV obtidos do macaco fugilento africano (SIVsm). Todos os diferentes subtipos ou grupos do HIV-2 como agora devem ser referidos, são considerados como resultantes de eventos independentes de transmissão entre espécies e são oriundos de diferentes linhagens de SIVs. Atualmente estes subtipos do HIV-2 são considerados análogos dos grupos do HIV-1⁷. Existem oito grupos do HIV-2, designados de A a H^{20,24,25}.

Destes oito grupos, somente A e B circulam nas populações humanas e de C a H foram identificados em apenas episódios

de infecção únicos. Existe uma proposta para que apenas A e B sejam considerados grupos e de C a H grupos putativos. De qualquer forma, o HIV-2 é um vírus cuja maioria das suas infecções estão localizadas continente Africano e em número muito menor do que aquelas do HIV-1. As infecções pelo HIV-2 possuem geralmente um melhor prognóstico clínico representado por cargas virais menores e uma maior preservação do sistema imune. A classificação das linhagens genéticas do HIV está representada na figura 1, adaptada de Takebe e colaboradores, 2004⁴⁷.

RECOMBINAÇÃO DO HIV-1 DO GRUPO M

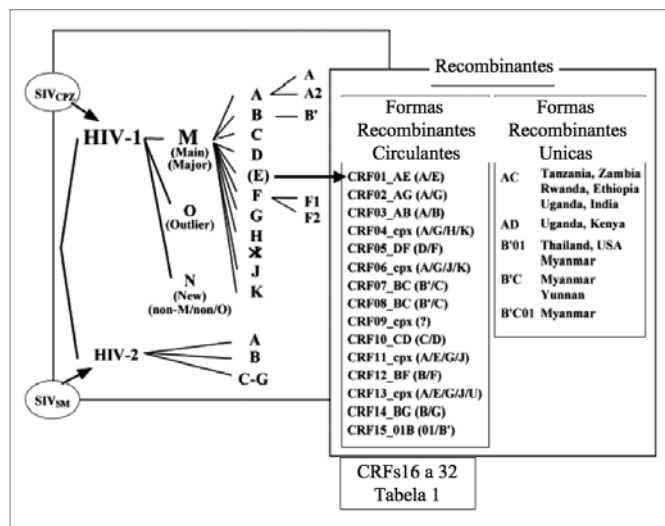


Figura 1. Origem e subtipos do HIV. O HIV-1 tem como vírus ancestral o SIV_{cpz}, enquanto o HIV-2 deriva do SIV_{smr}. Existem três grupos genéticos do HIV-1 (M, N, e O) enquanto o HIV-2 está dividida em 7 grupos genéticos (A-G). O grupo M está dividido em nove subtipos filogenéticos (A-D, G-H, J, e K). Existem ainda 32 Formas Circulantes Recombinantes (CRFs 01-32) e Formas Recombinantes Únicas do HIV-1.

Com o advento e popularização da metodologia do seqüenciamento e análise do genoma completo ficou claro que a recombinação possuía um papel fundamental no desenvolvimento e evolução da epidemia global. Hoje sabe-se que 25% das infecções pelo HIV-1 se dão por vírus recombinantes⁵⁰. Em alguns locais e grupos populacionais em que co-circulam múltiplos subtipos, sobretudo na África sub-Saariana, a incidência de recombinantes deve logicamente ser mais elevada do que em áreas onde apenas um subtipo viral circula. Por exemplo, num estudo efetuado na Tanzânia, 37% das crianças infectadas por via perinatal estavam infectadas por vírus recombinantes AC, AD, ou CD⁵¹. Filogeneticamente as amostras recombinantes são aquelas que se agrupam em diferentes subtipos de acordo com as diferentes regiões do genoma analisadas. São portanto mosaico genéticos que contém trechos com histórias evolutivas distintas em suas estruturas. A recombinação no HIV-1, assim como com todos os retrovírus, é um processo que ocorre em duas fases. A primeira fase inicia-se quando dois vírus infectam a mesma célula. Se cada um dos vírus infectantes possuir genomas RNA distintos, por exemplo vírus de subtipos ou grupos diferentes, será produzida progênie de três tipos. Dois tipos serão homocigoto, tendo duas cadeias de RNA idênticas provenientes dos dois vírus parentais. O terceiro tipo será heterocigoto, tendo duas cadeias diferentes de RNA, uma proveniente de cada vírus parental. A segunda fase inicia-se quando uma célula é infectada por partículas heterocigotas. Durante a transcrição reversa, a transcriptase vai saltar da cadeia de RNA produzindo-se um

DNA proviral que é um mosaico constituído por genes e fragmentos de DNA de cada um dos vírus parentais.

Os recombinantes do HIV podem ser classificados em duas categorias. Os recombinantes únicos e os circulantes. As formas recombinantes únicas (UFRs). São descritas em indivíduos com história epidemiológica vinculada e não demonstram ter potencial epidêmico, e podem ser o resultado de eventos de recombinação entre os genomas parentais de subtipo único com suas respectivas CRFs (Formas Recombinantes Circulantes). Já foram descritas aproximadamente 30 UFRs na epidemia global. A exemplo das CRFs, a maioria das UFRs são detectadas em regiões onde múltiplos subtipos do HIV-1 co-circulam como na África (A/D), Índia (A/C), Tailândia (CRF01_AE/B), Myanmar (com diversas combinações diferentes dos subtipos B e C e CRF01_AE), e China (B/C).

Os recombinantes que se disseminam o suficiente para estabelecer em novos focos epidêmicos são designados de Formas Recombinantes Circulantes (CRFs). As características que permitem definir uma nova CRF são: ter sido detectada em pelo menos três indivíduos não relacionados epidemiologicamente; pelo menos três genomas da amostra recombinante devem ter sido seqüenciados inteiramente, e estes genomas devem possuir uma estrutura molecular e composição em subtipos homogênea. As CRFs são designadas por números, que identificam a ordem de descoberta, e pelas letras correspondentes aos subtipos que as constituem. Se forem constituídas por mais do que dois subtipos, são considerados CRFs complexas sendo designadas de CRFcpx. Existem atualmente 32 CRFs descritas na epidemia do HIV-1. (Los Alamos National Laboratory, seq-info@lanl.gov http://hiv.lanl.gov/). A maioria das CRFs se originaram na África sendo que pelos 8 fora do continente africano. Como descrito anteriormente, os antigos subtipos E e I são agora designados CRFs.

A CRF01_AE foi a primeira forma circulante a ser descrita e durante muito tempo foi a marca molecular da epidemia na Tailândia. Ela se tornou a forma recombinante mais prevalente a nível mundial em 2000⁵². A CRF01_AE disseminou-se pela Ásia, sobretudo no Sudoeste Asiático, onde rapidamente se sobrepôs ao subtipo B⁵³. Se inicialmente em 1988 esta forma recombinante estava circunscrita à população heterossexual, em 1998 já infectava 80% dos usuários de drogas tailandeses⁵⁴. A CRF01_AE é principalmente formada por trechos dos subtipos A e E, sendo que um genoma parental inteiramente formado pelo subtipo E ainda não foi descrito na epidemia. Esta última observação suscitou debates se, na falta de um dos genomas parentais, a CRF01_AE deveria ser mesmo considerada um recombinante ou se era derivada do fato do genoma do HIV-1 apresentar passos evolutivos distintos em regiões gênicas distintas. A CRF02_AG⁵⁵ é a forma recombinante constituída pelos subtipos A e G, que prevalece na África Central e Ocidental, chegando a representar 50-70% dos vírus em circulação naquele local^{56,57}. Possui portanto uma importante penetração epidêmica nas populações humanas. A CRF03_AB, subtipo A nos genes *gag* e *nef*, A/B nos genes *pol* e *env*, e B nos restantes genes, foi identificada originalmente em Kaliningrado, um enclave russo no mar Báltico⁵⁸. Encontra-se em circulação em cidades Russas e Ucrânicas especialmente em usuários de drogas endovenosas^{58,59}. A CRF04_cpx, prevalente no Chipre e Grécia, é constituída pelos subtipos A, G, H, K e contém ainda uma quantidade significativa de fragmentos U não classificados⁶⁰. A CRF05_DF detectada em indivíduos belgas, com ligação epidemiológica com indivíduos Congolezes (República Democrática do Congo), é constituída pelos subtipos F e D, tendo ainda regiões U não classificadas, sobretudo no gene *pol*⁶¹. A CRF06_cpx foi identificada no Burkina Faso e no Mali, e é composta pelos subtipos A, G, J, e K^{62,63}. A CRF07_BC foi encontrada em Xinjiang no Noroeste da China em usuários de drogas endovenosas⁶⁴, é constituída pela

variante do subtipo B tailandesa e pelo subtipo C. A CRF08_BC, também constituída pela variante do subtipo B tailandesa e pelo subtipo C, foi detectada originalmente no Sul da China em usuários de drogas endovenosas⁶⁵. A CRF09_cpx, detectada em Ghana é uma forma recombinante de composição complexa formada por partes da CRF02_AG combinadas ao subtipo A e regiões genômicas ainda não classificadas filogeneticamente⁴⁸. A CRF10_CD, detectada primariamente na Tanzânia, é em sua maioria constituída pelo subtipo D e pequenos fragmentos do subtipo C nos genes *pol* e *env*, e nos genes acessórios e regulatórios⁶⁶. A CRF11_cpx, detectada na Grécia⁶⁷ e Camarões⁶⁸, é constituída pelos subtipos: A, G, CRF01_AE e J. Detectada na Argentina e Uruguai, a CRF12_BF é constituída pelos subtipos B e F1^{69,70}. Sua composição é predominantemente constituída pelo sub-subtipo F1, o subtipo B contribui com aproximadamente 1.6 Kb para a composição genoma total. Recombinantes B/F já foram detectados em vários países da América do Sul, como Argentina⁶⁹⁻⁷³, Brasil⁷⁴⁻⁷⁷, Uruguai⁷⁰ e Venezuela⁷⁸. Outros recombinantes B/F com estrutura molecular semelhante mas não igual à da CRF12_BF, foram descobertos em vários países da América do Sul, onde estão presentes desde 1986-87^{69,70}. Os vários recombinantes B/F incluindo a CRF12_BF, derivam de um ancestral comum, e os segmentos F destes recombinantes estão filogeneticamente relacionados com os vírus do subtipo F originários do

Brasil^{69,71,72,78}. Os recombinantes B/F foram já detectados nos três principais grupos de transmissão^{70,72}. Esta é a primeira CRF com origem no continente Americano e provavelmente a mais antiga de todas as CRFs de origem não africana. A CRF13_cpx foi descrita recentemente nos Camarões e é um mosaico composto pelos subtipos A, G, J e a forma recombinante CRF01_AE. O subtipo J encontrado na composição da CRF13_cpx é muito divergente daquele subtipo J encontrado na República Democrática do Congo. A CRF14_BG, foi identificada em usuários de drogas habitantes da Galícia localizada no norte de Espanha. É formada pelos subtipos B e G e foi a primeira CRF descrita circulando na Europa Ocidental⁷⁹. A CRF15_01B foi descrita pela primeira vez na Tailândia a partir de transmissão heterossexual. Seu genoma é composto pela CRF01_AE com o envelope formado pelo subtipo B⁸⁰. A CRF16_A2D foi pela primeira vez descrita no Quênia formada pelos subtipos A2 e D sendo que o terceiro paciente infectado por esta forma recombinante encontrava-se na Coréia. A CRF17 ainda não está publicada (tabela 1). As CRF18_cpx and CRF19_cpx foram descritas em Cuba e possuem em sua composição os subtipos A, D, G e H^{81,82}. De acordo com banco de dados de seqüências do HIV-1 em Los Alamos, EUA, as CRFs de 20 a 32 ainda não estão publicadas pois são de comunicação recente (tabela 1). Hoje, na pesquisa do HIV-1, existe uma tendência para a identificação de novas

Tabela 1. Descrição das Formas Recombinantes Circulantes (CRF) adaptada de Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM 87545 (seq-info@lanl.gov <http://hiv.lanl.gov/>)

CRF	Subtipo	Isolado	Nº Acesso	Ano de Coleta	País de Coleta	Referência
01	AE	CM240	U54771	1990	Tailândia	Carr ⁸³
02	AG	IBNG	L39106	Não Disponível	Nigéria	Howard ⁸⁴
03	AB	KAL153	AF193276	Não Disponível	Rússia	Salminen (Unpublished)
04	AGHKU	CY032.3	AF049337	1994	Chipre, (Grécia)	Gao ⁸⁵
05	DF	VI310	AF193253	Não Disponível	Bélgica, República Democrática do Congo	Laukkanen ⁶¹
06	AGJK	BFP90	AF064699	1996	Austrália (Burkina Faso)	Oelrichs ⁶³
07	BC	CN54	AX149771	1997	China	Wei ⁸⁶
08	BC	GX-6F	AY008715	1997	China	Piyasirisilp ⁶⁴
09	02AU	96GH2911	AY093605	1996	Ghana	McCutchan ⁸⁷
10	CD	TZBF061	AF289548	1996	Tanzânia	Kouliniska ⁶⁶
11	A01GJ	GR17	AF179368	Não Disponível	Grécia, República Democrática do Congo	Paraskevis ⁶⁷
12	BF	ARMA159	AF385936	1991	Argentina	Carr ⁷⁰
13	A01GJU	96CM-1849	AF460972	1996	Camarões	Wilbe ⁸⁸
14	BG	X397	AF423756	1999	Espanha	Delgado ⁷⁹
15	01B	99TH.MU2079	AF516184	1999	Tailândia	Viputtigul ⁸⁰
16	A2D	KISII5009	AF457060	Não Disponível	Quênia	Dowling ⁸⁹
17	BF1	BF	PSP0096			Carr (unpublished)
18		CU14	AY586540	Não Disponível	Cuba	Thomson ⁸²
19		CU38	AY588970	1999	Cuba	Cuevas ⁸¹
20	BG					Thomson (Unpublished)
21	A2D					McCutchan (unpublished)
22	01A1	3097MN				Carr (unpublished)
23	01A1					Carr (unpublished)
24	BG					Thomson (unpublished)
25	BG					Thomson (unpublished)
26	AG					Carr (unpublished)
27						Peeters (unpublished)
28						Peeters (unpublished)
29	BF	UFRJ1			Brasil	Sá-Filho ⁷⁷
30	BF	BREMP12313			Brasil	Sá-Filho ⁷⁷
31	0206					Peeters (unpublished)
32	02A1					Carr (unpublished)

formas circulantes do HIV-1 na epidemia, o que demonstra um grande interesse por parte dos pesquisadores na elucidação dos aspectos moleculares da expansão deste vírus no mundo. Recentemente no Brasil, duas novas CRFs (29 e 30) formadas pelos subtipos B e F e contendo o subtipo B como a maioria dos seu genomas foram descritas⁷⁷.

Desde do início da investigação das formas recombinantes do HIV-1 do subtipo M, 32 CRFs já foram detectadas além de inúmeras formas únicas de recombinantes. Destas, duas, CRF01_AE e CRF02_AG foram capazes de se expandirem francamente em populações alvo humanas, demonstrando claramente o potencial explosivo que as formas recombinantes do HIV-1 podem ter na epidemia deste vírus. É claro que a expansão explosiva dos recombinantes depende diretamente do comportamento das populações humanas sob risco de infecção, dos efeitos fundadores dos vírus em uma determinada população de indivíduos alvo além de outros fatores. É verdade que a grande maioria das CRFs descritas na epidemia ainda são variantes insipientes nos locais onde foram descritas. Portanto, o potencial da recombinação de geração de vírus melhores adaptados não pode ser negligenciado já que através da recombinação duas histórias evolutivas distintas são unidas em um mesmo genoma viral.

A força motriz geradora de recombinantes é certamente resultante da malha de transmissão humana onde a variante recombinante se estabelece. Em uma malha de transmissão muito apertada, onde mais de um subtipo circula, existirá sempre a possibilidade de existirem infecções duplas do HIV-1 e partir daí a geração de recombinantes de novo. Estes novos recombinantes podem ser híbridos formados por genomas parentais de subtipo único ou recombinantes de segunda geração como os CRFs 9, 11, 13, 15, 22, 23, 31, 32 que contém em sua composição trechos de CRFs previamente descritos. Uma outra situação que pode emergir deste intenso processo de recombinação é o possivelmente observado na epidemia dos países da América do Sul onde vários eventos de recombinação de novo podem ter contribuído para a existência de inúmeras formas recombinantes únicas formadas pelos subtipos B e F que possuem estruturas similares entre elas e entre as CRFs 12, 29, 30 descritas na região. Estes resultados demonstram claramente que a recombinação é um importante mecanismo gerador de diversidade do HIV-1 *in vivo*.

