

Tendências em HIV•AIDS

Volume 2 - Número 1 - 2007



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

Tendências em HIV•AIDS

Volume 2 - Número 1 - 2007

Editor chefe

Ricardo Sobhie Diaz – *Universidade Federal de São Paulo*

Corpo editorial

Adauto Castelo Filho – *Universidade Federal de São Paulo*

André Lomar – *Hospital Israelita Albert Einstein*

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

Artur Timerman – *Hospital Heliópolis*

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

Celso Ramos – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

David Salomão Lewi – *Universidade Federal de São Paulo*

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

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

Esper George Kallas – *Universidade Federal de São Paulo*

Estevão Portella – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

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

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

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

Márcia Rachid

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 Del Bianco

Unaí Tupinambás – *Universidade Federal de Minas Gerais*

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

ÍNDICE

INTERRUPÇÃO ESTRUTURADA DA TERAPIA ANTI-HIV-1	5
<i>STRUCTURED ANTI-HIV-1 THERAPY INTERRUPTION</i>	
<i>Domingos Matos</i>	
INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE E HIV	14
<i>DRUG INTERACTION IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS AND HIV</i>	
<i>Rosana Del Bianco</i>	
FUGA PARA UM POSSÍVEL CONVÍVIO: O MIMETISMO VIRAL.....	18
<i>ESCAPE FOR A BETTER RELATIONSHIP: VIRAL MIMETISM</i>	
<i>Juliana Galinskas, Luiz Mário Janini</i>	
USO DA ENFUVIRTIDA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM FALHA VIROLÓGICA AOS ANTI-RETROVIRAIS	23
<i>ENFUVIRTIDE USE IN TREATMENT-EXPERIENCED PATIENTS WITH VIROLOGICAL FAILURE</i>	
<i>Simone de Barros Tenore, Paulo Roberto Abrão Ferreira</i>	
RESUMO DE TESES.....	28

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

Nesta quinta edição da revista “Tendências em HIV/aids”, são discutidos assuntos relacionados ao desafio que é o tratamento dos pacientes. Enfatiza-se o risco que isso representa, seja na administração das drogas com conseqüências relacionadas a efeitos adversos e resistência, como na não administração das mesmas representando o risco da progressão da doença. Em seu artigo, **Dr Matos** discute dados da literatura relacionados à assim chamada “Interrupção Estruturada dos anti-retrovirais”. Aponta os riscos e benefícios desta estratégia. O racional da mesma consiste na diminuição da exposição dos doentes aos anti-retrovirais, diminuindo desta forma custos, efeitos adversos em longo prazo, e desgaste psíquico do paciente. Nitidamente a interrupção também incorre em riscos, como emergência de resistência a drogas com menor barreira genética ou com meia vida elevada. A interrupção levaria também a risco de progressão da doença, na transmissão do HIV e os efeitos deletérios da própria viremia levando a diminuição da qualidade de vida do paciente ou a lesão de órgãos vitais. Entretanto, principalmente na falha virológica, o benefício dos anti-retrovirais para alguns pacientes passa a ser questionável e esquemas muito complexos podem representar um preço muito alto para a qualidade de vida dos pacientes. A complexidade no tratamento está também no momento em que os pacientes tratados com anti-retrovirais estão expostos a outros medicamentos. As interações medicamentosas, por vezes pouco previsíveis levam a risco de toxicidade ou mesmo de resistência. Nesse contexto, **Dra Del Bianco** apresenta as interações entre os anti-retrovirais e rifampicina no tratamento do paciente co-infectado com tuberculose. Deve se apontar em relação a isto que o conhecimento básico a essas interações é escasso, posto que a maioria dos países desenvolvidos tem disponível a rifabutina. Outra questão que se poderia lançar a este respeito seria sobre a real necessidade do uso de rifampicina no esquema anti-tuberculose destes pacientes, posto que nitidamente esta droga leva a risco de tratamento anti-retroviral sub-ótimo e emergência de resistência. Isso pode ser especialmente crítico para pacientes em resgate e com poucas opções de anti-retroviral. Desta forma questiona-se se um tratamento anti-tuberculose alternativo sem a rifampicina não seria mais seguro para os pacientes co-infectados com o HIV.

Fica claro que em situações de resgate anti-retroviral entre pacientes com resistência mais extensa é fundamental o desenho de estratégias menos convencionais para o resgate e uso de novas drogas. Dentre as novas drogas disponíveis, estudos apontam que a melhor opção em termos de resposta virológica relaciona-se sempre ao uso do inibidor de fusão enfuvirtida. Nesse fascículo **Dra Tenore** e **Dr Ferreira** revisam o uso da enfuvirtida no resgate anti-retroviral, apresentam os resultados também da associação desta droga com novos inibidores da protease como o tipranavir e darunavir e o novo inibidor da integrase o raltegravir.

Em termos de perspectivas teóricas para o desenvolvimento de novas drogas, a **pesquisadora Galinska** e o **Dr Janini** desenvolvem um interessante e ilustrativo artigo demonstrando as estratégias do HIV-1 produzindo “análogos virais” das proteínas celulares e a contribuição disto na evasão viral da vigilância imune do hospedeiro. Fica claro que o entendimento profundo desta inter-relação entre patógeno e hospedeiro e principalmente o entendimento sobre detalhes do ciclo replicativo viral contribuem para o desenho de novos anti-retrovirais e para perspectivas de novas estratégias relacionadas a tentativa de erradicação do vírus. Assim, é com muito orgulho que entregamos a você o primeiro fascículo de 2007 e comemoramos o encerramento do primeiro ano da revista.

Ricardo Sobhie Diaz

INTERRUPÇÃO ESTRUTURADA DA TERAPIA ANTI-HIV-1

STRUCTURED ANTI-HIV-1 THERAPY INTERRUPTION

Domingos Matos
Professor Colaborador da UNIFESP

RESUMO

O desenvolvimento e emprego de drogas anti-retrovirais no controle do HIV produziram ganhos clínicos imediatos. Contudo, a eficácia dos medicamentos desapareceu com o surgimento da resistência viral. Nessas condições, quando as possibilidades disponíveis são limitadas e contáveis as alternativas de um tratamento eficiente e prolongado, faz-se necessário estabelecer novas estratégias terapêuticas que busquem garantir uma ação medicamentosa duradoura. Até o presente, todos os tratamentos propostos não produziram supressão total da replicação viral e seu uso, por longo prazo, ocasiona efeitos colaterais adversos e pouca aderência terapêutica. Vários estudos têm buscado avaliar estratégias terapêuticas alternativas, dentre as quais, a interrupção estruturada da terapia. Esses estudos, de modo geral, concluíram que não há evidências suficientes para subsidiar o uso da IET em ciclos alternados de terapia ou na IET guiada por CD4 em pacientes na infecção crônica com supressão do HIV. Pesquisas complementares serão necessárias para substanciar a eficácia da IET durante longos períodos de tempo. Atualmente os estudos em desenvolvimento visam comparar os resultados a longo-prazo da IET em ciclos alternados de terapia versus a IET guiada por CD4. Alguns adicionaram vacinas terapêuticas e adjuvantes imunológicos à prática da IET para potencializar a resposta imune. Contudo, até esses resultados serem liberados, a IET continuará sendo uma área do conhecimento científico aberta ao debate.