Atualmente estão descritas 32 CRFs que apresentam diferenças nas estruturas moleculares, na composição dos subtipos, e em suas distribuições geográficas (Tabela 1).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature* 1999;397(6718):436-41.
- Gojobori T, Moriyama EN, Ina Y, et al. Evolutionary origin of human and simian immunodeficiency viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(11):4108-11.
- Hirsch VM, Olmsted RA, Murphy-Corb M, Purcell RH, Johnson PR. An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature* 1989;339(6223):389-92.
- Guyader M, Emerman M, Sonigo P, Clavel F, Montagnier L, Alizon M. Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature* 1987;326(6114):662-9.
- Santiago ML, Rodenburg CM, Kamenya S, et al. SIVcpz in wild chimpanzees. *Science* 2002;295(5554):465.
- Gao F, Yue L, White AT, et al. Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in west Africa. *Nature* 1992;358(6386):495-9.
- Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000;287(5453):607-14.
- Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RR, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH. The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1410):867-76.
- Korber B, Muldoon M, Theiler J, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000;288(5472):1789-96.
- Salemi M, Strimmer K, Hall WW, et al. Dating the common ancestor of SIVcpz and HIV-1 group M and the origin of HIV-1 subtypes using a new method to uncover clock-like molecular evolution. *Faseb J* 2001;15(2):276-8.
- Yusim K, Peeters M, Pybus OG, et al. Using human immunodeficiency virus type 1 sequences to infer historical features of the acquired immune deficiency syndrome epidemic and human immunodeficiency virus evolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1410):855-66.
- Lemey P, Pybus OG, Wang B, Saxena NK, Salemi M, Vandamme AM. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(11):6588-92.
- Schierup MH, Hein J. Recombination and the molecular clock. *Mol Biol Evol* 2000;17(10):1578-9.
- Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998;391(6667):594-7.
- Vidal N, Peeters M, Mulanga-Kabeya C, et al. Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M genetic diversity in the Democratic Republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in Central Africa. *J Virol* 2000;74(22):10498-507.
- Rambaut A, Robertson DL, Pybus OG, Peeters M, Holmes EC. Human immunodeficiency virus. Phylogeny and the origin of HIV-1. *Nature* 2000;410(6832):1047-8.
- Marx PA, Li Y, Lerche NW, et al. Isolation of a simian immunodeficiency virus related to human immunodeficiency virus type 2 from a west African pet sooty mangabey. *J Virol* 1991;65(8):4480-5.
- Peeters M, Courgnaud V, Abela B, et al. Risk to human health from a plethora of simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. *Emerg Infect Dis* 2002;8(5):451-7.
- Ayoub A, Maucle P, Martin PM, et al. HIV-1 group O infection in Cameroon, 1986 to 1998. *Emerg Infect Dis* 2001;7(3):466-7.
- Damond F, Apetrei C, Robertson DL, et al. Variability of human immunodeficiency virus type 2 (hiv-2) infecting patients living in france. *Virology* 2001;280(1):19-30.
- Gao F, Yue L, Robertson DL, et al. Genetic diversity of human immunodeficiency virus type 2: evidence for distinct sequence subtypes with differences in virus biology. *J Virol* 1994;68(11):7433-47.
- Ayoub A, Souquieres S, Njinku B, et al. HIV-1 group N among HIV-1-seropositive individuals in Cameroon. *Aids* 2000;14(16):2623-5.
- Bodolle P, Vallari A, Coffey R, et al. Identification and genomic sequence of an HIV type 1 group N isolate from Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20(8):902-8.
- Chen Z, Telfer P, Gettie A, et al. Genetic characterization of new West African simian immunodeficiency virus SIVsm: geographic clustering of household-derived SIV strains with human immunodeficiency virus type 2 subtypes and genetically diverse viruses from a single feral sooty mangabey troop. *J Virol* 1996;70(6):3617-27.
- Yamaguchi J, Devare SG, Brennan CA. Identification of a new HIV-2 subtype based on phylogenetic analysis of full-length genomic sequence. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16(9):925-30.
- Chitnis A, Rawls D, Moore J. Origin of HIV type 1 in colonial French Equatorial Africa? *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16(1):5-8.
- Mansky LM, Temin HM. 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):5087-94.
- Domingo E, Sabo D, Taniguchi T, Weissmann C. Nucleotide sequence heterogeneity of an RNA phage population. *Cell* 1978;13(4):735-44.
- Domingo E, Biebricher C, Eigen M, Holland JJ. Quasispecies and RNA Virus Evolution: Principles and Consequences. Austin: Landes Bioscience, 2001.
- Eigen M. Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwissenschaften* 1971;58(10):465-523.
- Eigen M, Biebricher CK. Sequence space and quasispecies distribution. Boca Raton: CRC Press, 1988.
- Clavel F, Hoggan MD, Willey RL, Strebel K, Martin MA, Repaske R. Genetic recombination of human immunodeficiency virus. *J Virol* 1989;63(3):1455-9.
- Jetzt AE, Yu H, Klarman GJ, Ron Y, Preston BD, Dougherty JP. High rate of recombination throughout the human immunodeficiency virus type 1 genome. *J Virol* 2000;74(3):1234-40.
- Simon F, Mauclere P, Roques P, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med* 1998;4(9):1032-7.
- Charneau P, Borman AM, Quillent C, et al. Isolation and envelope sequence of a highly divergent HIV-1 isolate: definition of a new HIV-1 group. *Virology* 1994;205(1):247-53.
- Gurtler LG, Hauser PH, Eberle J, et al. A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol* 1994;68(3):1581-5.
- Vanden Haesevelde M, Decourt JL, De Leys RJ, et al. Genomic cloning and complete sequence analysis of a highly divergent African human immunodeficiency virus isolate. *J Virol* 1994;68(3):1586-96.
- Loussert-Ajaka I, Chaix ML, Korber B, et al. Variability of human immunodeficiency virus type 1 group O strains isolated from Cameroonian patients living in France. *J Virol* 1995;69(9):5640-9.
- Yamaguchi J, Bodolle P, Kaptue L, et al. Near full-length genomes of 15 HIV type 1 group O isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19(11):979-88.
- Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, et al. HIV-1 nomenclature proposal. *Science* 2000;288(5463):55-6.
- Delwart EL, Sheppard HW, Walker BD, Goudsmit J, Mullins JI. Human immunodeficiency virus type 1 evolution *in vivo* tracked by DNA heteroduplex mobility assays. *J Virol* 1994;68(10):6672-83.
- Milich L, Margolin B, Swanstrom R. V3 loop of the human immunodeficiency virus type 1 Env protein: interpreting sequence variability. *J Virol* 1993;67(9):5623-34.
- Kuiken C, Leitner T. HIV subtyping: Kluwer Academic Publishers, 2001.
- Leitner T. Genetic subtypes of HIV-1. Los Alamos: Los Alamos National Laboratory, 1997.
- Leitner T, Escanilla D, Franzen C, Uhlen M, Albert J. Accurate reconstruction of a known HIV-1 transmission history by phylogenetic tree analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(20):10864-9.

46. Meloni ST, Kim B, Sankale JL, et al. Distinct human immunodeficiency virus type 1 subtype A virus circulating in West Africa: sub-subtype A3. *J Virol* 2004;78(22):12438-45.
47. Takebe EY, Kusagawa S, Motomura K. Molecular epidemiology of HIV: tracking AIDS pandemic. *Pediatr Int* 2004;46(2):236-44.
48. McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1. *Aids* 2000;14 Suppl 3:S31-44.
49. Kandathil AJ, Ramalingam S, Kannangai R, David S, Sridharan G. Molecular epidemiology of HIV. *Indian J Med Res* 2005;121(4):333-44.
50. Rambaut A, Posada D, Crandall KA, Holmes EC. The causes and consequences of HIV evolution. *Nat Rev Genet* 2004;5(1):52-61.
51. Renjifo B, Gilbert P, Chaplin B, et al. Emerging recombinant human immunodeficiency viruses: uneven representation of the envelope V3 region. *Aids* 1999;13(13):1613-21.
52. Peeters M, Sharp PM. Genetic diversity of HIV-1: the moving target. *Aids* 2000;14 Suppl 3:S129-40.
53. Weniger BG, Takebe Y, Ou CY, Yamazaki S. The molecular epidemiology of HIV in Asia. *Aids* 1994;8 Suppl 2:S13-28.
54. Tovanabutra S, Polonis V, De Souza M, et al. First CRF01_AE/B recombinant of HIV-1 is found in Thailand. *Aids* 2001;15(8):1063-5.
55. Howard TM, Rasheed S. Genomic structure and nucleotide sequence analysis of a new HIV type 1 subtype A strain from Nigeria. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996;12(15):1413-25.
56. Peeters M, Esu-Williams E, Vergne L, et al. Predominance of subtype A and G HIV type 1 in Nigeria, with geographical differences in their distribution. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16(4):315-25.
57. Carr JK, Torimiro JN, Wolfe ND, et al. The AG recombinant IbNG and novel strains of group M HIV-1 are common in Cameroon. *Virology* 2001;286(1):168-81.
58. Liitsola K, Tashkinova I, Laukkanen T, et al. HIV-1 genetic subtype A/B recombinant strain causing an explosive epidemic in injecting drug users in Kaliningrad. *Aids* 1998;12(14):1907-19.
59. Bobkov A, Kazennova E, Selimova L, et al. A sudden epidemic of HIV type 1 among injecting drug users in the former Soviet Union: identification of subtype A, subtype B, and novel gagA/envB recombinants. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;14(8):669-76.
60. Paraskevis D, Magiorkinis E, Magiorkinis G, et al. Molecular characterization of a complex, recombinant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) isolate (A/G/J/K?): evidence to support the existence of a novel HIV-1 subtype. *J Gen Virol* 2001;82(Pt 10):2509-14.
61. Laukkanen T, Carr JK, Janssens W, et al. Virtually full-length subtype F and F/D recombinant HIV-1 from Africa and South America. *Virology* 2000;269(1):95-104.
62. Montavon C, Bibollet-Ruche F, Robertson D, et al. The identification of a complex A/G/I/J recombinant HIV type 1 virus in various West African countries. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999;15(18):1707-12.
63. Oelrichs RB, Workman C, Laukkanen T, McCutchan FE, Deacon NJ. A novel subtype A/G/J recombinant full-length HIV type 1 genome from Burkina Faso. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;14(16):1495-500.
64. Piyasirisilp S, McCutchan FE, Carr JK, et al. A recent outbreak of human immunodeficiency virus type 1 infection in southern China was initiated by two highly homogeneous, geographically separated strains, circulating recombinant form AE and a novel BC recombinant. *J Virol* 2000;74(23):11286-95.
65. Yu XF, Chen J, Shao Y, et al. Emerging HIV infections with distinct subtypes of HIV-1 infection among injection drug users from geographically separate locations in Guangxi Province, China. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22(2):180-8.
66. Koulińska IN, Ndung'u T, Mwakagile D, et al. A new human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form from Tanzania. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17(5):423-31.
67. Paraskevis D, Magiorkinis M, Papanizos V, Pavlakis GN, Hatzakis A. Molecular characterization of a recombinant HIV type 1 isolate (A/G/E?): unidentified regions may be derived from parental subtype E sequences. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16(9):845-55.
68. Tscherning-Casper C, Dolcini G, Mauclere P, et al. Evidence of the existence of a new circulating recombinant form of HIV type 1 subtype A/J in Cameroon. The European Network on the Study of In Utero Transmission of HIV-1. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16(13):1313-8.
69. Thomson MM, Najera R. Travel and the introduction of human immunodeficiency virus type 1 non-B subtype genetic forms into Western countries. *Clin Infect Dis* 2001;32(12):1732-7.
70. Carr JK, Avila M, Gomez Carrillo M, et al. Diverse BF recombinants have spread widely since the introduction of HIV-1 into South America. *Aids* 2001;15(15):F41-7.
71. Marquina S, Leitner T, Rabinovich RD, Benetucci J, Libonatti O, Albert J. Coexistence of subtypes B, F, and as B/F env recombinant of HIV type 1 in Buenos Aires Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996;12(17):1651-4.
72. Thomson MM, Villahermosa ML, Vazquez-de-Parga E, et al. Widespread circulation of a B/F intersubtype recombinant form among HIV-1-infected individuals in Buenos Aires, Argentina. *Aids* 2000;14(7):897-9.
73. Masciotra S, Livellara B, Belloso W, et al. Evidence of a high frequency of HIV-1 subtype F infections in a heterosexual population in Buenos Aires, Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16(10):1007-14.
74. Sa Filho DJ, Sanabani S, Diaz RS, et al. Analysis of full-length human immunodeficiency virus type 1 genome reveals a variable spectrum of subtypes B and f recombinants in Sao Paulo, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21(2):145-51.
75. Sabino EC, Shpaer EG, Morgado MG, et al. Identification of human immunodeficiency virus type 1 envelope genes recombinant between subtypes B and F in two epidemiologically linked individuals from Brazil. *J Virol* 1994;68(10):6340-6.
76. Cornelissen M, Kampinga G, Zorgdrager F, Goudsmit J. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes defined by env show high frequency of recombinant gag genes. The UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterization. *J Virol* 1996;70(11):8209-12.
77. De Sa Filho DJ, Sucupira MC, Casiero MM, Sabino EC, Diaz RS, Janini LM. Identification of two HIV type 1 circulating recombinant forms in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22(1):1-13.
78. Delgado E, Leon-Ponte M, Villahermosa ML, et al. Analysis of HIV type 1 protease and reverse transcriptase sequences from Venezuela for drug resistance-associated mutations and subtype classification: a UNAIDS study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17(8):753-8.
79. Delgado E, Thomson MM, Villahermosa ML, et al. Identification of a newly characterized HIV-1 BG intersubtype circulating recombinant form in Galicia, Spain, which exhibits a pseudotype-like virion structure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(5):536-43.
80. Viputtijul K, de Souza M, Trichavaro J, et al. Heterosexually acquired CRF01_AE/B recombinant HIV type 1 found in Thailand. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18(16):1235-7.
81. Cuevas MT, Ruibal I, Villahermosa ML, et al. High HIV-1 genetic diversity in Cuba. *Aids* 2002;16(12):1643-53.
82. Thomson MM, Casado G, Posada D, Sierra M, Najera R. Identification of a novel HIV-1 complex circulating recombinant form (CRF18_cpx) of Central African origin in Cuba. *Aids* 2005;19(11):1155-63.
83. Carr JK, Salminen MO, Koch C, et al. Full-length sequence and mosaic structure of a human immunodeficiency virus type 1 isolate from Thailand. *J Virol* 1996;70(9):5935-43.
84. Howard TM, Olaylele DO, Rasheed S. Sequence analysis of the glycoprotein 120 coding region of a new HIV type 1 subtype A strain (HIV-1bNg) from Nigeria. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10(12):1755-7.
85. Gao F, Robertson DL, Carruthers CD, et al. An isolate of human immunodeficiency virus type 1 originally classified as subtype I represents a complex mosaic comprising three different group M subtypes (A, G, and I). *J Virol* 1998;72(12):10234-41.
86. Wei M, Guan Q, Liang H, et al. Simple subtyping assay for human immunodeficiency virus type 1 subtypes B, C, CRF01-AE, CRF07-BC, and CRF08-BC. *J Clin Microbiol* 2004;42(9):4261-7.
87. McCutchan FE, Sankale JL, M'Boup S, et al. HIV type 1 circulating recombinant form CRF09_cpx from west Africa combines subtypes A, F, G, and may share ancestors with CRF02_AG and Z321. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20(8):819-26.
88. Wilbe K, Casper C, Albert J, Leitner T. Identification of two CRF11-cpx genomes and two preliminary representatives of a new circulating recombinant form (CRF13-cpx) of HIV type 1 in Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18(12):849-56.
89. Dowling WE, Kim B, Mason CJ, et al. Forty-one near full-length HIV-1 sequences from Kenya reveal an epidemic of subtype A and A-containing recombinants. *Aids* 2002;16(13):1809-20.