Descritores: Estratégia terapêutica, HIV, Resistência viral, Aderência medicamentosa, Toxicidade farmacológica

ABSTRACT

The development and use of antiretroviral drugs in the HIV control have produced immediately clinic benefits. However, the efficacy of medicines has diminished with the appearance of viral resistance. In this context, when the possibilities available are limited and therapy alternatives are counted to an efficient and prolonged treatment, it there will be necessity to establish a new strategy therapeutic to warrant a persistent pharmacological action. At present, all antiretroviral schedules have not produced total suppression of virus replication, and its use in the long-term has occasioned adverse effects and low therapeutic adherence. Several trials have aimed to understand the structured therapy interruption. These studies, e.g., have concluded that there is no evidence to support use of Timed-cycle STI or CD4-guided cycle STI with viral load suppression in HIV-chronic infection. Further approaches are needs to get to STI efficacy for prolonged period of time. To date, studies in development search to compare long-term results of Timed-cycle STI versus CD4-guided cycle STI. Some of them have incorporated vaccines and immune-adjuvants to STI aiming a better immune response. However until the results become available STI will continue being a scientific knowledge area open to debate.

Keywords: Therapeutic strategy, HIV, Viral resistance, Drugs adherence, Farmacologic toxicity

Interrupção Estruturada da Terapia (IET)

A interrupção estruturada da terapia é uma das mais interessantes e controversas estratégias na atual terapêutica do HIV¹⁻⁴. Ela tem gerado ceticismo e receio entre clínicos e pesquisadores. Isto se deve ao fato de ela diretamente opor a abordagem convencional no tratamento do HIV: a terapia anti-retroviral continuada⁵.

A terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) visa suprimir completamente a replicação viral. No entanto, a falha virológica, que ocorre entre 40% e 60% dos pacientes tem sido a

principal razão para explorar estratégias alternativas na terapia de resgate⁶. Concomitante a isto, o tratamento prolongado gera implicações de toxicidade. Em 2000, a prevalência de lipodistrofia alcançou percentagens de 50% a 70% dos pacientes em tratamento e tem crescido continuamente nos últimos anos⁷.

O cenário acima descrito substancia o estudo da IET como uma estratégia alternativa em três situações (Tabela 1): (i) na infecção aguda do HIV; (ii) na infecção crônica com supressão da replicação viral, e (iii) na infecção crônica com falha virológica ou não supressão da viremia plasmática.

Na infecção aguda, a IET propõe um *booster* na resposta imune ao HIV, com o objetivo de limitar a replicação viral, o que poderia reduzir ou restringir a necessidade de drogas anti-retrovirais⁹⁻¹¹. Na infecção crônica, a IET almeja alcançar os seguintes objetivos: (i) reduzir o tempo total sob terapia, evitando a fadiga terapêutica, (ii) diminuir a toxicidade medicamentosa e os efeitos adversos, (iii) manter a eficácia do tratamento e controlar o recrudescimento da viremia plasmática na reintrodução dos anti-retrovirais, e (iv) estimular uma resposta imune ao HIV durante o período sem medicação: “hipótese de auto-imunização”, que permitiria o controle da infecção com uma menor dependência dos agentes anti-retrovirais.

O emprego da IET, de modo geral, visa diminuir a exposição contínua às drogas e, por conseguinte, o impacto de sua toxicidade. Esta estratégia está sob forte investigação, com diversos esquemas avaliando períodos alternados com e sem medicação¹². Do mesmo modo, a redução da toxicidade é uma abordagem importante nos pacientes com infecção crônica e com pouco ganho terapêutico^{13, 14}.

A aplicabilidade da IET na falha terapêutica em virtude de vírus resistente tem como estratégia o ressurgimento do vírus selvagem (*wild type*) quando for retirada a pressão seletiva dos medicamentos. Estes estudos baseiam-se na maior capacidade replicativa (*fitness*) do vírus selvagem, o que lhe possibilita suplantar o vírus resistente e tornar-se predominante^{15,16}. Deve-se, contudo, considerar a aderência do paciente na reintrodução da terapia, a qual deve ter elevada potência para restringir a alta replicação viral nos diversos compartimentos anatômicos, tanto de vírus selvagem quanto de vírus resistente remanescente nos arquivos celulares¹⁷⁻²⁰.

A utilidade da IET como *booster* da resposta imune contra o HIV por reativar uma estimulação antigênica em pacientes, cuja carga viral está suprimida, fundamenta-se na suposição de que a resposta imune anti-HIV específica pode desempenhar um papel importante no controle da produção viral durante a infecção crônica²¹.

As estratégias de intervenção da interrupção estruturada da terapia são classificadas em duas categorias principais: (i) IET em ciclos alternados com e sem terapia, e (ii) IET guiada pelo CD4+. Alguns estudos utilizam uma co-intervenção, ou seja, além da IET, eles empregam vacinas ou imunoadjuvantes, tais como interleucina I e hidroxauréia⁸.

A estratégia da interrupção estruturada em ciclos alternados com e sem terapia tem como variáveis de controle o número de células T CD4 e a viremia plasmática. A interrupção do tratamento ocorre quando os níveis de células T CD4 estão

acima de 350 células/ml ou quando a carga viral está indetectável (abaixo de 50 cópias/ml). A terapia é reiniciada quando os níveis celulares caem abaixo de 200 células/ml ou a carga viral está entre 500 a 5.000 cópias/ml; ou se o paciente apresentar efeitos adversos e for incapaz de tolerar a IET.

A IET guiada por células T CD4+ é interrompida quando a contagem celular for maior de 350 células/ml e reiniciada quando a perda de células estiver abaixo de 200 células/ml. Pacientes com elevado *nadir* celular, entre 400 e 500 células/ml, são os mais indicados para essa abordagem.

A IET quer seja em ciclos alternados de terapia ou guiada por CD4+ tem sido alvo de estudos controlados randômicos ou não randômicos em comparação com a terapia convencional continuada, e de estudos de intervenção não controlados, sem grupos de comparação.

Os seguintes objetivos têm sido investigados na prática da interrupção estruturada da terapia: (i) resultados imunológicos: mudança absoluta ou percentual na contagem de célula T CD4+ específica ao HIV, mudança absoluta ou percentual na resposta de célula T CD8+ específica ao HIV, mudança absoluta ou percentual na contagem de células CD4+ nadir, e mudanças relativas na razão CD4:CD8, (ii) resultados virológicos: mudança absoluta ou em log na carga viral, (iii) resultados clínicos: ocorrência de infecção oportunista, progressão da doença, ocorrência de síndrome retroviral aguda e qualidade de vida, e (iv) resultados relacionados à droga: efeitos adversos, toxicidade e mutações de resistência aos anti-retrovirais.

A IET tem uma aplicação essencial não somente em países desenvolvidos, mas em todos os lugares onde o custo das drogas limita o acesso à terapia. Todavia, recomenda-se considerar risco/benefício²² para instituí-la no monitoramento da infecção pelo HIV-1 (Tabela 2).

IET na Infecção Aguda

O uso da IET na infecção aguda tem despertado enorme interesse. Uma breve interrupção terapêutica pode estimular a resposta imune do hospedeiro¹⁰. Os pacientes que reiniciaram a terapia após cada evento de interrupção apresentaram uma redução na carga viral para níveis abaixo dos limites de detecção, mesmo na ausência da terapia. Estudos subsequentes demonstraram que a resposta imune estava preservada em pacientes que reintroduziram o tratamento logo após a interrupção²³. A resposta imune revelou um *booster* durante os períodos de interrupção, e a viremia acima dos níveis de detecção não foi observada durante meses²³.

Tabela 1. Características do emprego da interrupção estruturada da terapia (IET)⁸.

Progressão da doença	Objetivos	Categorias da IET	Tipos de Desenho
Infecção Aguda	Hipótese da auto-imunização	Ciclos de terapia	Controlado Randômico
		Guiada pelo CD4+	
Infecção Crônica com ou sem supressão viral	Reduzir fadiga terapêutica	Ciclos de terapia	Controlado Não-randômico
	Reduzir Toxicidade	Guiada pelo CD4+	
	Estratégia de resgate		
	Hipótese da auto-imunização	Estudo de Intervenção	

Estudos clínicos e modelos animais poderão elucidar e fornecer argumentos para esta abordagem¹⁰. Contudo, é importante observar que aplicações clínicas destas observações requerem estudos clínicos randômicos e controlados em humanos. Ademais, vacinas terapêuticas podem ser mais efetivas do que a estimulação autóloga do sistema imune.

A dinâmica viral e celular em pacientes virgens de tratamento (nãive) que iniciaram HAART e em seguida alternaram períodos com e sem medicamentos, demonstraram que a diminuição e o aumento da carga viral, após cada nova etapa de alternância de terapia, foram muito similares, reforçando a hipótese de um estado de equilíbrio. Além de não favorecer o aparecimento de resistência anti-retroviral²⁴.

IET na Infecção Crônica

A maioria dos estudos de IET é realizada quando o paciente já se encontra na infecção crônica. Pacientes crônicos assintomáticos por muito tempo têm uma boa resposta imune CD4+ e CD8+ específicas anti-HIV em 50% dos casos⁹, a qual é significativamente maior do que em pacientes crônicos sintomáticos. Por outro lado, pacientes submetidos à mega-HAART, embora apresentem uma restauração imune contra antígenos endógenos e exógenos, e reduzam a carga viral para 5 a 20 cópias virais, não exibem uma boa resposta imune específica anti-HIV^{25, 26, 27}.

Em pacientes submetidos a HAART, na infecção crônica logo após a infecção recente, a resposta imune CD4+ e CD8+ específicas anti-HIV, progressivamente diminuiu no transcorrer do tratamento^{28,29}. Para reforçar esta hipótese, vários estudos-piloto têm avaliado a auto-imunização na IET^{11,30,31,32,33,34}. Em contrapartida, outros estudos demonstraram não haver perda da resposta imune específica anti-HIV em pacientes que mantiveram HAART sem falha virológica e, na ocorrência de falha virológica, defendem a manutenção da terapia quando consideram o risco/benefício da IET^{35,36}.

Há muito entusiasmo entre os pesquisadores em avaliar esta abordagem na infecção crônica. A terapia prolongada constitui uma enorme carga a muitos pacientes. A hipótese de que a cura do HIV seria alcançada dentro de alguns anos de tratamento forneceu uma racionalidade à terapia continuada³⁷, a qual em seguida, demonstrou-se estar incorreta para alcançar tal objetivo, pois células, com prolongado tempo de vida, mantinham-se infectadas com vírus dotados de replicação^{38,39,40}.

Ou seja, faz-se necessário uma maior compreensão sobre os compartimentos celulares e anatômicos para que uma possível erradicação viral seja alcançada com os medicamentos atualmente disponíveis.

Nos pacientes com infecção crônica que apresentam vírus com perfil de resistência múltipla às drogas, o objetivo da IET é permitir que o vírus selvagem se torne predominante na quasispécie viral⁴¹.

Estudo para avaliar os riscos e benefícios associados a IET durante 8 semanas, utilizando em seguida um esquema de resgate com 6 a 9 drogas (mega-HAART) em pacientes com vírus multi-resistentes, revelou bons resultados quando o vírus era sensível a pelo menos 2 drogas¹³. Os testes de resistência anti-retroviral demonstraram a presença de vírus sensível às drogas nos pacientes que apresentaram boa resposta terapêutica e que interromperam a medicação por um período de dois meses, antes de iniciar o mega-HAART. Contudo, durante a IET⁴² houve um significativo aumento de 0,71 log na carga viral plasmática e uma redução em média de 89 células/ml.

Outro estudo retrospectivo sobre a dinâmica das mutações virais em 25 pacientes que receberam uma combinação múltipla de medicamentos, confirmou os resultados anteriores, pois a presença de vírus selvagem foi detectada nos pacientes que interromperam a medicação. Bem como, reforçou a perda média de 90 (33%) células/ml de um valor basal de 272 células/ml e uma elevação média da viremia de 0,5 log⁴³.

Um estudo piloto prospectivo avaliou o impacto da interrupção terapêutica de 12 semanas sobre a dinâmica das mutações em pacientes tratados à longa data. O predomínio do vírus selvagem ocorreu na oitava semana conjuntamente com o pico de replicação viral, uma surpreendente viremia. Este período também revelou um ganho considerado de *fitness* do vírus selvagem em relação ao vírus resistente, concomitante a uma maior destruição celular. Ao final, a IET neste estudo resultou em uma perda média de 128 células/ml e um acréscimo médio de 0,84 log na carga viral³⁶. Trabalho anterior havia encontrado resultados semelhantes¹⁶.