DISLIPIDEMIA – UMA CONSEQÜÊNCIA DA ERA HAART

DYSLIPIDAEMIA – A HAART'S CONSEQUENCE

Érika Ferrari Rafael da Silva¹, David Salomão Lewi²

1 - Médica infectologista do ambulatório de Aids e pós-graduanda da Disciplina de Infectologia – UNIFESP

2 - Professor Adjunto da Disciplina de Infectologia da UNIFESP

RESUMO

Os avanços na terapia anti-retroviral de alta potência (HAART) suprimiram marcadamente a atividade viral, melhoraram a saúde e aumentaram a longevidade nos pacientes com a infecção pelo HIV. Infelizmente todos estes progressos foram acompanhados de uma enorme variedade de efeitos colaterais relacionados aos anti-retrovirais, entre estes destacam-se as anormalidades metabólicas. As alterações metabólicas observadas incluem resistência à insulina, hiperlipemia, mudanças na redistribuição de gordura (lipoatrofia periférica e adiposidade central), acidose láctica e alterações ósseas. O padrão destes desarranjos metabólicos relacionados aos pacientes que estão recebendo HAART assemelha-se ao observado na “síndrome metabólica”, o qual pode levar a um aumento do risco de doença cardiovascular.

Descritores: Hiperlipidemia, HIV, aids, antiretrovirais

ABSTRACT

The widespread use of potent antiretroviral therapy (HAART) has led to a marked viral suppression, improved survival and health in HIV-infected people. Unfortunately this improvement led to a variety of metabolic abnormalities. These metabolic changes include insulin resistance, lipids abnormalities, body fat changes (peripheral lipoatrophy, intra-abdominal fat), lactic acidosis and bone abnormalities. The pattern of these changes advise metabolic syndrome, which has potencial to led to cardiovascular disease.

Keywords: Hyperlipidaemia, HIV, aids, antiretroviral therapy

A partir de 1981 com as primeiras descrições de pacientes com aids e o início da terapia anti-retroviral em 1987, a sobrevida média de um paciente, com manifestações plenas da doença, não era maior que 12 meses¹. A Zidovudina (AZT) foi um dos primeiros componentes testados, e em 1987 tornou-se a primeira droga aprovada para o tratamento da aids.² O tratamento efetivo da infecção pelo HIV necessitaria porém de uma terapia combinada, uma vez que a combinação do AZT com outros agentes anti-retrovirais produzia respostas melhores e mais duradouras quanto a sobrevida e diminuição de eventos clínicos bem como uma efetiva melhora imunológica, traduzida pelo aumento no número de linfócitos auxiliares, nos pacientes que faziam uso da terapia combinada em comparação com a monoterapia^{3,4}.

Com a liberação do Saquinavir, o primeiro inibidor da protease (IP) em 1995 e com a subsequente aprovação de mais três IPs nos 18 meses seguintes, a taxa de óbitos relacionados a aids nos Estados Unidos diminuiu pela primeira vez. A proposta de terapia anti-retroviral combinada passa a ser o paradigma no tratamento da infecção pelo HIV e esta associação de medicamentos anti-retrovirais evolui para o que se convencionou como uma terapia anti-retroviral de alta potência (HAART), que inclui normalmente dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) associados a um inibidor da protease (IP) ou a um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN)¹.

Atualmente existem várias drogas aprovadas para o tratamento da infecção pelo HIV distribuídas em quatro classes: inibidores da transcriptase reversa análogos de Nucleosídeos e Nucleotídeo (ITRN): Zidovudina (AZT), Didanosina (ddl), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Abacavir (ABC), Tenofovir

(TDF); inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN): Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP); os inibidores de protease (IP): Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV), Indinavir (IDV), Nelfinavir (NFV), Amprenavir (AMP), Lopinavir/ritonavir (LPV/r), Atazanavir (ATZ) e Tipranavir (TPV) e o inibidor de fusão: Enfuviritida (T20).

Os avanços na HAART suprimiram marcadamente a atividade viral, melhoraram a saúde e aumentaram a longevidade nos pacientes com a infecção pelo HIV. Infelizmente todos estes progressos foram acompanhados de uma enorme variedade de efeitos colaterais relacionados aos anti-retrovirais, entre estes destacam-se as anormalidades metabólicas. As alterações metabólicas observadas incluem resistência à insulina, hiperlipemia, mudanças na redistribuição de gordura (lipoatrofia periférica e adiposidade central), acidose láctica e alterações ósseas como osteopenia, osteonecrose e osteoporose⁵. O padrão destes desarranjos metabólicos relacionados aos pacientes que estão recebendo HAART assemelha-se ao observado na “síndrome metabólica”, o qual pode levar a um aumento do risco de doença cardiovascular⁵.

Dislipidemia e aids

Durante o curso da infecção pelo HIV e da aids, distúrbios no metabolismo dos lipídios foram observados mesmo antes da introdução da HAART baseada em IP. Estas alterações incluem: hipertrigliceridemia e uma diminuição da lipoproteína do colesterol de alta densidade (HDL-C) durante a fase avançada da infecção pelo HIV.⁷ Além disso, Saves et al⁷ e Grunfeld et al⁸ relataram baixos níveis de HDL nos indivíduos soropositivos em uso ou não de drogas anti-retrovirais quando comparado a

população em geral. A dislipidemia relacionada à infecção pelo HIV, sem o uso de anti-retrovirais, é manifestada por uma diminuição dependente do fator de necrose tumoral no colesterol e nas lipoproteínas que contêm colesterol, incluindo o HDL-C⁹. Com o aparecimento dos sintomas definidores da aids, os níveis plasmáticos de triglicérides e os de ácidos graxos livres aumentam, possivelmente como resultado do aumento das concentrações circulantes do interferon-alfa⁸.

A lipodistrofia ou lipoatrofia relacionada ao HIV só foi reconhecida após a introdução da HAART, e foi descrita inicialmente em 1998¹⁰. Ela caracteriza-se pela presença do acúmulo de gordura na região dorso-cervical (também conhecido como corcova, “giba” de búfalo, figura 1), aumento da circunferência abdominal (figura 2) e do tamanho da mama, lipoatrofia da gordura do tecido subcutâneo da face (figura 3), glúteos e membros e proeminência das veias dos membros¹⁰. A etiologia destas anormalidades permanece desconhecida, embora pareça ser multifatorial e influenciada por drogas anti-retrovirais, fatores do hospedeiro tais como idade e genética e o estágio da infecção pelo HIV¹¹. A prevalência global de pelo menos uma anormalidade física é de no mínimo 50% em indivíduos infectados pelo HIV que recebem HAART, embora alguns relatos mostrem variações de 18% a 83%¹². Estas diferenças nas taxas podem ser influenciadas pelo sexo, idade, tipo e duração da HAART e ausência de uma definição de caso objetiva e validada¹².



Figura 1. Giba.



Figura 2. Aumento da circunferência abdominal.



Figura 3. Lipoatrofia do tecido subcutâneo da face.

Como nas síndromes lipodistróficas genéticas, a redistribuição de gordura pode preceder o desenvolvimento das complicações metabólicas nos pacientes infectados pelo HIV que recebem HAART. As anormalidades na distribuição de gordura são descritas em várias combinações nos pacientes infectados pelo HIV em uso de HAART, e aparecem em três formas principais: lipoatrofia generalizada ou localizada normalmente envolvendo as extremidades, glúteos e face; lipohipertrofia com deposição de gordura generalizada ou local envolvendo o abdome, mama, região dorso-cervical e área supraclavicular; ou um padrão misto com adiposidade central e lipoatrofia periférica¹³.

A síndrome da redistribuição de gordura ou lipodistrofia, hiperlipemia, resistência insulínica e hiperglicemia têm sido extensamente relatadas nos indivíduos tratados com IP e com ITRN¹⁴. Estas alterações são hoje descritas, como já ressaltamos, como síndrome metabólica. A adiposidade central e a resistência insulínica são dois dos seus principais achados. A grande variedade de sintomas e sinais associados com a síndrome metabólica tornou difícil definir esta síndrome com precisão. Três grupos diferentes tentaram organizar as informações para promover critérios diagnósticos para a síndrome metabólica: a OMS, a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) e o *National Cholesterol Education Program* (NCEP) através das recomendações do *III Adult Treatment Panel* (ATP III). O ATP III identificou seis componentes da Síndrome Metabólica relacionados à doença cardiovascular: obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, aumento da pressão arterial, resistência insulínica com ou sem intolerância à glicose, estados pró-inflamatório e pró-trombótico¹⁵. Os achados clínicos da síndrome metabólica incluem: obesidade abdominal (circunferência abdominal) no homem > 102 cm e na mulher > 88 cm; níveis de HDL-C nos homens < 40 mg/dL e nas mulheres < 50 mg/dL; triglicérides \geq 150 mg/dL; glicose de jejum \geq 110 mg/dL e pressão arterial \geq 130 x 85 mmHg. De acordo com este esquema, um indivíduo com três destes seis critérios descritos tem a síndrome metabólica. Os componentes da síndrome metabólica constituem uma combinação de condições subjacentes, *major* e emergentes dos fatores de risco. De acordo com o ATP III, os fatores de risco subjacentes são obesidade (principalmente obesidade abdominal), inatividade física e dieta aterogênica; os fatores de risco *major* são tabagismo, hipertensão arterial, LDL-C elevado, baixo HDL-C, história familiar prematura de doença coronariana cardíaca e idade; os fatores de risco emergentes incluem triglicérides elevados, resistência insulínica, intolerância a glicose, estados pró-inflamatório e pró-trombótico¹⁶.

Apesar da terapia com zidovudina, lamivudina, estavudina ou com os ITRNN estarem associadas com a ocorrência de dislipidemia, estas anormalidades lipídicas são mais prevalentes entre os pacientes que estão recebendo terapia baseada em IP^{17, 18, 19} (tabela 1). Nos pacientes que estão recebendo um regime com IP, a prevalência de hiperlipidemia varia de 28% a 80%, e inclui hipertrigliceridemia na maioria dos casos (40-80%), seguida por hipercolesterolemia (10-50%)^{7, 9, 10, 17, 18}.

Tabela 1. Alterações Lipídicas relacionadas aos anti-retrovirais.

Inibidores da Protease	Efeitos nos lípides
Atazanavir	Nenhum
Amprenavir e Fosamprenavir	↑ CT e TG
Indinavir	↑ CT e TG
Lopinavir/ritonavir	↑ CT e TG
Nelfinavir	↑ CT e TG e ↓ HDL
Ritonavir	↑ CT e TG
Saquinavir	Nenhum
Tipranavir	↑ CT e TG
ITRN	
Didanosina	Desconhecido, provavelmente lipoatrofia quando administrado com Estavudina
Estavudina	↑ CT e TG, principalmente quando associado a lipoatrofia
Zidovudina	Desconhecido, provavelmente lipoatrofia
ITRNN	
Efavirenz	↑ CT, HDL-C e TG
Nevirapina	↑ HDL, sem alteração nos TG
Inibidores de Fusão	
Enfuvirtude	Nenhuma alteração

Currier J (25)

No maior levantamento sobre dislipidemia já realizado, o “Data Collection of Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study” (D:A:D), realizado com 17 852 pacientes, a hipercolesterolemia (definida como colesterol total > 240 mg/dL) foi encontrada em 27% dos pacientes que recebiam HAART com um IP, em 23% nos que recebiam ITRNN sem IP e em 10% daqueles que recebiam apenas ITRN, comparado com apenas 8% dos indivíduos sem HAART¹⁹. Os níveis de triglicérides > 200 mg/dL foram encontrados em 40%, 32%, 23% e 15 dos indivíduos respectivamente, e os baixos níveis de HDL-C (< 35 mg/dL) foram observados em 27%, 19%, 25% e 26%¹⁹.

Dislipidemia e HAART

Os IPs associados ao rápido aparecimento da hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia em estudos randomizados são: amprenavir/fosamprenavir (com ou sem ritonavir), indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir e tipranavir/ritonavir^{20,21,22} (tabela 1). O uso destes IPs leva a um aumento nos níveis do CT, LDL-C e triglicérides a partir de 4 semanas de tratamento, com pico entre 3 e 6 meses e após este período os níveis permanecem elevados, a menos que a HAART seja trocada ou que drogas anti-lipêmicas sejam adicionadas. Em contraste, nem o atazanavir ou o saquinavir, induzem a dislipidemia^{23,24}. Os outros fatores de risco para dislipidemia nos adultos infectados pelo HIV incluem: idade avançada, lipoatrofia (principalmente quando associada a estavudina), acúmulo de gordura central e o uso de efavirenz (em menor grau)^{6,10,26}. Entre os ITRN o que mais está associado com as alterações metabólicas é a estavudina, principalmente quando usada em associação com a didanosina²⁶. Em um estudo prospectivo com 602 pacientes, a resistência à insulina em combinação com a hiperlipemia foram observadas 4 semanas após o início da estavudina, mas não foram notadas com o tenofovir ou abacavir quando em combinação com a lamivudina²⁶. Os ITRNN têm apenas um efeito modesto nos lípides e na sensibilidade a insulina. Os resultados de dois estudos com ITRNN sugerem que a nevirapina tem um efeito mais favorável nos lípides após 48 semanas de uso versus o efavirenz. Em relação a estes dois medicamentos, parece que a maior parte das alterações nos lípides é resultado da supressão do HIV e do ganho de peso²⁷.

Mecanismos de Dislipidemia relacionados a aids

O desenvolvimento das alterações metabólicas associadas com a HAART é complexo e um grande número de fatores está envolvido, incluindo efeitos diretos da HAART no metabolismo dos lípides, na função das células endoteliais, adipócitos e mitocôndria⁶. Os IPs causam efeitos metabólicos específicos que podem induzir dislipidemia e produzir um estado pró-aterogênico. Estas alterações são independentes da ação dos anti-retrovirais ou da reconstituição imune relacionada ao tratamento²⁷. Ao contrário, estas mudanças têm sido descritas como resultado das anormalidades do metabolismo do ácido retinóico e do *clearance* de quilomícrons induzidas pelos IPs.⁹ A hipertrigliceridemia é dominante na dislipidemia induzida pelo IP. Outras anormalidades no metabolismo dos lípides nos pacientes tratados com IP incluem um aumento na razão TG: HDL, o qual é caracterizada por níveis elevados de lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e VLDL, características que tornam as alterações lipídicas altamente aterogênicas, e uma diminuição da proporção HDL₂:HDL₃⁹. Existem relatos que pacientes tratados com IP têm desenvolvido resistência insulínica e diabetes melitus²⁹. A resistência insulínica em pacientes tratados com IP parece ser um efeito direto da droga ao invés do resultado das mudanças no peso ou na distribuição de gordura. Apesar da etiologia exata da resistência a insulina não estar completamente elucidada, os pacientes tratados com IP exibem um aumento na secreção de insulina, pró-insulina e peptídeo C durante o jejum e após a ingestão de glicose. Isto sugere que a terapia com IP está associada não apenas com a resistência insulínica, mas também com uma disfunção das células beta²⁹. Os IPs são designados para atingir a região catalítica da protease do HIV-1. Esta região é homóloga com regiões de duas proteínas humanas que regulam o metabolismo lipídico: proteína citoplasmática tipo 1 ligadora do ácido retinóico (CRABP-1) e a proteína relacionada ao receptor da lipoproteína de baixa densidade (LRP)^{10,30}. Os doze aminoácidos do domínio catalítico da protease do HIV têm 58% de homologia com a CRABP-1 e 63% com a LRP³¹. Existe uma hipótese, embora sem forte suporte experimental, que esta homologia permite que os IPs interfiram com estas proteínas, o que poderia justificar as alterações metabólicas e somáticas que se desenvolvem nos pacientes tratados com IP^{10,30}. A hipótese é que os IPs inibem a CRABP-1 modificada e a síntese mediada pelo citocromo P450 (CYP 450) do ácido cis 9-retinóico e do receptor tipo gama heterodímero peroxisomo proliferador ativado. A inibição aumenta a taxa de apoptose dos adipócitos e reduz a taxa de diferenciação destes em pré-adipócitos, com o efeito final na redução do armazenamento dos triglicérides e aumento da liberação dos lípides. A ligação dos IPs a LRP pode prejudicar a captação de quilomícrons pelo fígado e o *clearance* de triglicérides, resultando em hiperlipemia e resistência insulínica^{10,30}. A CRABP-1 está amplamente distribuída nos tecidos e se liga virtualmente a todo o ácido retinóico nas células. Ela é responsável pelo transporte do ácido retinóico para o citocromo P450 3A isoforma (CYP-3A) para o metabolismo³¹. Pela interferência com a ligação do ácido retinóico com a CRABP-1, os IPs alteram o metabolismo do ácido retinóico. Além disso, os IPs são potentes inibidores do CYP-3A. Como consequência destas duas propriedades, ocorre uma síntese insuficiente do ácido retinóico cis-9, o principal ativador do receptor retinoide X (RXR), e do receptor heterodímero tipo gama peroxisomo proliferador ativado (PPAR-gama) nos pacientes tratados com alguns dos IPs disponíveis. A baixa regulação da atividade do heterodímero RXR/PPAR-gama resulta na diminuição da diferenciação, proliferação e apoptose dos adipócitos periféricos. Deste modo, o tecido adiposo é incapaz de eliminar os triglicérides circulantes, enquanto os lipócitos apoptóticos liberam lípidos na circulação sanguínea³¹.