Pacientes com infecção crônica, uso prolongado de anti-retrovirais e apresentando falha virológica, constituíram a casuística de uma tese de doutorado sobre a interrupção estruturada do tratamento⁴⁴. Os resultados revelaram um aumento médio de 0,55 log de carga viral e uma redução média de 95 células T CD4, após 12 semanas de interrupção dos medicamentos.

Tabela 2. Risco/benefício dos pacientes quanto à manutenção ou interrupção da terapia²².

	Terapia Continuada	Interrupção Terapia
Benefícios e vantagens	Pressão de seleção	Interrompe a toxicidade
	Vírus resistente	Reduz número de comprimidos
	Menor fitness	População viral tipo selvagem.
	Benefício terapêutico	Melhor resposta virológica
Riscos e desvantagens	Toxicidade presente	Sem benefício terapêutico
	Número elevado de comprimidos	Declínio drástico das células CD4
	Evolução viral adicional	Vírus selvagem
		Maior <i>fitness</i>

Estes achados foram similares a outros descritos na literatura científica^{36,42}.

Todos os estudos sobre a IET apontam para a perda de linfócitos T CD4+ como um fator negativo importante. Contudo, o nadir de células T CD4+ pode ser o valor preditivo do emprego seguro desta estratégia⁴.

O vírus selvagem pode ser evidenciado após o período de 2 a 4 semanas de interrupção. Todavia, os vírus resistentes permanecem arquivados nestes pacientes e podem emergir rapidamente quando a pressão seletiva for novamente exercida pelos medicamentos³⁶. A IET embora apresente limites terapêuticos, tem sido empregada após breve interrupção, quando novos medicamentos são usados na terapia de resgate.

Aos pacientes com vírus resistentes às drogas, a IET poderia possibilitar melhor resposta virológica comparada aos pacientes em contínuo tratamento. Contudo, a durabilidade desta resposta terapêutica poderia ser limitada, ocasionar perdas imunes irreversíveis e resultar em AIDS nos pacientes com doença em estágio avançado⁴⁵.

Conclusões importantes foram alcançadas com os primeiros estudos sobre a IET como estratégia ao monitoramento clínico. Ela confirmou a reversibilidade das mutações associadas à resistência. A retirada da droga induz o crescimento do vírus com maior *fitness*, em geral, o vírus selvagem. A IET revelou também a preocupação de poder agravar a doença causada pelo HIV durante o período sem tratamento, decorrente da perda celular (maior risco de contrair infecções oportunistas) e do aumento da carga viral, por induzir uma síndrome similar à infecção primária pelo HIV. Além disso, o aumento da carga viral ocorre tanto no plasma quanto em outros compartimentos do corpo, o que pode ocasionar complicações clínicas. As últimas consequências dessa estratégia sugerem que mesmo uma supressão parcial do vírus pode ser benéfica devido à menor capacidade de replicação (*fitness*) de um vírus parcialmente resistente⁴⁶.

A interrupção estruturada da terapia em ciclos alternados de terapia

A metanálise com base na qualidade da metodologia empregada nos diversos estudos publicados sobre IET⁸ selecionou 27 trabalhos já publicados sobre o contexto da infecção crônica pelo HIV com ou sem supressão viral. São (i) sete estudos controlados randômicos, (ii) seis estudos controlados não-randômicos e (iii) quatorze estudos de intervenção, não controlados.

A casuística nos estudos randômicos controlados variou de 12 a 53 pacientes. Ciclos alternados com intervalos de uma semana a dois meses foram investigados. Esses estudos apresentaram um tempo sob HAART que variou de seis meses a três anos de duração. Seus principais critérios de inclusão foram CD4 nadir > 400 células, carga viral < 50 cópias, ausência de história de infecções oportunistas ou de doença definidora de aids, e ausência de registro de resistência à droga. Desses sete estudos, em cinco foi encontrado um padrão de perda de células CD4+ específicas para o HIV^{34,47-50}. Não houve evidência de benefícios imunológicos ou virológicos significativos em quatro estudos^{47,49,50,51}. Registros de mutações associadas à resistência anti-retroviral foram observados em dois estudos^{48,51}. Em um estudo não houve melhorias dos parâmetros metabólicos nem dos efeitos adversos⁴⁸. Somente um estudo que utilizou a estratégia de co-intervenção adicional a IET obteve o controle da carga viral e a manutenção de CD4 estável durante a IET, discrepando dos demais estudos⁵².

Nos seis estudos controlados não-randômicos, o tamanho amostral variou de 8 a 45 participantes. Os ciclos de terapia investigados foram de duas semanas a três meses. O tempo sob HAART excedeu aos seis meses de duração. Os principais critérios de inclusão foram: carga viral basal indetectável e CD4 maior do que 350 células. O seguimento desses pacientes variou de um a dois meses. Um padrão de perda celular específica para o HIV e o aumento da carga viral foi observado em quatro estudos⁵³⁻⁵⁶. Um aumento na resposta de células CD8+ foi encontrado em um estudo⁵³. Aumento da IL-16 foi detectado em um estudo⁵⁵. Registros de desenvolvimento de mutações associadas às drogas foram encontrados em um estudo⁵⁶. Contudo, dois estudos que usaram IET combinada com a hidroxiuréia relataram resultados diferentes^{57,58}. Nenhuma mudança significativa da resposta imune específica para o HIV tanto de CD4 quanto de CD8 foi relatada como resultado da IET para esse grupo. Esta diferença foi atribuída a uma ação da hidroxiuréia.

Em quatorze estudos não controlados, a casuística variou de 9 a 20 participantes. Os ciclos de terapia tiveram de um a dois meses de interrupção. Diferentes combinações terapêuticas foram empregadas nesse grupo. Essa abordagem apresentou de seis meses a um ano de duração terapêutica. Os critérios de inclusão foram os mais variados. O maior estudo desse grupo foi o estudo de tratamento intermitente Suíça-Espanha com um total de 133 participantes. Os ciclos foram de duas semanas de terapia para oito semanas sem terapia. Estes estudos possibilitaram gerar as primeiras evidências da IET, mas foram limitados pela ausência de grupo para comparação da abordagem empregada. Um padrão de declínio celular foi relatado em quatro estudos^{30,59-61}. Outro estudo não evidenciou nenhuma mudança na contagem média das células CD4⁶². Um estudo referiu um aumento no subgrupo de células memória CD4⁶³. Um padrão de aumento da carga viral foi detectado em seis estudos^{30,33,59,63-65}. Durante a IET não foi referida nenhuma mudança significativa da carga viral em dois estudos^{61,62}. Risco de desenvolvimento de resistência foi relatado em dois estudos^{20,66}. Preocupações com a emergência de cepas mutantes durante a replicação viral foram citadas por um estudo⁶⁷. Uma melhora transitória nos parâmetros metabólicos durante a IET foi referida em dois estudos^{62,68}.

A interrupção estruturada da terapia guiada por células CD4

Estudos randômicos controlados também denominados de pulso terapia na IET tiveram como objetivo a manutenção do nível elevado de células CD4, utilizando ciclos de terapia seguidos por períodos de interrupção, cuja duração dependia exclusivamente do critério celular de CD4 estabelecido.

Um total de quatro estudos foi selecionado com essa abordagem. O tamanho amostral variou de 26 a 250 participantes. A IET foi guiada pelo *nadir* de 400 células CD4. Abaixo desse limite reiniciava-se a terapia anti-retroviral. Sob terapia observou-se a duração de seis meses a 4,6 anos de tratamento. Vários esquemas terapêuticos foram empregados e os critérios de inclusão variaram entre esses estudos.

O estudo multicêntrico STACCATO¹ foi o primeiro trabalho a comparar a IET guiada por CD4. Este estudo fora subdividido em três abordagens: (i) uma semana com e uma semana sem terapia, (ii) grupo guiado pelo nível de células CD4 e (iii) grupo com terapia anti-retroviral continuada. O primeiro grupo tinha como critérios de inclusão o CD4 maior do que 350 células e a carga viral menor do que 50 cópias. Falha virológica foi

encontrada em 53% dos pacientes, ocasionando um término prematuro desse grupo. No grupo com terapia continuada, somente dois pacientes apresentaram falha virológica. No grupo guiado pelo CD4 não houve falha virológica. O sucesso desse último grupo suscitou maiores investigações com essa abordagem. Comparando o tempo sob terapia nos três grupos: 100% foram constatados no grupo de terapia continuada, 96% no grupo sob ciclos alternados de terapia e 87% no grupo guiado pelo CD4⁶⁹. A mutação T215Y foi observada no grupo sob ciclos de terapia. Sua frequência diminuiu de 36%, antes da IET, para 6% após IET⁷⁰.

No estudo BASTA⁴, IET guiada por CD4, um total de 69 participantes preencheram os critérios de inclusão: CD4 > 800 células e carga viral < 50 cópias/ml. Na inclusão do protocolo a carga viral estava indetectável e o CD4 era de 1.077 células/ml. Este seguimento perdurou 64 semanas e visou primeiramente analisar a manutenção de células CD4 acima de 400 e, posteriormente, a dinâmica das células CD4 como variável com valor preditivo de perda celular. O principal preditor da perda celular foi o nadir de células CD4. Grandes aumentos da carga viral com subsequente perda celular foram encontrados entre os pacientes com nadir menor. A IET foi considerada segura nos pacientes com o vírus indetectável. Em suma, Maggiolo⁴ concluiu que a pulso terapia parece ser uma estratégia alternativa para uma ampla variedade de indivíduos com infecção crônica pelo HIV e que respondem aos medicamentos anti-retrovirais.

Uma única coorte⁷¹ representa o grupo de estudo controlado não-aleatório, totalizando 71 participantes. A IET foi controlada pelo nadir de células CD4. Valores abaixo de 300 células sinalizavam o reinício da terapia. Quando a contagem de CD4 ultrapassava 500 células, interrompia-se a terapia. O período sob terapia excedeu a 36 meses. Vários regimes terapêuticos foram usados. Os critérios de inclusão foram preenchidos tanto por pacientes *naïve* como por pacientes experimentados a múltiplos tratamentos. Durante o acompanhamento por 28,3 meses, 49 (69%) pacientes reiniciaram a terapia e 22 (31%) permaneceram sem terapia. A duração média da primeira interrupção da terapia foi de quinze meses. As variáveis significativamente associadas com a duração da primeira interrupção da terapia foram idade, estágio da doença e o nadir de células CD4. Os pacientes com nadir CD4 menor do que 200 tiveram em média um risco relativo de 6,4 vezes maior do que o grupo com nadir entre 200-349 células. Análise multivariada demonstrou o nadir celular como o mais forte preditor de duração da interrupção. O *nadir* de CD4 também determinou o total de tempo da interrupção da terapia. A supressão virológica completa foi obtida com o reinício da terapia. Segundo Boschi⁷¹, se monitorada cuidadosamente, a interrupção da terapia guiada por células CD4 foi clinicamente segura em pacientes com uma alta contagem de células CD4.

O estudo de intervenção não controlado⁷² totalizou 105 participantes. Este grupo apresentou diferentes períodos de duração sob tratamento. Em média a IET durou por 114 semanas. O objetivo desse estudo era determinar o melhor valor preditivo para a estratégia de pulso terapia na IET. Desse modo, foram estudados diversos ciclos de terapia seguidos por uma interrupção prolongada.

Quando comparados quanto à probabilidade de reiniciar a terapia, pacientes com contagem de CD4 menor do que 200 células tiveram 4,4 vezes mais chances e pacientes com CD4 entre 200-350 tiveram 3 vezes mais chances, quando comparados àqueles com CD4 maior do que 500 células. A perda celular foi de 159 células para aqueles que reiniciaram a

terapia quando comparados à perda de 80 células entre os pacientes que não reintroduziram a terapia. A carga viral aumentou em média três vezes mais entre aqueles que reiniciaram a terapia. A contagem de células CD4 antes do tratamento foi o melhor preditor de duração na IET. Participantes com equilíbrio da carga viral, em níveis baixos, e alta contagem de células CD4 foram capazes de interromper a terapia. Pacientes com maiores aumentos de células CD4 após a introdução de HAART experimentaram os mais rápidos declínios na contagem celular.

Estudos Recentes sobre IET

WINDOW-ANRS 106 (estudo aleatório controlado)⁷³ totalizou 403 participantes divididos em 2 grupos: grupo 1, com nadir de CD4 > 100 células/ml e carga viral < de 200 cópias/ml; e grupo 2, com CD4 ≥ 450/ml durante um período maior ou igual a 6 meses sob tratamento contínuo. O grupo 1 foi submetido a uma terapia intermitente com ciclos alternados: oito semanas com, oito semanas sem. O grupo 2 manteve o controle terapêutico durante 96 semanas. O primeiro resultado foi uma incidência cumulativa de falhas imunológicas com CD4 < de 300 células/ml. Na semana 96, comparação entre terapia continuada versus terapia intermitente mostrou uma proporção de pacientes com CD4 > 450/ml de 75% e 92% (p<0.0001) e carga viral ≤ 400 cópias/ml de 81% e 90% (p=0.02), respectivamente. Ao todo, nestes pacientes, a estratégia de interrupção estruturada da terapia fixada em ciclos alternados de oito semanas com e oito semanas sem medicamentos pareceu clínica e imunologicamente segura ao longo das 96 semanas, enquanto evitou 48,5% de exposição às drogas.