A LRP está presente nos hepatócitos e nos capilares endoteliais. No fígado, a LRP facilita o *clearance* de quilomícrons.³¹ A LRP endotelial em conjunto com a co-expressão da lipase lipoproteína, auxilia na clivagem dos ácidos graxos a partir dos triglicérides circulantes. Os ácidos graxos livres podem então entrar nos lipócitos e serem armazenados como gordura. Como resultado da habilidade dos IPs de se ligarem a LRP, ocorre a hiperquilomiconemia e hipertrigliceridemia. Esta hiperlipemia resultante contribui para a redistribuição morfológica de gordura característica da lipodistrofia induzida pelos IPs³¹. Dados recentes indicam que a dislipidemia também pode ser em parte causada quer seja pela inibição da atividade do proteasoma e acúmulo da porção ativa da proteína 1c ligadora do elemento regulatório de esterol nas células do fígado e nos adipócitos ou do polimorfismo da apo C-III nos pacientes infectados pelo HIV^{32,33}. Fauvel et al³³ descreveram um aumento de duas a três vezes na apo E e apo C-III recuperadas essencialmente como associadas a lipopartículas que contêm apo B. Neste estudo a análise multivariada mostrou que entre os parâmetros investigados, a apo C III foi a única fortemente associada com a ocorrência de lipodistrofia (*odds ratio* 5,5). Alguns ITRN tais como a estavudina, podem aumentar os efeitos dos IPs quando utilizados em combinação³³.

HAART e o Risco de DCV

Existem dados conflitantes em relação à doença coronariana e a HAART entre os pacientes infectados pelo HIV que recebem regimes com IP^{34,35}. É importante lembrar que o risco absoluto de morte associado à aids não controlada é muito maior do que aquele associado com a doença cardiovascular³⁶. Em um levantamento com 1255 pacientes HIV positivos a mortalidade diminuiu de 21.9 por 100 pessoas-ano em 1994 para 3.7 para cada 100 pessoas-ano em 1997⁵. A terapia combinada esteve associada com as melhores reduções na mortalidade e morbidade relacionadas a aids. Estes resultados estão de acordo com os achados dos pacientes infectados pelo HIV que iniciavam a TARV quando a contagem de células CD4⁺ estava entre 201 a 350 células/mm³ e apresentavam índices de mortalidade entre 15.4 por 1000 pacientes-ano comparados com 56.4 por 1000 pessoas-ano naqueles que retardavam o tratamento³⁶. Dados retrospectivos que estimam o risco de DCV relacionado ao uso de HAART mostram diversos achados. Os dados vão desde nenhum risco, a um risco aumentado associado com a infecção pelo HIV não relacionado a HAART, a um aumento do risco proporcional à duração da exposição a HAART (principalmente quando maior do que 18 meses), a um risco maior com a HAART mas apenas em adultos com idade entre 18 a 33 anos^{37,38,39}.

Nos estudos D:A:D (*Data Collection of Adverse Events of Anti-HIV Drugs*), conduzido em 11 coortes na Europa, Austrália e Estados Unidos, 126 casos de infarto do miocárdio, nos quais 28% foram fatais, ocorreram em 36.479 pessoas-ano de observação. O risco relativo para infarto do miocárdio nos pacientes infectados pelo HIV em terapia de longa data foi de 1.26 por ano de terapia⁴⁰. Uma atualização recente após um ano adicional de seguimento indicou um risco relativo de 1.17 por ano de HAART⁴⁰. Várias análises importantes do estudo D:A:D, o maior estudo prospectivo de risco cardiovascular nos pacientes infectados pelo HIV foram apresentados no CROI 2005 (*Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*). O tempo médio de exposição a HAART nesta coorte agora é de 4.46 anos. Com mais de 76.577 pessoas-ano de seguimento, 277 pacientes apresentaram infarto do miocárdio. O risco de infarto do miocárdio continua a aumentar com o maior tempo de exposição a HAART. A incidência de infarto do miocárdio aumentou de 1.39/1000 pessoas ano de observação para aqueles não expostos ao tratamento, para 6.07/1000 pessoas-ano naqueles expostos por 6 anos ou mais (risco relativo [RR] comparado a não exposição, 4.38 [95% de intervalo de

confiança (IC)], P = .0001. O risco global ajustado de infarto do miocárdio por ano adicional de exposição a HAART é estimado em 17% (1.17 vezes [95% CI, 1.11-1.24]). O risco de infarto do miocárdio associado com o tratamento foi semelhante entre homens e mulheres, a relação foi similar entre pacientes jovens e mais velhos (homens > 45 anos e mulheres > 55 anos). O ajuste para níveis de lípidos (CT, HDL-C, e triglicérides) reduziu a associação por ano adicional de HAART com infarto do miocárdio em 1.10 (95% CI, 1.01-1.19). Estes achados sugerem que existe relação entre a TARV e o risco de infarto do miocárdio pela ocorrência da dislipidemia. Não foram encontradas associações entre a contagem de células CD4+ nadir ou a lipodistrofia e o risco futuro de infarto do miocárdio. Apesar do estudo D:A:D ter demonstrado um aumento relativo no risco de DCV com o aumento da exposição a HAART, o risco absoluto para DCV permanece baixo para a maioria dos pacientes exceto para aqueles com outros fatores de risco. Um estudo retrospectivo de risco cardiovascular e cerebrovascular entre 36.766 pacientes infectados pelo HIV no Hospital *Veterans Affairs* (VA) entre janeiro de 1993 e junho de 2001, mostrou que a mortalidade total diminuiu de 21.3 para 5.0 mortes para cada 100 pacientes ano³⁷. Este declínio global na mortalidade foi atribuído a TARV, realçando o conceito que a necessidade de uma supressão viral efetiva é mais urgente do que a preocupação sobre o potencial risco cardiovascular. Apesar de estar claro que a HAART melhora a sobrevivência em pacientes com a infecção pelo HIV, há um aumento da sobreposição epidemiológica entre os pacientes com a infecção pelo HIV e aqueles com risco de doença arterial coronariana. Os fatores de risco mais comuns nesta população são idade e alta prevalência de tabagismo¹⁹. Além disso, fatores de risco para doença arterial coronariana como hiperglicemia, hiperlipemia e obesidade central ocorrem em mais de 60% dos pacientes recebendo HAART, o que aumenta a preocupação que a doença cardiovascular possa se tornar uma importante complicação da infecção pelo HIV^{10,42}. Poucos estudos até o momento esclareceram a associação entre a infecção pelo HIV, HAART e doença cardiovascular, além disso, estas pesquisas têm limitações incluindo a baixa incidência de eventos cardiovasculares relatados e a pequena duração da exposição a HAART⁴³. Em um estudo prospectivo observacional com 23 468 pacientes em uso de HAART, Friss-Moller et al¹⁹ relataram em um período de 36 199 pessoas-ano, 126 casos de infarto agudo do miocárdio. Este estudo também mostrou que a incidência de IAM aumenta com a maior exposição a HAART. A exposição a HAART esteve associada independentemente com um risco de 26% por ano na incidência de IAM durante os primeiros quatro a seis anos de exposição (P < .001)¹⁹.

Manejo da Dislipidemia

Uma vez diagnosticada a dislipidemia e a sua causa é necessário estratificar o risco para eventos clínicos. Este risco é determinado pelo escore de risco de Framingham (ERF) (disponível em <http://hp2010.nhlbi.nih.net/atp/iii/calculator.asp>)^{15,44}. Os fatores de risco independentes para doença arterial coronariana (DAC) são: fumo (qualquer cigarro no último mês), hipertensão arterial sistêmica (PA ≥ 140/90 mmHg), HDL-C < 40 mg/dL, (HDL-C > 60 mg/dL é considerado um fator protetor devendo ser descontado um fator de risco da soma), diabetes melitus (contudo diabéticos na prática são considerados como portadores de aterosclerose), idade (≥ 45 anos no homens e ≥ 55 anos nas mulheres) e história familiar precoce de aterosclerose (parentes de primeiro grau < 55 anos homens e < 65 anos mulheres)^{15,44}. Após a identificação dos fatores de risco, pode-se calcular o risco de eventos coronarianos em 10 anos pelo ERF⁴⁴. Este escore leva em consideração variáveis quantitativas e qualitativas na avaliação do risco de eventos cardiovasculares. São atribuídos pontos para idade, pressão arterial sistólica (PAS), pres-

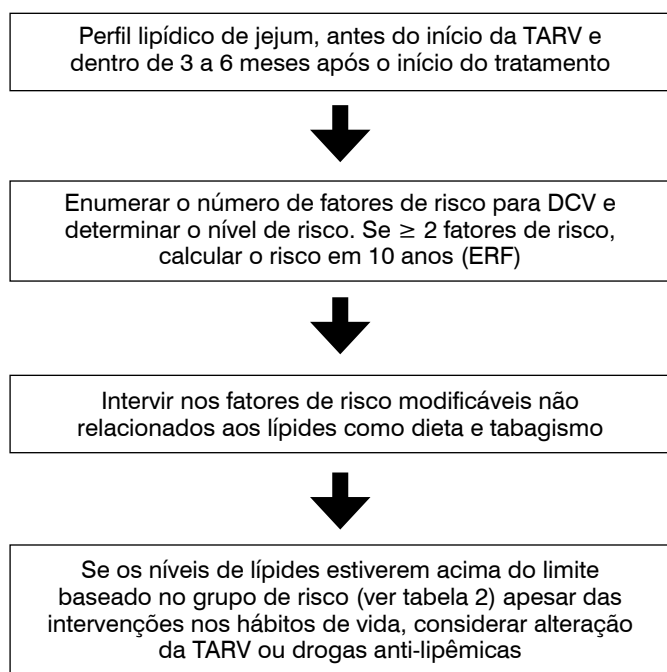
são arterial diastólica (PAD) CT, HDL-C, tabagismo e diabetes para cada sexo.

Pelo fato de não existir evidência direta que as alterações induzidas pelos IPs se traduzem em um aumento do risco de eventos cardiovasculares, a decisão de quando instituir tratamento anti-lipídico permanece ainda controversa. Existe, entretanto uma evidência substancial a partir de pacientes com outros tipos de dislipidemia que as anormalidades lipídicas associadas com os IPs estão associadas com um aumento no risco em 10 anos de eventos cardiovasculares, principalmente quando fatores de risco adicionais como tabagismo e hipertensão arterial estão presentes⁴⁵.

Dieta e aumento da atividade física podem atuar favoravelmente na dislipidemia, mas freqüentemente são insuficientes para corrigir as alterações metabólicas, e geralmente intervenções medicamentosas são necessárias quando a hiperlipemia persiste por mais de 6 meses⁴⁶. Ao mesmo tempo, a suspensão do tabagismo e a redução da ingestão do álcool são necessárias para a redução do risco de doença cardiovascular nos pacientes com dislipidemia. A escolha da droga hipolipemian-te adequada é difícil devido ao potencial de interação medicamentosa com a HAART e com outros medicamentos, além do maior risco de toxicidade ou intolerância e um prejuízo na aderência do paciente a vários regimes terapêuticos¹⁰.

O consenso recente da *HIV Medicine Association* da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas recomenda que um perfil lipídico de jejum seja obtido de todos os pacientes antes do início da HAART⁴⁷. Este painel deve incluir medidas de CT, HDL-C, LDL-C e TG após jejum de 12 a 14h^{44,47}. Deve-se evitar a ingestão de álcool nas 72h que antecedem a coleta destes exames. Nenhuma atividade física vigorosa deve ser realizada nas 24h que antecedem a coleta destes exames⁴⁴. Considerar também que após qualquer doença ou cirurgia em geral o perfil lipídico do paciente poderá estar temporariamente comprometido. Recomenda-se, portanto, aguardar pelo menos oito semanas para a determinação dos lípides sanguíneos nestas condições. Estas dosagens devem ser repetidas a cada três a seis meses após o início da HAART e então anualmente se nenhuma anormalidade for detectada. Nos pacientes com triglicérides > 200 mg/dL antes do início do tratamento, deve-se considerar uma monitorização dos lípides no primeiro ou segundo mês após a introdução da HAART⁴⁷.

Algoritmo para tratamento da dislipidemia:



SE AS DROGAS ANTI-LIPÊMICAS SÃO NECESSÁRIAS

LDL acima no limite ou triglicérides entre 200-500 mg/dL com frações não HDL elevadas: Estatina (pravastatina ou atorvastatina)

OU

Triglicérides > 500 mg/dL:
Fibrato (gemfibrozil ou fenofibrato)

Fonte: Dubé MP⁴⁷

A terapia medicamentosa se torna necessária quando as mudanças na dieta, incremento da atividade física ou a terapia de “switch” não são efetivas ou não são aplicáveis. Em relação ao “switch”, este nem sempre é possível, e deve-se lembrar que o controle imunológico e virológico são os alvos principais do tratamento de pacientes infectados pelo HIV que necessitam de HAART⁴⁶.

O tratamento ideal para a dislipidemia nos pacientes infectados pelo HIV ainda não está totalmente claro, e as normatizações disponíveis estão baseadas na maioria das vezes na opinião dos especialistas ao invés de dados prospectivos. Em geral, os princípios para a avaliação e tratamento das anormalidades lipídicas são indicados pelo *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of Adults (Adult Treatment Panel III)* que pode ser aplicado aos adultos com infecção pelo HIV¹⁵. No Brasil seguimos as III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁴⁴.

O consenso do programa nacional de educação em colesterol (NCEP) para o tratamento farmacológico da hipercolesterolemia relacionada ao uso de IP tem como foco os níveis de LDL como mostrado na tabela 2. Os níveis de CT para intervenção com dieta ou medicamentos são variáveis de acordo com a presença de fatores de risco para doença cardiovascular. Os agentes de primeira escolha são representados pela pravastatina ou fluvastatina. Os fibratos são uma alternativa razoável¹⁵.

Tabela 2. Fatores de risco para doença cardiovascular, níveis de LDL e intervenções.

Fatores de risco para DCV	Mudança de estilo de vida	Terapia medicamentosa	Valores alvo
Sem DCV			
< 2 FR	LDL ≥ 160 mg/dL	LDL ≥ 190 mg/dL	LDL < 160 mg/dL
≥ 2 FR			
risco 10 anos ≤ 20% LDL	≥ 130 mg/dL	risco entre 10-20% LDL ≥ 130 mg/dL risco < 10% LDL ≥ 160 mg/dL	LDL < 130 mg/dL
Com DCV			
ou risco > 20%	LDL ≥ 100 mg/dL	LDL ≥ 130 mg/dL	LDL < 100 mg/dL

Fonte: Santos RD⁶

A hipertrigliceridemia necessita de tratamento medicamentoso em pacientes com níveis de triglicérides acima de 1000 mg/dL, mas indivíduos com história prévia de pancreatite representam um grupo com um limite dos níveis de triglicérides para intervenção > 500 mg/dL. Os fibratos são considerados a base do tratamento de hipertrigliceridemia, enquanto que as estatinas representam a terapia de segunda escolha^{15,46}.

O papel das Estatinas na Dislipidemia

A seleção das intervenções farmacológicas para diminuir os lípidos nos pacientes infectados pelo HIV tratados com IP deve considerar os aspectos únicos destas drogas, particularmente seu potencial de interações medicamentosas. Os IPs interferem com a atividade do citocromo 3A4 (CYP-3A) em vários graus⁴⁵. Entre os inibidores de protease o ritonavir tem o maior potencial para interações no CYP-3A. Além disso, ele também inibe as isoformas CYP-2D6 e CYP-2C9/10 e induz o isoforma CYP-1A2⁴⁵.