O estudo TRIVACAN⁷⁴ (aleatório controlado) foi lançado em Abidjan, capital da Costa do Marfim, em dezembro de 2002, para comparar a estratégia de interrupção estruturada do tratamento com o HAART contínuo em pacientes adultos cronicamente infectados. Pacientes sob HAART com CD4 > 350 células e carga viral < 300 cópias/ml foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos: grupo 1, controle terapêutico (n=110 pacientes), grupo 2, terapia guiada por CD4 com limite de introdução e interrupção da terapia entre 250 a 350 CD4 (n= 216 pacientes). Os desfechos principais foram morte ou morbidade séria (qualquer evento dos estágios 3 ou 4 da classificação de aids pela OMS). O grupo 2 evidenciou uma taxa de morbidade séria duas vezes maior do que o grupo 1, principalmente devido às doenças por bactérias invasivas. Os autores concluíram que estudos complementares sobre a interrupção estruturada do tratamento visando viabilizar essa estratégia na África Sub-Saara devem usar um limite celular superior a 350 células como critério para alternar entre introdução e interrupção da terapia.

O estudo ISS PART⁷⁵ (aleatório controlado) incluiu 273 pacientes que foram divididos em dois grupos: Grupo 1, 137 pacientes submetidos a HAART, e Grupo 2, 136 pacientes subdivididos em 5 abordagens de IET com duração de 1, 1, 2, 2 e 3 meses, sendo cada grupo seguido por 3 meses de terapia. O principal desfecho foi uma proporção de pacientes com CD4 acima de 500, após 24 meses. De forma interessante, no grupo 1, 86,5% dos pacientes alcançaram o desfecho estabelecido quando comparados a 69,1%, no grupo 2. Contudo, taxas similares de falha virológica foram observadas nos dois grupos (26% e 24%, respectivamente). Os autores concluíram que os candidatos potenciais à IET são pacientes com alta contagem de CD4 antes do HAART, com ausência de mutações arquivadas e replicação residual menor do que 2,5 cópias/ml.

Sob a denominação de SMART ⁷⁶ (do inglês: estratégias para administração de terapia anti-retroviral), tem-se o maior estudo randômico controlado nesse campo do conhecimento. Ele foi desenhado para identificar uma estratégia anti-retroviral que maximize os benefícios terapêuticos, enquanto minimiza os riscos através do uso dos medicamentos e mantém o CD4 acima de um limite estabelecido. Deste modo, pacientes com CD4 acima de 350 células/ml foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos: grupo 1, conservação de drogas guiada por CD4, e grupo 2, terapia contínua visando a supressão viral. No grupo 1, os medicamentos eram interrompidos até uma contagem celular menor do que 250 células CD4, e em seguida a terapia era reiniciada. O tratamento era interrompido novamente quando a contagem celular alcançasse níveis acima de 350 células. Os principais desfechos foram morte ou progressão da doença. O risco de progressão para doença foi duas vezes maior no grupo 1 do que no grupo 2 durante os primeiros dois anos, caindo para uma vez maior após esse período. Além disso, a supressão da droga não pareceu reduzir o risco para eventos cardiovasculares ou de efeitos metabólicos adversos. Análises adicionais sobre os resultados desse estudo devem ajudar a definir que pacientes serão realmente beneficiados com a IET e como obter tais benefícios. Até o presente, a interrupção do tratamento como uma estratégia de longo-prazo deve ser limitada aos estudos clínicos.

A Compartimentalização Anatômico-Celular no contexto da IET

O sucesso da terapia anti-retroviral altamente ativa (Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART) despertou o interesse sobre os reservatórios celulares e anatômicos em virtude do HIV-1 ter potencial biológico para superar a resposta imune e a terapia anti-retroviral ao estabelecer uma infecção persistente no organismo ⁷⁷.

Três fontes celulares são importantes na persistência do HIV após o início de HAART: (i) o vírus extracelular aderido à superfície das células dendríticas foliculares (FDC), em centros germinativos de linfonodos ^{77,78}, (ii) vírus replicando em macrófagos teciduais diferenciados ⁷⁹ e (iii) células T CD4+ infectadas em estágio de latência celular ⁷⁷, as quais podem sobreviver por até 60 anos ⁸⁰. A preconização de HAART reduz consideravelmente os níveis plasmáticos virais. Contudo, a retirada dos medicamentos permite a replicação dos vírus persistentes e viáveis, ocasionando um crescente aumento da carga viral ^{83,81}.

Além de não sofrerem os efeitos citopáticos causados pelo HIV e de sobreviverem por um longo período de tempo, os macrófagos são úteis na disseminação do vírus entre os diversos santuários (órgãos ou células). A infecção de macrófagos deve ser considerada nas estratégias terapêuticas em busca de seu efeito máximo em todos os compartimentos teciduais onde o vírus estabelece um arquivo ⁸².

Os diversos compartimentos exibem diferentes concentrações de drogas que possibilitam a geração e a seleção de variantes resistentes, as quais posteriormente podem ser disseminadas a outros compartimentos ⁸³. O mesmo perfil de mutações foi encontrado tanto no sangue quanto em outros compartimentos anatômicos, assim como, sutis diferenças de mutações foram descritas em vários compartimentos do corpo, gerando dúvidas sobre a efetividade da terapia ⁸⁴.

Vários estudos observaram uma discordância na distribuição

da quasiespécie do HIV nas células mononucleares do sangue periférico (PBMC), plasma, baço, cérebro, sêmen, linfonodos e pulmão ¹⁷. Isto sugere que a quasiespécie do HIV exibe evolução anatômica distinta e independente nos diversos compartimentos ^{85,86}.

O emprego da interrupção estruturada do tratamento (IET) retoma a importância dos arquivos virais constituídos no hospedeiro no transcorrer da infecção. Esta estratégia terapêutica deve levar em consideração a quasiespécie viral presente nos diversos compartimentos celulares e anatômicos, e sua participação na retirada e na reintrodução dos medicamentos.

CONCLUSÕES

A interrupção estruturada da terapia é uma intervenção experimental. Ainda são inúmeras as preocupações existentes nessa estratégia na busca para padronizá-la. A maioria dos estudos obteve uma duração menor do que seis meses, embora alguns tenham relatado um seguimento de um a dois anos ^{49,50,70}. Até o momento, a evidência de que a IET seja segura é insuficiente. Por outro lado, o estudo Suíça-Espanha com Terapia Intermitente ^{33,61,64,65,67} serviu para refutar a “hipótese da auto-imunização”. Os resultados deste estudo foram reproduzidos e confirmados posteriormente por estudos randômicos controlados.