As estatinas são inibidores competitivos da 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA), esta enzima cataliza a última etapa na síntese do colesterol⁴⁸. As várias estatinas proporcionam uma redução nos níveis de LDL em torno de 50%⁴⁸.

As interações entre os IPs e as estatinas ocorrem pela sua ação no metabolismo do CYP. Com exceção da pravastatina, e da recém lançada rosuvastatina, todas as outras estatinas são metabolizadas via sistema CYP. Os IPs que inibem a via das isoformas CYP-3A ou 2C reduzem o metabolismo das estatinas e de outros medicamentos tais como antibióticos e agentes antifúngicos, os quais são habitualmente administrados a pacientes infectados pelo HIV⁴⁵. Nos pacientes que estão sendo tratados com drogas metabolizadas pelo sistema do CYP, pode haver aumento nos níveis séricos das estatinas, com o potencial de produzir hepatotoxicidade, miotoxicidade ou ambos⁴⁸. Pelo fato da pravastatina e da fluvastatina não serem significativamente metabolizadas pelo CYP-3A, o risco de interações medicamentosas induzidas por estas estatinas é menor com estes inibidores da HMG-CoA redutase do que com as outras estatinas. Entretanto, pelo fato da fluvastatina carregar um potencial para interação com CYP-2C, a pravastatina é o agente mais favorável em termos de potencialidade de interações medicamentosas e segurança⁴⁸. Sinvastatina, lovastatina e atorvastatina são extensivamente metabolizadas pelo CYP 3A4: interações entre estas drogas causam aumento nos níveis plasmáticos das estatinas, levando a um aumento significativo no risco de toxicidade hepática e da musculatura esquelética (hepatite aguda, miopatia e rabdomiólise)⁴⁶. Conseqüentemente, pode-se recomendar o uso de pravastatina como tratamento de primeira linha para

hipercolesterolemia em pacientes tratados com IP, e o uso de fluvastatina (caracterizada por uma eficácia um pouco menor), como regime de segunda linha. Por outro lado, sinvastatina, lovastatina e atorvastatina devem ser evitadas porque elas apresentam um maior risco de interações farmacológicas com os IPs^{49,50}. Recentemente uma nova estatina, a rosuvastatina, foi lançada e pesquisas mostram um resultado favorável no tratamento da dislipidemia em associação com a TARV. A rosuvastatina não é metabolizada pelo CYP 450 sendo atraente para o uso com IP com "booster" de ritonavir tendo uma melhor ação sobre o LDL-C do que a pravastatina⁵¹. A Rosuvastatina ainda não está no consenso para uso em HIV, mas alguns estudos como este citado mostram resultados promissores para o seu uso nesta população.

Os fibratos representam a base para a terapia da hipertrigliceridemia e da hiperlipidemia mista. Estes componentes também são metabolizados pelas enzimas hepáticas do CYP 450, mas são influenciadas primariamente apenas pelo CYP 4A, e não apresentam interações clinicamente relevantes com os IPs. Entretanto, o uso concomitante de fibratos e estatinas pode aumentar o risco de toxicidade muscular esquelética e deve ser evitado. O tratamento com gemfibrozil, bezafibrato ou fenofibrato geralmente resulta em uma diminuição significativa nos níveis dos TG e no CT nos pacientes infectados pelo HIV que estão recebendo tratamento com IP, porém com uma melhora mais evidente na hipertrigliceridemia⁵⁰.

Uma droga alternativa para a hipertrigliceridemia é o ômega 3, um óleo de peixe. O ômega 3 diminui os níveis de triglicérides e o risco de DCV em indivíduos sem a infecção pelo HIV, mas não se sabe ao certo o papel do ômega 3 nos pacientes com hipertrigliceridemia relacionada ao uso de TARV⁵².

Monitorização do Tratamento

A monitorização de rotina dos pacientes com dislipidemia que estejam recebendo tratamento com fibrato e/ou estatinas deve incluir transaminases hepáticas antes da introdução do tratamento e depois a cada 4 a 6 semanas⁴³. Na suspeita de toxicidade muscular suspender o medicamento em questão e dosar enzimas musculares.

CONCLUSÃO

Como vimos as alterações metabólicas apresentam grande prevalência em pacientes infectados pelo HIV, e estas devem ser tratadas pelo seu potencial aterogênico. Deve-se lembrar ainda que a eficácia da HAART está proporcionando uma maior longevidade nesta população, o que pode levar em um futuro próximo a uma "epidemia" de eventos cardiovasculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sepkowitz K. AIDS – the first 20 years. N Engl J Med. 2001; 344:1764-1772.
2. Fischl MA.; Richman DD., Grieco, MH. Gottlieb MS., Volberding PA., King D et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with Aids and Aids-related complex. N Engl J Med. 1987, 317: 186-191.
3. Markowitz M., Saag MD., Powderly, WG, Hurley AM, Hsu A, Leonard JM et al. A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. N Engl J Med. 1995, 333:1534-1539.
4. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Merigan TC et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Groups Study 175 Study Team. N Engl J Med. 1996, 335: 1081-1090.
5. Palella FJ., Delaney KM., Moorman AC., Loveless MO., Fuhrer J., Satten GA., Aschnam DJ., Holmberg SD. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med. 1998, 338:853-60.
6. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease inhibitors-associated lipodystrophy, hyperlipidemia and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet. 1999; 353:2093-2099.
7. Savès M., Chêne G., Ducimitiere P. et al. Distribution of cardiovascular risk factors in French HIV-infected men started on a protease inhibitor-containing regimen compared to the general population. Antiviral Therapy. 2001; 6, suppl 4, 74.
8. Grunfeld C., Pang M., Doerrier W., Shigenaga JK., Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. Journal of Clin Endocrinol Metab. 1992; 74:1045-1052.
9. Bonaventura C, Negro E. HIV Protease Inhibitors and Dyslipidemia. AIDS Rev. 2003; 5:19-24.
10. Carr A., Samaras K, Burton S, Law M., Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome

- of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998; 12, F51-F58.
11. Sweeney DE. Metabolic Complications of Antiretroviral Therapy. *Topics in HIV Medicine*. 2005; 12(2):70-74.
 12. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005; 352, 48-62.
 13. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*. 2005; 350, 1220-1234.
 14. Calza L, Manfred R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53:10-14.
 15. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-421.
 16. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman Jr. Smith SC, Lefant C. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004; 109:433-438.
 17. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN., Lo JC., Shambelan M. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 23:35-43.
 18. Savès M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C, Basdevant A, Lepout C, Chene G. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:1396-1405.
 19. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, D'Arminio Monforte A, Pradier C, Morfeldt L, Mateu S, Lae M, el-Sadr W, De Witt S, Sabin CA, Phillips AN, Lundgren JD. For the D.A.D Study Group. Cardiovascular risk factors in HIV patients - associations with antiretroviral therapy. Results from DAD Study. *AIDS*. 2003; 17, 1179-1193.
 20. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Sun E et al. Lopinavir/ritonavir versus Nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2005;352:48-62 .
 21. Gathe JC Jr, Iwe P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, DeJesus E, et al. SOLO: 48 weeks efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice daily nelfinavir in naïve HIV- infected patients. *AIDS*. 2004; 18:1529-1537.
 22. Cooper D, Hicks C, Lazzarin A, et al. 24 week RESIST study analyses: the efficacy of tipranavir/ritonavir (TPV/RTV) is superior to lopinavir/ritonavir, and the TPV/RTV treatment response is enhanced by inclusion of genotypically active antiretrovirals in the optimized background regimen. Program and Abstracts of the 12th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25,2005; Boston, Massachusetts. Abstract 560.
 23. Kurowski M, Sternfeld T, Sawyer A, Hill A, Mockinghoff C. Pharmacokinetic and tolerability profile of twice-daily saquinavir hard gelatin capsules and saquinavir soft gelatin capsules boosted with ritonavir in healthy volunteers. *HIV Med*. 2003; 3:94-100.
 24. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, Giordano M. Dose-ranging, randomized clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48 weeks. *AIDS*. 2003; 17:2603-2614.
 25. Currier JS, Carr A, Peters BS, Reiss P. Managing Metabolic Issues and Cardiovascular Risk in HIV-Infected Patients. *Clinical Care Options HIV*.
 26. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD et al. Efficacy and safety of tenofovir versus stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3 year randomized trial. *JAMA*. 2004; 292:191-201.
 27. Van Leht F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Reiss P et al. Nevirapine and Efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med*. 2004;1: e19
 28. Bonnet F, Savès M, Droz C, Peuchant E, Chene G, Beylot J, Morlat P. Increase of atherogenic plasma profile in HIV-infected patients treated with protease inhibitor-containing regimens (letter). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 25: 199-200.
 29. Behrens G, Dejam A, Schimdt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipide metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS*. 1999; 13(10): F63-70.
 30. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet*. 1998; 351:1881-1883.
 31. Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis*. 2000; 30 (supl2):135-142.
 32. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12:313-319.
 33. Fauvel J, Ruidavets JB, Ferrieres J, Toffoletti A, Massip P, Chap H, Perret B. An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors contributes to high triglycerides/low HDL levels in treated patients. *AIDS*. 2001; 15:2397-2406.
 34. Holmberg SD, Moorman AC, Willianson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, Greenberg AE, Jansen RS and the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002; 360, 1747-1748.
 35. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. and the Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk for myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*. 2003; 17, 2479-2486.
 36. Palella F, Deloria-Knoll M, Chmiel J, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE., Holmberg SD.. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Inter Med*. 2003; 138:620-626.
 37. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003, 348,702-710.
 38. Klein D, Hurly L, Quesenberry CP Jr., Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30:471-477.
 39. Currier J, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, Maa JF, Hodder S. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 33: 506-512.
 40. Sabin C., Morfeldt L., Friis-Mooler N et al. Changes over time in the use of antiretroviral therapy and risk factors for cardiovascular disease in the D.A:D study. {abstract 866}. In 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 22-25,2005; Boston, MA. [Citado 2006 fev 14]
 41. Exposure to PI and NNRTi and Risk of Myocardial Infarction: Results from the D: A:D Study. Friss-Moller N., Reiss P., El-Sadr W., D'Arminio Monforte, Thiébaud R. De Wit S, et al. (Abstract 144). In 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 22-25,2005; Boston, MA. [Citado 2006 fev 14]
 42. Dube M, Sattler F. Metabolic complications of antiretroviral therapies. *AIDS Clin Care*. 1998;10: 41-44.
 43. Stein JH. Managing Cardiovascular Risk in Patients with HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005(38)2:115-123.
 44. Santos RD, Giannini SD, Fonseca FAF, Moriguchi EH. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemia e diretriz de prevenção da aterosclerose do departamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2001; 77 supl III:1-48.
 45. Bonaventura C, Negro E. HIV Protease Inhibitors and Dyslipidemia. *AIDS Rev*. 2003; 5:19-24.
 46. Calza L, Manfred R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53:10-14.
 47. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum JG, Gerber K, Sprecher D, Tashima KT et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:613-27.
 48. Knopp R. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999; 341:498-511.
 49. Vanholder R., Sever M., Ereik E. Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1553-1561.
 50. Calza I., Manfredi R. Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003; 17:851-859.
 51. Van Der Lee M., Vogel M., Schippers E. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 588.
 52. Wohl A., Tien HC., Busby M., Cunningham C., Macintesh B., Napravaik S., et al. Randomized Study of the Safety and Efficacy of Fish Oil (Omega 3- Fatty Acid) Supplementation with dietary and Exercise Counseling for the Treatment of Antiretroviral Therapy – Associated Hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:498-504.

CUIDADOS COM O PACIENTE PORTADOR DE CO-INFECÇÃO HEPATITE C E HIV

CARE OF PATIENTS WITH HEPATITIS C AND HIV COINFECTION

Paulo Roberto Abrão Ferreira¹, Simone de Barros Tenore², Aduino Castelo Filho³

1 - Médico responsável pelo ambulatório de co-infecção hepatites e HIV da Disciplina de Infectologia - UNIFESP

2 - Médica do ambulatório da Disciplina de Infectologia - UNIFESP

3 - Professor adjunto da Disciplina de Infectologia - UNIFESP

RESUMO

Um terço dos pacientes infectados pelo HIV também são portadores do vírus da hepatite C (HCV). A doença hepática (fibrose) em pacientes com hepatite C progride mais rapidamente e é mais grave em pacientes infectados pelo HIV, comparados com os mono-infectados pelo HCV. O prolongamento da sobrevida dos pacientes com HIV desde a introdução do tratamento anti-retroviral de alta potência (TARV), a progressão rápida para cirrose em co-infectados HCV/HIV, o aumento da mortalidade associada com hepatite e a hepatotoxicidade dos anti-retrovirais, são argumentos favoráveis ao tratamento da hepatite C em pacientes com HIV. A combinação de interferon peguilado (IFN-peg) e ribavirina (RBV) é o tratamento de escolha para a hepatite C. Este esquema foi estudado em pacientes co-infectados HCV/HIV e mostrou taxas satisfatórias de resposta virológica sustentada (RVS). O tratamento por 48 semanas está recomendado, independentemente do genótipo do HCV, em co-infectados. A resposta virológica precoce (RVP) é um excelente fator preditivo de RVS; se não houver resposta na semana 12 do tratamento, o mesmo pode ser interrompido. O tratamento anti-retroviral parece ter um efeito positivo no curso da hepatite C, em detrimento da possibilidade de hepatotoxicidade. Interações entre as medicações anti-retrovirais e o tratamento da hepatite C são uma preocupação. Há importantes barreiras para tratar o HCV em pacientes co-infectados HCV/HIV, as quais devem ser abordadas com o intuito de aumentar a elegibilidade e aplicabilidade destes tratamentos. Estratégias para melhorar a tolerância do tratamento do HCV, o adequado suporte e a individualização da programação terapêutica quanto à dose e tempo, devem ser observadas no intuito de aumentar a taxa de sucesso.

Descritores: Hepatite C, HIV, interferon peguilado, ribavirina

ABSTRACT

One third of HIV-infected patients also carry the hepatitis C virus. Liver disease (fibrosis) in hepatitis C progresses faster and is more severe in HIV-infected patients than in non-coinfected patients. The prolongation of survival of HIV patients since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART), the faster progression of HCV-related cirrhosis in cases of HIV-HCV coinfection, the increased mortality associated with hepatitis, and the hepatotoxicity of antiretroviral treatments are all arguments in favor of treating hepatitis C in HIV patients. A combination of peginterferon and ribavirin is the treatment of choice for hepatitis C. It has been assessed in patients with HIV-HCV coinfection and showed satisfactory levels of sustained virologic response. A treatment of 48 weeks is recommended regardless of genotype. Early virologic response is an excellent predictive factor for sustained response in co-infected patients as well; if no response is observed at 12 weeks, treatment can be stopped. Antiretroviral treatment seems to have a positive effect on the course of hepatitis C that exceeds its risk of hepatotoxicity. Interactions between anti-HIV and anti-HCV drugs are of concern. There are important barriers to HCV treatment in HIV/HCV-coinfected patients, which are necessary to be addressed in order to increase the eligibility and applicability of HCV therapy in this population. In addition, strategies aimed to improve tolerance of the HCV medication with adequate support as well as to enhance the response to current available therapies, including individualized tailoring of drug dosages and length of treatment, should be pursued to enhance the rate of treatment success.

Keywords: Hepatitis C, HIV, pegylated interferon, ribavirin

O problema da co-infecção HCV/HIV

Atualmente, a doença hepática é uma das causas mais comuns de morbi-mortalidade em pacientes portadores do HIV, em áreas onde há um alto número de usuários de droga intravenosa, com alta prevalência de hepatite¹. O aumento da importância das complicações hepáticas entre pacientes infectados pelo HIV resulta da queda significativa da ocorrência de infecções oportunistas, com a utilização do tratamento anti-retroviral com alta potência (TARV) e do aumento da sobrevida nestes pacientes.

Há uma interferência bidirecional entre as infecções pelo HCV e HIV. A infecção aguda pelo HCV evolui mais facilmente para

hepatite crônica em pacientes infectados pelo HIV, especialmente, se houver imunossupressão avançada. Uma vez instalada a infecção crônica pelo HCV, os níveis de HCV RNA tendem a ser muito mais elevados que em indivíduos mono-infectados pelo HCV, no plasma e no tecido hepático². A progressão para fibrose é mais acelerada em pacientes co-infectados, proporcionalmente à imunossupressão³. Consequentemente, a progressão para hepatopatia em estágio terminal e o aparecimento do hepatocarcinoma são mais rápidos^{4,5}.

Estudos clínicos mostraram resultados conflitantes sobre a influência do HCV na evolução da infecção pelo HIV e na capacidade de recuperação do CD4+ com o uso de TARV⁶. A infecção pelo HCV pode influenciar negativamente a recupe-

ração do CD4+, de forma indireta, pela baixa adesão ao TARV dos usuários de drogas intra-venosas e pela maior hepatotoxicidade⁷. O objetivo desta revisão é ressaltar alguns conceitos importantes e particulares na conduta terapêutica dos co-infectados HCV/HIV.

Epidemiologia da co-infecção HCV/HIV

Estima-se que, nos Estados Unidos da América, 30% dos cerca de 800.000 pacientes infectados pelo HIV estejam infectados pelo HCV⁸. De forma semelhante, na Europa Ocidental a prevalência de co-infecção é de cerca de 33%⁹. Frequentemente, em grupos com exposição ao sangue e hemoderivados, assim como entre usuários de drogas intra-venosas, a prevalência da co-infecção pode variar de 60-90%¹⁰. A transmissão sexual do HCV é infreqüente, o que explica a menor prevalência em homossexuais. Recentemente, pequenos surtos de infecção aguda em homossexuais masculinos foram relacionados à transmissão sexual¹¹. No Brasil os dados são escassos. A prevalência da co-infecção HCV/HIV no serviço da Disciplina de Infectologia da UNIFESP é de 23,4%.

Abordagem e manejo da hepatite C crônica em pacientes infectados pelo HIV

As diretrizes atuais recomendam que todos os pacientes portadores do HIV realizem sorologia para diagnóstico da infecção pelo HCV¹². Mais de 85% dos pacientes com sorologia reagente para o HCV apresentam HCV-RNA detectável¹³. Pacientes com aminotransferases persistentemente elevadas, sem causa aparente, com sorologia para HCV não reagente e com HCV-RNA detectável, apresentam infecção “oculta” pelo HCV. Apesar deste perfil ser raro, pode ser encontrado em pacientes com imunossupressão avançada¹⁴. Se o HCV-RNA é detectável, o genótipo deve ser determinado. Os pacientes co-infectados susceptíveis à hepatite A e B devem ser imunizados contra estas doenças, dada possibilidade de evolução mais grave em caso de super-infecção¹⁵.

Tratamento do HCV na co-infecção HCV/HIV: resultados de estudos randomizados

O tratamento padrão atual para o HCV é a combinação de interferon peguillado (INF-peg) e ribavirina (RBV). Quatro estudos randomizados, abordando a eficácia e segurança do tratamento em pacientes co-infectados HCV/HIV, foram publicados. A resposta virológica sustentada (RVS) global variou de 27% até 44%. Os diferentes resultados podem ser explicados por diferenças entre os estudos (genótipos, idade, carga viral do HCV, raça, peso, tolerabilidade ao tratamento, etc.) e pela presença de fatores não descritos como: a ingestão de álcool, uso ativo de drogas intra-venosas, células CD4+ inferior a 200mm³, insuficiência renal e anemia.

O estudo ACTG A5071 incluiu 66 co-infectados de vários centros americanos. Os pacientes foram tratados com dose fixa de 180 mcg/semana de INF-peg alfa 2a isoladamente ou com RBV³⁶. Todos os pacientes iniciaram com 600 mg de RBV por dia e elevaram a dose até 1000 mg após 12 semanas, conforme a tolerância. Neste estudo clínico, 77% dos pacientes portavam o genótipo 1, o qual tende a apresentar menos favorável ao tratamento do HCV. A resposta virológica ao final do tratamento foi de 41%, mas a RVS foi mantida em apenas 27% dos indivíduos (14% em pacientes com genótipo 1 e 73% naqueles com outros genótipos).

O RIBAVIC, um estudo multicêntrico francês, avaliou 205 pacientes co-infectados HCV/HIV, tratados com dose ajustada para o peso (1,5 mcg/kg/semana) de INF-peg alfa 2b, associado a dose fixa de RBV de 800 mg/dia³⁷. Apesar da RVS global neste estudo ter sido de 27%, semelhante ao estudo americano, a proporção de pacientes com HCV genótipos 2 e 3 que

atingiram RVS foi bem menor. O estudo RIBAVIC apresentou alta taxa de abandono (38%), a qual não foi devida à falência virológica precoce.

O estudo APRICOT é o maior publicado com o uso de INF-peg e RBV³⁵. Foram avaliados 289 pacientes, que receberam, pelo menos, uma dose de INF-peg alfa 2a (180 mcg/semana) associado a RBV 800 mg/dia, em dose fixa. Este foi um estudo internacional, multicêntrico e envolveu menos pacientes com o genótipo 1 (60%), comparado com os estudos anteriores. A taxa global de resposta sustentada foi de 40%, mas apenas de 29% no genótipo 1. Houve percentual menor de abandono (25%). Esta melhor resposta observada em relação aos outros estudos por ser atribuída, pelo menos em parte, às diferenças na população estudada. Além disto, as baixas doses de RBV utilizadas neste estudo e no ACTG A5071 podem ter contribuído para resposta menos favorável.

Outro estudo menor, realizado por um grupo de Barcelona, utilizou INF-peg alfa 2b e RBV com doses variando de 800 a 1200 mg/dia, conforme o peso corporal, comparando com IFN alfa 2b convencional³⁸. A RVS foi atingida em mais de 40% neste estudo, o qual incluiu uma população selecionada, com uma menor proporção de mal respondedores e cirróticos.

Em todos estes estudos foi observado uma melhor resposta do genótipo 2 e 3 comparado ao 1. No estudo APRICOT a resposta virológica de final de tratamento foi de 64%, muito próxima da RVS (62%) para os genótipos 2 e 3. Esta baixa proporção de recaídas deve ser salientada e sugere que estender o tratamento além de 24 semanas para o genótipo 2 e 3 pode ser aconselhável em pacientes co-infectados. Ainda são necessárias evidências para elucidar se o prolongamento do tratamento além de 48 semanas para os genótipos 1 e 4 pode reduzir a chance de recaídas.

Considerando-se que o uso de INF-peg e RBV aumentam a resposta ao tratamento em indivíduos co-infectados, este esquema deve ser considerado de escolha nesta situação¹². Não obstante, a resposta terapêutica ainda fica aquém da obtida em mono-infectados com HCV. As razões para isto ainda não são totalmente compreendidas, mas provavelmente são múltiplas. Considerando-se que o IFN-peg e a RBV agem, pelo menos em parte, como imunestimulantes, a deficiência imunológica que ocorre na infecção pelo HIV poderia prejudicar a ação destes fármacos, mesmo em pacientes com níveis elevados de CD4+ e carga viral do HIV indetectável^{16, 17}. Outras possíveis explicações seriam: estadiamento da fibrose mais avançado, níveis mais elevados de HCV-RNA, predominância do genótipo 1, utilização de baixas doses de RBV nos estudos realizados, alta prevalência de esteatose hepática (álcool, uso de d4T, síndrome metabólica), alta taxa de abandono derivada de maior ocorrência de efeitos adversos, pior adesão ao tratamento (tabela 1).

Abordagem dos candidatos ao tratamento do HCV

Considerando-se a má evolução dos pacientes co-infectados para doença hepática terminal, o tratamento deve ser instituído o quanto antes. A presença de doença psiquiátrica grave ou de outras condições pode contra-indicar o tratamento com IFN e RBV¹⁸. Descartadas estas condições deve-se proceder a avaliação pré tratamento.

A quantificação do HCV-RNA e, especialmente, o genótipo do HCV fornecem a mais importante informação quanto a probabilidade de se atingir RVS, sendo que altas cargas virais do HCV e genótipo não 2/3 representam pior prognóstico.

O terceiro elemento na avaliação da infecção crônica do HCV é a histologia hepática. A necessidade de realizar biópsia hepática antes de iniciar o tratamento, atualmente, gera certa controvérsia em algumas situações. Este método ainda mantém-se como “padrão ouro” para estadiamento da lesão hepática e pode predizer o tempo até o aparecimento da cirrose. Além disto, pode ainda mostrar outras causas de lesão hepáti-

Tabela 1. Principais estudos randomizados que avaliaram o tratamento anti-HCV com interferon peguilado e ribavirina em pacientes co-infectados com HIV.

	ACTG5071	APRICOT	RIBAVIC	Barcelona
Referência	36	35	37	38
Nº com INFPeg+RBV	66	289	205	52
Dose RBV (mg/dia)	600-1.000	800	800	800-1.200
IFN Peguilado	IFN- α -2a	IFN- α -2a	IFN- α -2b	IFN- α -2b
Usuários de drogas injetáveis	–	62%	81%	75%
Cirróticos	11%	15%	40% (F3-F4)	19%
Genótipos 1-4	77%	67%	69%	63%
Níveis de ALT normais	–	0%	15%	0%
Contagem média de CD4 (células/mm ³)	–	520	525	512
Em HAART	–	84%	82%	94%
Ind. descontinuação	–	25%	41%	25%
Resposta (IDT)				
Final do tratamento	41%	49%	36%	52%
Mantido	27%	40%	27%	44%
Genótipos 2/3	73%	62%	43%	53%
Genótipos 1/ 4	14%	29%	16%	38%

IDT: Análise de Intenção de Tratar.

ca¹⁹. Esta controvérsia pode ser menos justificável em pacientes co-infectados HCV/HIV, nos quais a progressão de fibrose é muito mais rápida que em pacientes mono-infectados HCV e outras causas de doença hepática podem ser excluídas com marcadores séricos (ex.: hemocromatose) ou pela anamnese (ex.: uso de álcool). O tratamento da hepatite C crônica deve ser sempre considerado, dada a evolução acelerada que ocorre em co-infectados HCV/HIV²⁰. Aproximadamente metade dos pacientes co-infectados podem apresentar pré-cirrose ou cirrose, previamente não diagnosticada, após os 40 anos de idade³. Globalmente, 50% dos pacientes apresentaram cirrose 25 anos após a infecção pelo HCV. Sabe-se que a idade média dos pacientes co-infectados na Europa ocidental é de 40 anos e que a maioria iniciou o compartilhamento de seringas contaminadas quando tinha cerca de 20 anos de idade. A dedução é que estes pacientes hoje apresentem fibrose hepática significativa e, se não tratados, estão sob risco de desenvolver complicações hepáticas nos próximos anos. Certamente, no Brasil a realidade não é diferente.

Os autores que apóiam a obrigatoriedade da biópsia hepática no pré-tratamento com IFN, argumentam que o mesmo apresenta eficácia limitada e importantes efeitos adversos, o que torna necessária uma abordagem do dano histológico, a fim de indicar o tratamento apenas naqueles indivíduos que realmente necessitam e tem perspectivas de sucesso. No entanto, considerando-se que o dano hepático é um processo dinâmico e a taxa de progressão de fibrose é acelerada em pacientes co-infectados HCV/HIV, se o tratamento não for oferecido para pacientes com ausência de ou fibrose ausente ou mínima, a biópsia hepática deve ser repetida entre 2 a 4 anos. Esta conduta pode ser limitada pelo custo e pela relutância do paciente a se submeter ao procedimento várias vezes. Um estudo recente analisou a relação custo-efetividade da prescrição do tratamento em co-infectados sem biópsia hepática prévia²¹.

A biópsia hepática apresenta a desvantagem de ser um procedimento invasivo, não isento de complicações. Novos métodos não-invasivos têm sido propostos para avaliar o grau de fibrose hepática²². Atualmente, temos seis testes sorológicos, sendo o FibroTest o mais validado. A sua especificidade varia de 41% a 91% e sua sensibilidade de 41% a 90%. O problema em

pacientes com infecção pelo HIV é que existem vários marcadores que dependem de fatores relacionados a esta doença: elevação das aminotransferases pode refletir hepatotoxicidade secundária aos medicamentos, bilirrubina total e indireta podem estar elevadas pelo uso de certos anti-retrovirais (indinavir e atazanavir), trombocitopenia pode estar relacionada ao próprio HIV e o escore MELD para indicação de transplante hepático ainda não foi validado para pacientes portadores do HIV. Há alguns estudos analisando marcadores não-invasivos de fibrose em pacientes co-infectados HCV/HIV²³. Dois índices foram propostos: SHASTA (ácido hialurônico, AST e albumina) e o FIB-4 (idade, plaquetas, AST, ALT).

A elastografia hepática (FibroScan[®]) é uma técnica desenvolvida para medir a elasticidade do parênquima hepático, que foi recentemente validada isoladamente e em combinação com marcadores séricos na graduação da fibrose em pacientes mono-infectados com o HCV. Estão em andamento estudos para avaliar este método em coortes de co-infectados HIV/HCV. A realização do teste é semelhante ao ultrassom e discrimina de forma acurada estágios avançados de fibrose, com especificidade de 56% e sensibilidade de 91%²⁴. Obesidade, mas não esteatose, pode interferir com a medida da elasticidade hepática.

Apesar de que a biópsia hepática poder fornecer dados valiosos, os marcadores séricos e o FibroScan[®], quando disponíveis, poderão estadiar a doença hepática de forma tão acurada quanto o estudo histológico. Há necessidade de mais estudos longitudinais para avaliar o risco de progressão de doença com os métodos de avaliação não-invasivos e para validação dos mesmos em pacientes portadores do HIV. Particularmente em nosso meio, a pouca disponibilidade de métodos não-invasivos, a biópsia hepática ainda é imprescindível para a avaliação destes pacientes.

Candidatos para o tratamento em pacientes co-infectados HCV/HIV

A resposta ao tratamento do HCV parece ser melhor de acordo com a melhor resposta imunológica, embora alguns estudos não confirmem este fato^{35,37,25}. Os candidatos a receber

tratamento devem, de forma ideal, ter CD4 > 350 células/mm³, nível passível de ser obtido com uso adequado de anti-retrovirais. Em pacientes com números de CD4+ entre 200 e 350 células/mm³ e já em tratamento anti-retroviral, a decisão de tratar a infecção pelo HCV deve levar em consideração outros fatores, tais como: tempo estimado de infecção pelo HCV, gravidade da doença hepática, genótipo e carga viral do HCV (26,27).

O tratamento do HCV deve ser postergado em pacientes com CD4+ < 200 células/mm³. O tratamento com IFN reduz o número de células CD4+, o que pode levar a um maior risco de infecções oportunistas se o número pré-tratamento já for baixo. Como consequência, estes pacientes devem ser tratados, prioritariamente, com anti-retrovirais e quimioprophilaxias, até adequado controle virológico e imunológico, para depois se reavaliar a indicação do tratamento do HCV.

Em pacientes virgens de tratamento anti-retroviral com co-infecção HCV/HIV a hepatite C crônica deve ser tratada primeiro, salvo se for necessário tratamento anti-retroviral imediato. Em pacientes com CD4+ > 350 células/mm³, mas com carga viral de HIV elevada, ainda não está estabelecido se a prévia supressão da replicação do HIV deve ser conseguida antes, postergando-se o tratamento do HCV até o controle virológico e imunológico. Finalmente, a boa eficácia do tratamento do HCV com elevados níveis de células CD4+ deve ser considerado contra a possibilidade do alto risco de interações medicamentosas entre os anti-retrovirais e IFN/RBV.

Independentemente do estágio da doença hepática, pacientes com descompensação (ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia hepática, etc.) não devem ser tratados, em função do alto risco de apresentarem efeitos adversos graves com as medicações atualmente aprovadas. Estes pacientes devem ser avaliados para transplante hepático. O tratamento deve ser tentado em pacientes com cirrose hepática compensada (*Child-Pugh A*), dado que o prognóstico de curto prazo é ruim se não houver resposta terapêutica²⁸.

Indivíduos com história prévia de doença neuro-psiquiátrica grave não devem ser tratados, uma vez que o IFN pode exacerbar estas condições. Pacientes que mantenham ingestão alcoólica excessiva e/ou uso de drogas ilícitas devem ter o tratamento postergado, enquanto são feitos esforços para incentivar a abstinência e desintoxicação. Pacientes em tratamento com metadona são candidatos aceitáveis para tratamento. Até um terço destes pacientes podem necessitar de ajuste das doses de metadona. De forma ideal, uma equipe multidisciplinar, incluindo psiquiatras, devem cuidar destes pacientes²⁹.

Pacientes com enzimas hepáticas persistentemente normais podem se beneficiar do tratamento da hepatite C, particularmente aqueles infectados com os genótipos 2 e 3¹⁸. Mais informações sobre o dano hepático neste grupo de co-infectados são necessárias para avaliar o custo-benefício do tratamento nos mesmos. Dados preliminares do RIBAVIC sugerem que a fibrose hepática pode ser reconhecida em uma substancial proporção dos pacientes co-infectados com ALT normal e inesperadamente a resposta terapêutica foi pior nesta subpopulação³⁷.

Há importantes barreiras para tratar o HCV em pacientes co-infectados com o HIV. Ambos, elegibilidade (pacientes sem contra-indicações para o tratamento) de pacientes co-infectados (<30%) e a aplicabilidade (pacientes atualmente recebendo tratamento; <10%) tem sido muito baixos³⁰. Esforços são necessários para aumentar a elegibilidade para o tratamento destes pacientes.

Monitorização do tratamento anti-HCV - Resposta Virológica Precoce (RVP)

Quase todos os pacientes mono-infectados com HCV que apresentam RVS apresentam uma resposta virológica pre-

coce durante o tratamento³¹. Acessar os títulos de HCV-RNA precocemente pode identificar quem vai se beneficiar ou não do tratamento até o seu final. Um declínio do HCV-RNA maior que 2 log ou a níveis indetectáveis é altamente preditor de RVS. Contrariamente, é muito raro obter-se RVS sem resposta virológica precoce, e, consequentemente, o tratamento anti-HCV deve ser descontinuado³². Esta avaliação é importante pela possibilidade de se evitar efeitos adversos e custos desnecessários.

Estudos de cinética viral sugerem que o "clareamento" do HCV induzido pelo tratamento com IFN pode ser mais lento na co-infecção com o HIV³². Há uma preocupação em relação a validade da RVP nestes casos. Dados de estudos recentes como o ACTG A5071, RIBAVIC e APRICOT, sugerem que, apesar do decaimento inicial lento do HCV-RNA, todos que atingiram RVS apresentaram um declínio maior que 2 log na semana 12 do tratamento. Um estudo recente demonstrou o valor preditivo negativo da RVP em co-infectados³². Neste estudo, a única diferença entre pacientes HIV-reagentes e HIV-não reagentes tratados para hepatite C foi a proporção e pacientes que atingiram resposta virológica em qualquer tempo, muito menor em HIV-não reagentes. Os princípios que guiam o tratamento de mono-infectados HCV parecem ser aplicáveis aos co-infectados com HIV.

Há uma segunda fase de decaimento do HCV-RNA em paciente sob tratamento, na qual ocorre a destruição das células hepáticas infectadas³³. Esta fase é mais lenta nos pacientes co-infectados pelo HIV, o que está relacionado com uma resposta imune menos efetiva contra o HCV³⁴. O decaimento mais lento no HCV-RNA na co-infecção com o HIV pode explicar a maior taxa de recaídas em pacientes que apresentaram resposta virológica inicial. Parece necessário reconsiderar a duração apropriada do tratamento dos co-infectados HCV/HIV. Esta observação se aplica particularmente para os genótipos 2 e 3 do HCV, uma vez que, recaídas são incomuns em mono-infectados, enquanto pode ocorrer em até um terço dos co-infectados tratados por apenas 6 meses³⁹. Estudos mais recentes demonstraram que a duração do tratamento em co-infectados HCV/HIV genótipo 2 e 3 deve ser de 48 semanas³⁷.

Efeitos adversos do tratamento anti-HCV e interações com os anti-retrovirais.

Ao eventos adversos das medicações anti HCV podem ser agrupados em 5 categorias principais: sintomas "influenza-like" (cefaléia, febre, mialgia, astenia e inapetência), alterações hematológicas, doenças neuropsiquiátricas (depressão, irritabilidade, insônia), sintomas gastrointestinais (náuseas, diarreia) e inflamação no sítio de aplicação. Outros efeitos adversos como alopecia e disfunção tireoidiana, podem ocorrer em raras ocasiões. Estes efeitos adversos podem levar a descontinuação do tratamento em cerca de 15% dos casos em mono-infectados HCV e a redução de doses do IFN-peg e RBV em 20 a 25% dos indivíduos. Taxas mais elevadas de descontinuação do tratamento tem sido relatadas em alguns estudos conduzidos em co-infectados HCV/HIV³⁷.

A toxicidade hematológica, especialmente anemia, é um dos efeitos adversos mais limitantes no tratamento anti-HCV. Embora ocasionalmente causada pelo IFN, a anemia, frequentemente, é secundária à hemólise extra vascular causada pela RBV. A redução da dose ou a descontinuação temporária podem ser necessários. Considerando-se que a o uso correto da RBV é crucial para atingir-se maiores taxas de sucesso terapêutico, particularmente em pacientes portadores do genótipo 1, todo esforço para manter pacientes com doses adequadas de medicamentos deve ser feito⁴⁰. A administração de eritropoetina recombinante tem sido proposta como medida útil no manejo da anemia secundária ao uso de RBV⁴¹. Apesar de alguns estudos em mono-infecta-

dos HCV terem demonstrado melhora na qualidade de vida e a oportunidade de se manter a dose plena de RBV, não foi demonstrado melhora nas taxas de RVS.

O tratamento com IFN pode resultar em leucopenia, principalmente em neutropenia. O uso de fator estimulador de crescimento de granulócitos (GCS-F) pode ser considerado em alguns casos, mas há pouca evidência para apoiar o seu uso. A ocorrência de infecções bacterianas parece ser infrequente (< 2% no estudo APRICOT). A contagem de células CD4+ pode cair a níveis de risco para a ocorrência de infecções oportunistas⁴². A ocorrência de infecções oportunistas em pacientes com bom controle do HIV sob tratamento anti-HCV é incomum. Deve-se prescrever profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim deve ser prescrita quando o nível de CD4+ estiver abaixo de 200 células/mm³.

Atenção especial deve ser dada para sintomas de depressão, distúrbio freqüente em pacientes com HIV, que pode ser acentuado como uso de IFN-peg. O tratamento precoce da depressão pode ser suficiente, sem modificar as doses de IFN. Uma abordagem "pré-emptiva" da depressão em quem já tem história prévia da mesma, pode ser considerado, no entanto, mais estudos podem elucidar melhor esta questão.

O tratamento do HCV na presença de infecção pelo HIV é mais complicado devido a interferência entre a RBV e alguns anti-retrovirais. Importante toxicidade tem sido observada com o uso concomitante de didanosina (ddl) e RBV, mais importante ainda se ambos forem utilizados com estavudina (d4T)⁴³. Isto decorre do aumento da toxicidade mitocondrial⁴⁴. Descompensação hepática, algumas vezes fatal foi descrita com a co-administração destas medicações em pacientes cirróticos⁴⁵. Acidose láctica e pancreatite tem sido relatada com a combinação ddl e RBV e, conseqüentemente, a utilização de ddl deve ser contra-indicada em pacientes sob tratamento anti-HCV¹³.

É aconselhável, se possível, evitar o uso de AZT, enquanto em tratamento anti-HCV, dadas as evidências mostrando que anemia é mais freqüente e grave nesta condição⁴⁶. Um estudo recente mostrou que, em pacientes com AZT e RBV, os níveis séricos desta última estavam mais elevados, com maior incidência de anemia.

Estratégias para otimizar e terapêutica da hepatite C em pacientes co-infectados

A baixa elegibilidade e aplicabilidade de co-infectados para receber o tratamento anti-HCV já foi comentada. O primeiro esforço a ser feito é tentar aumentar o número de pacientes elegíveis. A baixa adesão ao tratamento tem sido citada como um dos principais empecilhos. É muito importante informar ao paciente dados a respeito dos efeitos adversos potenciais e a forma de acompanhamento do tratamento. Uso de drogas ilícitas e álcool são também obstáculos importantes, assim com as doenças psiquiátricas. Uma abordagem especializada é desejável. Manter esforços para se obter uma melhora do CD4+ com o tratamento anti-retroviral torna-se primordial.

A alta taxa de abandono do tratamento anti-HCV, em pacientes co-infectados pelo HIV, ultrapassa um terço dos pacientes recrutados. Este dado pode representar o fato de que efeitos adversos são mais freqüentes comparativamente aos mono-infectados HCV, que tem, em média, 15% de abandono. Uma possibilidade é que a equipe cuidadora dos pacientes com HCV/HIV não esteja preparada para manejar os efeitos adversos.

Em relação à dosagem das medicações anti-HCV, doses mais altas de RBV (1000 a 1200 mg/dia *versus* 800 mg/dia) tem se mostrado mais efetiva para pacientes mono-infectados HCV genótipo 1⁴⁰. Existem poucos dados a respeito de segurança e eficácia de doses acima de 800 mg/dia em co-infectados HCV/HIV, mas em um estudo foi usada RBV corrigida pelo peso, sem problemas de segurança. Relatos recentes mostraram RVS mais freqüente em pacientes com nível plasmático mais elevado de RBV⁴⁷.

Ao contrário dos mono-infectados HCV, o tratamento dos genótipos 2 e 3 deve ser realizado em 48 semanas para diminuir a chance de recaídas. Há estudos em andamento para avaliar a extensão do tratamento para 72 semanas nos genótipos 1 e 4. Isto poderia ser útil, particularmente, em pacientes com uma queda do HCV-RNA mais lenta. A resposta favorável com queda de 2 log na semana 4 (resposta virológica rápida – RVR) pode representar uma cinética viral favorável, significando maior chance de sucesso terapêutico. Ainda aguardamos estudos em co-infectados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reisler R, Han C, Burman W, Tedaldi E, Neaton J. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 379-86.
2. Bonacini M, Govindarajan S, Blatt L, Schmid P, Conrad A, Lindsay K. Patients coinfecting with HIV and hepatitis C demonstrate higher levels of hepatic HCV RNA. *J Viral Hepat* 1999; 6: 203-8.
3. Martín-Cabonero L, Benhamou Y, Puoti M, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C – a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 128-33.
4. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L et al. HIV infection modifies the natural history of chronic parenteral acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.
5. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 179-83.
6. Tedaldi E, Baker R, Moorman A, et al. Influence of coinfection with HCV on morbidity and mortality due to HIV infection in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 363-7.
7. Dronda F, Zamora J, Moreno S, et al. CD4 cell recovery during successful antiretroviral therapy in naive HIV-infected patients: the role of intravenous drug use. *AIDS* 2004; 18: 2210-2.
8. Lauer G, Walker B. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
9. Rockstroh J, Konopnicki D, Soriano V, et al. *Hepatitis B and hepatitis C in the EuroSIDA cohort: prevalence and effect on mortality, AIDS, progression and response to HAART*. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, February 2004 [abstract 799].
10. Hagan H, Thiede H, Weiss N, Hopkins S, Duchin J, Alexander E. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *Am J Public Health* 2001; 91: 42-6.
11. Ghosn J, Pierre-Francois S, Thibault V, et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med* 2004; 5: 303-6.
12. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42: 615-24.

13. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. Update recommendations from the HIV/HCV International Panel. *AIDS* 2004; 18: 1-12.
14. George S, Gebhardt J, Klinzman D, et al. Hepatitis C viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody tests. *J Acquir Immun Def Syndr* 2002; 31: 154-62.
15. Masur H, Kaplan J, Holmes K. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med* 2002; 137: 435-78.
16. Graham C, Wells A, Liu T, et al. Relationships between HCV-specific immune responses and outcomes of treatment with interferon and ribavirin in HIV-HCV co-infection. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 2004. San Francisco, CA [abstract 111].
17. Vrolijk J, Kwekkeboom J, Janssen H, et al. Pre-treatment intrahepatic CD8+ cell count correlates with virological response to antiviral therapy in chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2003; 188: 1528-32.
18. Strader D, Wright T, Thomas D, Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-1171.
19. Dienstag J. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl): 152-60.
20. Soriano V, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J. Treatment of chronic hepatitis C virus infection: we must target the virus or liver fibrosis? *AIDS* 2003; 17: 751-3.
21. Kuehne F, Bethe U, Freedberg K, Goldie S. Treatment for hepatitis C virus in HIV-infected patients: clinical benefits and cost-effectiveness. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2545-56.
22. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Ratziu V. FibroTest-FibroSURE: towards a universal biomarker of liver fibrosis? *Expert Rev Mol Diagn* 2005; 5: 15-21.
23. Myers R, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 721-5.
24. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350.
25. Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, et al. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with HIV. Hepatitis-HIV Spanish Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 585-91.
26. Gao B, Hong F, Radaeva S. Host factors and failure of interferon treatment in hepatitis C virus. *Hepatology* 2004; 39: 880-90.
27. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004; 140: 370-81.
28. Lim J, Imperial J. Safety and efficacy of antiviral therapy in patients with decompensated cirrhosis associated with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl 2): 211 [abstract 579].
29. Edlin B. Prevention and treatment of hepatitis C in injecting drug users. *Hepatology* 2002; 36(Suppl): 210-9.
30. Butt A, Wagener M, Shakil A, Ahmad J. Reasons for non-treatment of hepatitis C in veterans in care. *J Viral Hepatitis* 2005; 12: 81-85.
31. Davis G, Albright J, Cook S, Rosenberg D. Early virologic response to treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-52.
32. Soriano V, Nuñez M, Camino N, et al. Hepatitis C virus-RNA clearance in HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9: 505-9.
33. Pawlotsky J. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl): 65-73.
34. Talal A, Shata M, Markatou M, et al. Virus dynamics and immune responses during treatment in patients coinfected with hepatitis C and HIV. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2004; 35: 103-13.
35. Torriani F, Rodríguez-Torres M, Rockstroh J, et al. Peginterferon Alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-50.
36. Chung R, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9.
37. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *JAMA* 2004; 292: 2839-48.
38. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: F27-36.
39. Soriano V, Pérez-Olmeda M, Ríos P, Núñez M, García-Samaniego J, González-Lahoz J. Hepatitis C virus (HCV) relapses after anti-HCV therapy are more frequent in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 351-4.
40. Hadziyannis S, Sette H, Morgan T, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
41. Afdhal N, Dieterich D, Pockros P, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients. A prospective, double-blind randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1302-11.
42. Pesce A, Taillan B, Rosenthal E. Opportunistic infections and CD4 lymphocytopenia with interferon treatment in HIV-1 infected patients. *Lancet* 1993; 341: 1597.
43. Lefeuvre A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357: 280-1.
44. Moyle G. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: causes, management and possible etiologies. *AIDS Rev* 2001; 3: 150-6.
45. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon therapy. *AIDS* 2004; 18:F21-5.
46. Rendon A, Nuñez M, Romero M, et al. Early monitoring of ribavirin plasma concentrations may predict anemia and early virological response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immun Defic Syndr* (in press).
47. Brouwer J, Nevens F, Bekkering F, et al. Reduction of relapse rates by 18-month treatment in chronic hepatitis C: a Benelux randomized trial in 300 patients. *J Hepatol* 2004; 40: 689-95.

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

Resumido por Ricardo Sobhie Diaz

Rápida emergência de mutações na gp 41 quando a enfuvirtida foi adicionada a um esquema anti-retroviral que estava falhando (Aquaro et al).

A enfuvirtida é um peptídeo sintético de 36 aminoácidos que bloqueia a fusão do HIV, por ligar-se ao domínio HR2 da gp41, sendo normalmente usado em terapia de resgate. Entretanto, as mutações de resistência a esta droga emergem nos resíduos 36-45 do domínio HR1 da gp41. Neste estudo, a enfuvirtida foi adicionada ao esquema HAART de 54 pacientes altamente experimentados com carga viral detectável, sendo que a introdução da nova droga esteve associada a benefício virológico inicial com queda de carga viral de 5.1 para 4.2 log₁₀ cópias/ml na semana 8 e com um rebote para 4.8 log₁₀ cópias/ml na semana 24. A média no número de mutações para resistência genotípica era de 5 para ITRN (3 a 6), 2 para os ITRNN (0 a 2), e 8 para os IPs (6 a 12). A média da contagem de CD4 aumentou de forma consistente ao longo de 36 semanas de estudo, indo da média de 48 para 136 céls/mm³. Mutações de resistência para enfuvirtida emergiram em 45 dos 54 pacientes durante este curto período de tempo. As mutações normalmente ocorreram isoladamente, exceção à combinação Q40H + L45M. A mutação mais frequentemente detectada foi a V38A/E, presente em aproximadamente 28% dos pacientes. Interessantemente, a mutação V38A/E esteve associada a um aumento de 4,5 vezes na contagem de céls. CD4, quando comparadas às cepas do tipo selvagem. A associação Q40H + L45M esteve associada a uma diminuição das céls. CD4 quando comparadas às cepas com gp41 do tipo selvagem. A mutação N126K esteve, por sua vez, associada a um incremento de 2,1 vezes na contagem de CD4.

Referência

Aquaro S, Svicher V, D'Arrigo R, et al. Characterization of Gp41 evolution in a large cohort of HIV-1-infected patients receiving long-term T-20 treatment as a single active drug. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 596.

Altos índices de resistência a ITRNN em recém nascidos após uso de TARV para prevenção de transmissão materno fetal (Persaud et al)

Neste estudo conduzido nos EUA, foram avaliadas 17 crianças com menos de 6 meses de idade que estavam iniciando HAART com a associação lopinavir/ritonavir. Todas as crianças e mães do estudo haviam recebido prevenção da transmissão materno fetal para o HIV. Foram detectadas mutações de resistência em 29% (5/17) das crianças antes de instituído o tratamento com lopinavir/ritonavir, 80% destas (4/5) com mutações aos ITRNN, sendo que a mutação K103N não foi a mais freqüente. Também foram detectadas mutações M184V.

Referência

Persaud D, Palumbo P, Ziemniak C, Havens P, Chadwick E. Acquisition and archiving of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 variants during mother-to-child transmission in US-born infants. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 617.

Genótipos do HIV-1 presentes no plasma e na secreção genital são semelhantes (Katzenstein et al).

Sabe-se que a transmissão sexual do HIV-1 está diretamente relacionada à quantidade de vírus presente nas secreções genitais. Alguns estudos também apontam que as variantes virais presentes nas secreções genitais podem diferir das variantes presen-

tes no plasma por se tratar de compartimentos diferentes. Sabe-se também que a pressão seletiva para seleção de mutações em secreção genital pode ser diferente da do plasma, visto que a distribuição das drogas em secreção genital se dá de forma diferenciada. Este estudo incluiu 65 indivíduos, 37 homens e 28 mulheres, onde os estudos foram feitos de forma pareada na secreção genital e plasma. O perfil de resistência dos vírus foi concordante entre o plasma e secreção genital na maioria das vezes (60% dos casos), donde os autores concluíram que o perfil de mutações do plasma pode ser considerado um marcador substitutivo adequado do perfil de mutações presentes em secreção genital. A replicação viral detectada em secreção genital foi mais freqüente em homens do que em mulheres (77% vs 36%).

Referência

Katzenstein D, Winters M, Fiscus S, et al. Drug resistance in plasma and genital compartments among viremic, multi-drug-experienced men and women. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 618.

Citopatogenicidade, infectividade e replicação viral do HIV-1 do caso de Nova Iorque em comparação à outras cepas transmitidas (Mohri et al.).

Sabe-se que cepas resistentes a múltiplas drogas (MDR) apresentam um fitness reduzido quando comparados a cepas do tipo selvagem, apesar de já terem sido descritas transmissões de cepas MDR do HIV-1. Recentemente foi descrito um caso peculiar em Nova Iorque, onde um indivíduo foi infectado por uma cepa extremamente resistente e com elevado fitness, sendo que a progressão da doença ocorreu rapidamente neste caso (Markowitz et al). No estudo atual, foram avaliadas também cepas MDR de outros 3 pacientes com infecção recente e cepas de 2 pacientes com vírus do tipo selvagem que também foram infectados recentemente. Foram analisados em cultura o tropismo pelos co-receptores, a capacidade replicativa e a citopatogenicidade destes isolados virais. Os vírus do caso de Nova Iorque apresentaram maior infectividade e replicação mais acelerada do que os outros isolados. Além disto, estas cepas virais demonstraram maior citopatogenicidade em cultura de PBMCs do que os outros isolados. Tropismo duplo (CCR5/CXCR4) foi observado no caso de Nova Iorque e em dois outros isolados, um de vírus MDR e outro do tipo selvagem.

Referências

Mohri H, Jean-Pierre P, Berry L, et al. Replication characteristics of transmitted multi-drug-resistant HIV-1 isolates from recently infected, ART-naive patients. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 625.

Markowitz M, Mohri H, Mehandru S, et al. Multidrug-resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression. Lancet. 2005;365:1031-1038.

Cut-off clínicos para o Atazanavir (Coakley et al).

Os *cut-off* clínicos definitivamente aumentam a acurácia na interpretação dos testes de fenotipagem e fenotipagem virtual. Definem-se normalmente os *cut-off* inferior, onde 80% dos pacientes apresentam resposta ao anti-retroviral testado, e superior, onde esta resposta é de 20%. Para as definições aqui apresentadas, foram usados os resultados e amostras dos estudos BMS 043 e BMS 045. Foram analisados dados de 111 pacientes e realizadas fenotipagens pré-tratamento e nas semanas 2, 12 e 24, sendo que todos receberam o mesmo esquema terapêutico de forma contínua durante todo este período. O estudo concluiu que um fold change (FC) basal < 5,2 correlacionou-se com melhor resposta ao atazanavir/ritonavir. Assim 89% dos pacientes com FC < 5.2 obtiveram uma redução $\geq 1.0 \log_{10}$ HIV RNA na semana 2 de estudo enquanto 26% dos pacientes com FC ≥ 5.2 obtiveram este resultado. Estes *cut-off* clínicos foram semelhantes para a semana 12 e 24 e não se alteraram com o tipo de ITRN usados para compor o esquema de tratamento ou com o perfil de mutações encontradas no pré-tratamento.

Referência

Coakley E, Chappey C, Maa J, et al. Evaluation of phenotypic clinical *cut-off* for atazanavir/ritonavir in patients who changed only the protease inhibitor component of HAART: a confirmatory week 2 analysis of AI424-045. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 634.

Gisele Cristina Gosuen

Tratamento anti-retroviral intermitente em pacientes com infecção crônica pelo HIV: conseqüências imuno-virológicas, metabólicas e na composição corporal. [Intermittent antiretroviral treatment and chronic HIV-infected patients: immunovirological, metabolic and body composition consequences]. São Paulo: s.n, 2005. [65] p. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Doenças Infecciosas e Parasitárias
Tese (Mestrado)

Resumo

O tratamento da infecção pelo HIV hoje, requer conhecimento sobre a dinâmica da replicação viral, atividade farmacocinética, toxicidade das drogas anti-retrovirais e interações medicamentosas de suas associações. Efeitos adversos como anormalidades na distribuição da gordura corpórea (lipodistrofia) no metabolismo do açúcar (alteração na tolerância à glicose e resistência à insulina) e dos lipídeos (dislipidemias), além de diminuição da densidade mineral óssea, têm sido descritos em pacientes infectados pelo HIV em uso de esquema HAART. Devido aos inúmeros efeitos colaterais decorrentes do uso crônico dos anti-retrovirais, diversas propostas tem sido avaliadas no sentido de minimizá-los. Objetivos: O atual estudo tem como objetivos verificar as conseqüências e os possíveis benefícios do uso intermitente do tratamento anti-retroviral, em ciclos semanais, do ponto de vista imunoviológico, metabólico e da composição corporal. Pacientes e Métodos: Foram avaliados, durante o período de um ano, dez pacientes com carga viral inferior a 400 cópias/mL e contagem de linfócitos T CD4+ superior a 350 células/mm³, nos seis meses anteriores ao estudo. Além destes critérios que atestavam a boa resposta ao tratamento anti-retroviral e condição imunológica estável, estes pacientes apresentavam alterações metabólicas atribuídas ao HAART (intolerância à glicose, dislipidemias e/ou lipodistrofia), que estavam dificultando ou impedindo a manutenção do tratamento anti-retroviral habitual. Estes pacientes foram submetidos a tratamento anti-retroviral por sete dias, alternando com interrupção do tratamento nos sete dias subseqüentes até completar um ano de seguimento clínico. Os pacientes realizara coletas de sangue mensais para dosagem de: carga viral, colesterol total e frações, triglicérides e glicemia. Foram realizadas dosagens de linfócitos T CD4+ e insulina antes do início do tratamento anti-retroviral intermitente, no 6º mês de seguimento e no 11º seguimento. A avaliação da composição corporal foi realizada por antropometria, bioimpedância e densitometria também nos instantes pré-IET, no 6º mês e no 11º mês. Resultados: Em nosso estudo, o tratamento anti-retroviral administrado de forma intermitente em ciclos semanais não induziu aumento da carga viral de forma persistente, nem promoveu redução

na contagem de células T CD4+ ao longo do tempo. Não houve alteração estatisticamente significativa nos parâmetros metabólicos dos pacientes

Graziela Tescarollo

Prevalência de resistência primária e perfil da diversidade genética do HIV-1 em indivíduos com infecção recente atendidos em centros de testagem e aconselhamento da cidade de São Paulo. [Prevalence of primary resistance and genetic diversity of HIV-1 in individuals with recent seen at the counseling testing center of São Paulo]. São Paulo: s.n, 2005. [66] p. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Ciências Básicas em Doenças Infecciosas e Parasitárias
Tese (Mestrado)

Resumo

A identificação dos indivíduos com infecção recente (período de infecção < 6 meses) foi possível devido ao desenvolvimento da estratégia de dupla testagem sorológica -STARHS, que se utiliza da combinação de um ensaio imunoenzimático padrão de alta sensibilidade e um ensaio imunoenzimático menos sensível. A esta estratégia foram submetidas as 810 amostras de sangue dos indivíduos atendidos em quatro Centros de Testagem e Aconselhamento CTAs o município de São Paulo no período entre junho de 2002 a março de 2003. Destas amostras, 27 foram identificadas como infecção recente e formaram o grupo denominado infecção recente (IR). Para formar o grupo com infecção estabelecida (IE) (infecção > 6 meses) foram escolhidas aleatoriamente 28 amostras de indivíduos acompanhados pelo ambulatório do Centro de Controle de Doenças Infecciosas (CCDI) do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIPA) da UNIFESP. Todos os indivíduos de ambos os grupos eram virgens de tratamento anti-retroviral. Todas as amostras (IR - n=26 e IE - n=28) foram submetidas a seqüenciamento genômico onde foram analisados os genes *pro* (região da protease ou PRO e da transcriptase reversa ou TR) e *env* (região V3 da gp120 ou V3). Através da análise filogenética das seqüências geradas, observamos que tanto no grupo com IR quanto no grupo com IE, o subtipo B foi o mais freqüente nas três regiões genômicas estudadas, seguido pelo subtipo F e por uma minoria de C. Nas amostras pertencentes ao subtipo B na região V3 da gp120, nos dois grupos, a seqüência mais prevalente na coroa da alça foi a GPGR (IR - 72,7 por cento; IE - 62,5 por cento), seguida da seqüência GWGR (IR - 27,3 por cento; IE - 37,5 por cento), característica da variante do subtipo B brasileira. Em relação aos inibidores da protease, detectamos no grupo com IR 8,3 por cento de resistência e no grupo IE 3,8 por cento. Também detectamos altas taxas de resistência aos ITR. No gru-

po com IR, detectamos 20,8 por cento de resistência, com amostras resistentes as duas classes de ITR (inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos - ITRN e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos ITRNN) e no grupo com IE encontramos 7,7 por cento de resistência, porém, somente à classe dos ITRN. Estes achados demonstram altos índices de resistência primária aos anti-retrovirais nesta população, o que confirma a transmissão de cepas com mutações de resistência. A transmissão de vírus resistentes têm importantes implicações clínicas e de saúde pública, já que a transmissão de vírus resistentes limita imediatamente as escolhas para a primeira linha de tratamento anti-retroviral.

Kátia Jung de Campos

Angiogênese nas neoplasias intra-epiteliais escamosas do colo do útero de mulheres HIV soropositivas. [Angiogenesis in squamous intraepithelial neoplasia of the uterine cervix in HIV-seropositive women]. São Paulo: s.n, 2005. [90] p. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Ginecologia Tese (Doutorado)

Resumo

Objetivo: A angiogênese tem se mostrado como fator facilitador da disseminação e da progressão neoplásica associadas ao processo de imunossupressão. Este estudo teve como objetivo quantificar a angiogênese em lesões intra-epiteliais escamosas cervicais em pacientes HIV soropositivas, bem como estabelecer relação entre a densidade vascular e as variações do título de linfócitos CD4+ e da carga viral do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Métodos: Foram estudadas 125 pacientes, das quais 55 eram HIV soropositivas. Destas, 20 eram portadoras de lesão intra-epitelial de alto grau (LIAG), 20 de lesão intra-epitelial de baixo grau (LIBG) e 15 não possuíam lesão intra-epitelial. As 70 pacientes soronegativas para o vírus HIV constituíram os seguintes subgrupos: 30 LIAG, 20 LIBG e 20 pacientes com colos normais (grupo controle). As pacientes foram submetidas a exames clínico e coloscópico e a biópsias pareadas do colo uterino. As amostras obtidas foram coradas com marcador imunohistoquímico para antígeno CD34 e a contagem dos vasos foi realizada na área de maior densidade vascular, em 10 campos consecutivos, com aumento de 400X. As pacientes HIV soropositivas foram distribuídas quanto ao índice de células CD4+ em dois subgrupos: CD4 acima ou igual a 200cél/mm³ ou abaixo de 200cél/mm³, e em outros dois quanto à carga viral de HIV: menor do que 10.000 cópias RNA-HIV/ml de plasma ou maior do que 10.000 cópias RNA-HIV/ml de plasma. Resultados: As pacientes HIV soropositivas apresentaram maior densidade vascular média (DVM) do que o grupo controle, mesmo na ausência de lesão intra-epitelial

cervical. Lesões de alto e de baixo grau associadas a soropositividade para o HIV revelaram DVM superior à encontrada em pacientes HIV soronegativas. Não houve variação significativa na relação DVM e contagem de linfócitos CD4+, porém, observou-se tendência estatística ($p=0,06$) para maior vascularização nas portadoras de LIBG com títulos de CD4+ inferiores a 200cél/mm³. Não se detectou correlação entre a variação da DVM e a carga viral de RNA-HIV, exceto para o grupo de pacientes com LIAG em área de alteração coloscópica. Conclusão: A infecção pelo vírus HIV influencia a angiogênese nas lesões intra-epiteliais escamosas cervicais e de maneira mais significativa nas LIAG

Cristiane Maria da Rocha

Quantificação da carga viral no líquor de crianças infectadas pelo HIV-1. [CSF viral load quantification in HIV-1 infected pediatric group]. São Paulo: s.n, 2005. [52] p. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Infectologia Pediátrica Tese (Mestrado)

Resumo

Objetivos: Quantificação da carga viral do HIV -1 no líquido cefalorraquidiano de crianças infectadas e sua associação com a carga viral do HIV-1 plasmática e resposta à terapia antiretroviral. Métodos: É um estudo de coorte, com 19 pacientes infectados pelo HIV-1 e divididos em dois grupos: Grupo 1- quantificação da carga viral do HIV -1 no LCR e no sangue de 10 pacientes sem tratamento e no Grupo 2, em 9 pacientes submetidos à terapia há, pelo menos, 4 semanas (grupo 2). Todos foram acompanhados por no mínimo 12 meses e 14 dos 19 (73,7 por cento) pacientes realizaram uma segunda coleta de LCR. Exames de imagem foram realizados quando necessários. Resultados: Todos os pacientes sem tratamento tiveram carga viral detectável no LCR. Cinco dos nove pacientes (55,6 por cento) do grupo 2 apresentaram carga viral líquórica indetectável, apesar de apresentarem doença clinicamente mais avançada. Nenhum paciente com carga viral sanguínea indetectável tinha carga viral no LCR detectável e quando detectável esta foi sempre maior que a no LCR. Pacientes sem terapia apresentaram média de carga viral no LCR $2,1 \pm 0,6$ log maior do que as crianças em tratamento. Os valores de CD4+ no sangue periférico não se relacionaram com a detecção de carga viral do HIV no LCR. Conclusão: O HIV -1 foi detectado no sistema nervoso central em todos os pacientes sem tratamento antiretroviral, mesmo naqueles sem quadro neurológico. A carga viral do HIV -1 no LCR foi sempre menor que no sangue, diminuiu com a introdução da terapia e não foi influenciada pelos níveis de CD4 plasmáticos. Pacientes com carga viral plasmática indetectável não apresentaram carga viral no LCR detectável.