Nos grupos que seguem ciclos alternados de terapia, o aumento da carga viral representou um risco significativo e uma preocupação quanto à reconstrução de reservatórios virais e ao risco de transmissão viral ^{54,63}. A IET também possui o risco de proporcionar o desenvolvimento de resistência e a emergência de variantes virais durante o período de replicação viral ^{20,46,48,59,67}. Fatores adicionais como o uso de medicamentos com maior biodisponibilidade farmacológica, meia-vida intracelular prolongada, presença de terapia prévia em dose sub-ótima e aderência terapêutica, desempenharam também papel importante na evolução da resistência ⁴⁸. Na IET guiada por CD4, até o momento, a supressão viral tem sido alcançada com o reinício da terapia ^{1,69,71,72}.

A estratégia guiada por contagem de células CD4 também possui o risco de perda celular durante o período sem terapia. O nadir de CD4 parece desempenhar um papel importante como o principal preditor da IET especialmente nessa abordagem ^{71,72}. Embora um padrão de declínio de CD4 tenha sido observado na IET em ciclos alternados de terapia, a IET guiada por CD4 não produziu nenhum prejuízo imunológico significativo e não houve registro de doença definidora de aids ^{71,72}.

O maior desafio da IET é interromper esquemas anti-retrovirais eficazes e prejudicar a resposta imune. A identificação de regimes seguros para interromper a terapia é uma meta constante entre os pesquisadores. É importante também considerar os perfis imunológicos e virológicos do paciente, sua história como usuário dos anti-retrovirais (tolerância, segurança e aderência), e a presença ou ausência de mutações associadas à resistência antes de iniciar a IET.

O risco de recorrência de infecções oportunistas é uma preocupação presente. Em alguns estudos, os relatos de síndrome retroviral aguda, casos de candidíase oral, pneumonia por *pneumociste carinii* e trombocitopenia foram relatados durante a IET ^{47,56,59}. A IET deveria levar à redução da toxicidade relacionada ao uso dos anti-retrovirais. Contudo, dois estudos investigando a IET por ciclos alternados de terapia não demonstraram nenhuma redução nos parâmetros metabólicos

durante o seguimento, quando a duração da IET foi menor do que um ano ^{48, 68}. Ao longo do tempo esperava-se que a IET fornecesse melhor qualidade de vida. Os pacientes realmente apresentaram melhor qualidade de vida, porém enfrentaram dificuldades no reinício do tratamento após a IET ⁶⁸.

Os diversos estudos, de modo geral, concluíram que não há evidências suficientes para subsidiar o uso da IET em ciclos alternados de terapia ou da IET guiada por CD4 na infecção crônica por HIV com supressão viral. Pesquisas complementares

serão necessárias para substanciar a eficácia da IET durante longos períodos de tempo. Atualmente vários estudos em desenvolvimento visam comparar os resultados a longo-prazo da IET em ciclos alternados de terapia versus a IET guiada por CD4. Alguns adicionaram vacinas terapêuticas e adjuvantes imunológicos à prática da IET para potencializar a resposta imune. Contudo, até esses resultados serem liberados, a IET continuará sendo uma área do conhecimento científico aberta ao debate.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ananworanich J, Nuesch R, Le Braz M, Chetchotisakd P, Vibhagool A, Wicharuk S, Ruxrungtham K, Furrer H, Cooper D, Hirschel B, and Swiss HIV Cohort Study. Failures of 1 week on, 1 week off antiretroviral therapies in a randomized trial. *AIDS*. 17(15):F33-F37. 2003.
2. Papanavvas e, Grant R, Sun J, Mackiewicz A, Pistilli M, Gallo C, Kostman J, Mounzer K, Shull J, Montaner L. Lack of persistent drug-resistant mutations evaluated within and between treatment interruptions in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS*. 17(16):2337-2343. 2003.
3. Bajaria SH, Webb G, Kirschner DE. Predicting differential responses to structured treatment interruptions during HAART. *Bull Math Biol*. 66(5):1093-118, 2004.
4. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS* 18(3):439-446, 2004.
5. Ministério da Saúde, 2006. Programa Nacional de DST e Aids: *Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV*.
6. Staszewski S, Miller V, Sabin C, Carlebach A, Berger A, Weidmann E, Helm E, Hill A, Phillips A. Virological response to protease inhibitor therapy in an HIV clinic cohort. *AIDS*. 13:367-373. 1999.
7. Mauss S. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 14:197-2000.
8. Pai N, Tulsy J, Lawrence J, Colford J Jr., Reingold A. Structured treatment interruptions (STI) in chronic suppressed HIV infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 19(4):CD005482, Oct. 2005.
9. Rosenberg E, Billingsley J, Caliendo A, Boswell S, Sax P, Spyros A, Walker B. Vigorous HIV-1 specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science*. 278:1447-1451. 1997.
10. Lori F, Lewis M, Xu J, Varga G, Zinn D, Crabbs C, Wagner W, Greenhouse J, Silvera P, Yalley-Ogunro J, Tinelli C, Lisziewicz J. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science*. 290:1591-1593. 2000.
11. Altfeld M, Rosenberg E, Shankarappa R, Mukherjee J, Hecht F, Eldridge R, Addo M, Poon S, Phillips M, Robbins G, Sax P, Boswell S, Kahn J, Brander C, Goulder P, Levy J, Mullins J, Walker B. Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection. *J. Exp. Med*. 193:169-180. 2001.
12. Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 356:1423-1430, 2000.
13. Katlama C, Dominguez S, Gourlain K, Duvivier C, Delaugerre C, Legrand M, Tubiana R, Reynes J, Molina JM, Peytavin G, Calvez V, Costagliola D. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS*. 18(2):217-226, 2004.
14. Katlama C. Structured antiretroviral treatment interruption in heavily-experienced HIV-infected patients. *AIDS*. 2:9-14. 2000.
15. Boucher C, Van Leeuwen R, Kellam P, Schipper P, Tijnagel J, Lange J, Larder B. Effects of discontinuation of zidovudine sensitivity of HIV-1 isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 37:1525-1530. 1993.
16. Verhofstede C, Van Wanzele F, Van Der Gucht B, De Cabooter N, Plum J. Interruption of reverse transcriptase inhibitors or a switch from reverse transcriptase to protease inhibitors resulted in fast reappearance of virus strains with a reverse transcriptase inhibitor-sensitive genotype. *AIDS*. 13:2541-2546. 1999.
17. Clarke J, White N, Weber J. HIV compartmentalization: pathogenesis and clinical implications. *AIDS*. 2:15-22. 2000.
18. Kleeberger C, Phair J, Strathdee S, Detels R, Kingsley L, Jacobson L. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the multicenter AIDS Cohort Study. *JAIDS*. 26:82-92. 2001.
19. Martinez-Picado J, Depasquale M, Kartsonis N, Hanna G, Wong J, Finzi D, Rosenberg E, Gunthard H, Sutton L, Savara A, Petropoulos C, Hellmann N, Walker B, Richman D, Siliciano R, D'Áquila R. Antiretroviral resistance during successful therapy of HIV-1 infection. *PNAS*. USA. 97:10948-10953. 2000.
20. Martinez-Picado J, Morales-Lopez K, Wrin T, Prado J, Frost S, Petropoulos C, Clotet B, Ruiz L. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS*. 16:895-899. 2002.
21. Haslett P, Nixon D, Shen Z, Larsson M, Cox W, Manandhar R, Donahoe S, Kaplan G. Strong human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. *The J. Infec. Dis*. 181:1264-1272. 2000.
22. Bonhoeffer S, Remiszewski M, Ortiz G, Nixon D. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. *AIDS*. 14:2313-2322. 2000.
23. Rosenberg E, Altfeld M, Poon S, Phillips M, Wilkes B, Eldridge R, Robbins G, D'Áquila R, Goulder P, Walker B. Immune control of HIV-1 after early treatment interruption of acute infection. *Nature*. 407:523-526. 2000.
24. Neuman A, Tubiana R, Calvez V, Robert C, Li T-S, Agut H, Autran B, Katlama C, and The Comet Study Group. HIV-1 rebound during interruption of highly active antiretroviral therapy has no deleterious effect on reinitiated treatment. *AIDS*. 13:677-683. 1999.
25. Autran B, Carcelain G, Li T, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, Katlama C, Debre P, Leibowitch J. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*. 277:112-116. 1997.
26. Li T, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait-Mohand H, Autran B. Long lasting recovery in CD4 cell function and viral load reduction after highly active antiretroviral therapy in patients with advanced HIV disease. *Lancet*. 351:1682-1686. 1998.
27. Plana M, Garcia F, Gallart T, Miro J, Gatell J. Lack of T cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1. *Lancet*. 352:1194-1195. 1998.
28. Dalod M, Harzic P, Pellegrin I, Dumon B, Hoen B, Sereni D, Deschemin J, Levy J, Venet A, Gomard E. Evolution of cytotoxic T lymphocyte responses to HIV-1 in patients with symptomatic primary infection receiving antiretroviral triple therapy. *J. Infec. Dis*. 178:161-169. 1998.
29. Tilling R, Kinloch S, Goh L, Cooper D, Perrin L, Lampe F, Zaunders J, Hoen B, Tsoukas C, Andersson J, Janossy G. On behalf of the Quest Study Group. Parallel decline of CD8+/CD38++ T cells and viraemia in response to quadruple highly active antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS*. 16:589-596. 2002.
30. Garcia F, Plana M, Ortiz G, Bonhoeffer S, Soriano A, Vidal C, Cruceta A, Arnedo M, Gil C, Pantaleo G, Pumarola T, Gallart T, Nixon D, Miró J, Gatell J. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS*. 15:29-40. 2001.
31. Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, Jessen H, Lopalco L, Siliciano R, Walker B, Lori F. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med*. 21:1683-1684. 1999.
32. Ortiz G, Nixon D, Trkola A, Binley J, Jin X, Bonhoeffer S, Kuebler P, Donahoe S, Demoitie M-A, Kakimoto W, Ketas T, Clas B, Heymann J, Zhang L, Cao Y, Hurlley A, Moore J, Ho D, Markowitz M. HIV-1 specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of highly active antiretroviral therapy. *J. Clin. Invest*. 104:13-18. 1999.
33. Oxenius A, Price D, Gunthard H, Dawson S, Fagard C, Perrin L, Fisher M, Weber R, Plana M, Garcia F, Hirschel B, Mclean A, Phillips R. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *PNAS*. USA. 99:13747-13752. 2002.
34. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, Frost S, Marfil S, Paredes R, Romeu J, Ferrer E, Morales-Lopez K, Autran B, Clotet B. HIV dynamics and T-

- cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS*. 15:19-27. 2001.
35. Appay V, Hansasuta P, Sutton J, Schrier R, Wong J, Furtado M, Havlir D, Wolinsky S, McMichael A, Richman D, Rowland-Jones S, Spina C. Persistent HIV-1 specific cellular responses despite prolonged therapeutic viral suppression. *AIDS*. 16:161-170. 2002.
 36. Deeks S, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour J, Hellmann N, Petropoulos C, McCune J, Hellerstein M, Grant R. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N. Engl. J. Med.* 344:472-480. 2001.
 37. Perelson A, Essunger P, Cao Y. Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy. *Nature*. 387:734-739. 1997.
 38. Chun T-W, Stuyver L, Mizell S, Ehler L, Mican J, Baseler M, Lloyd A, Nowak M, Fauci A. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *PNAS*. USA. 94:13193-13197. 1997.
 39. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth L, Buck C, Chaisson R, Quinn TC, Chadwick K, Margolick J, Brookmeyer R, Gallant J, Markowitz M, Ho D, Richman D, Siliciano RF. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*. 278:1295-1300. 1997.
 40. Wong J, Hezareh M, Gunthard H, Havlir D, Ignacio C, Spina C, Richman D. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science*. 278:1291-1295. 1997a.
 41. Wirten M, Delaugerre C, Marcelin AG, Ktorza N, Mohand HÁ, Dominguez S, Schneider L, Ghosn J, Pauchard M, Costagliola D, Katlama C, Calvez V. Comparison of the dynamics of resistance-associated mutations to nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors after cessation of antiretroviral combination therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(2): 644-647, 2004.
 42. Miller V, Sabin C, Hertogs K, Bloor S, Martinez-Picado J, D'Aquila R, Larder B, Lutz T, Gute P, Weidmann E, Rabenau H, Phillips A, Staszewski S. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS*. 14:2857-2867. 2000.
 43. Devereux H, Youle M, Johnson M, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS*. 13:123-127. 1999.
 44. Matos D., 2003. *Perfil das mutações no gene pol do HIV-1, em pacientes submetidos à interrupção estruturada da terapia, após falha terapêutica virológica aos anti-retrovirais*. Tese de Doutorado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.
 45. Miller V. Structured treatment interruption in antiretroviral management of HIV-1. *Curr. Opin Infect. Dis.* 14:29-37. 2001.
 46. Deeks S, Barbour J, Grant R, Martin J. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS*. 16:201-207. 2002.
 47. Alexander T, Ortiz G, Wellons M, Allen A, Grace E, 2nd, Schweighardt B, et al. Changes in CD4+ T-cell differentiation phenotype during structured treatment interruption in patients with chronic HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(5):475-81.
 48. Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, Hertogs K, Hallahan CW, Csako G, et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous highly active antiretroviral therapy for the treatment of chronic infection with human immunodeficiency virus: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. *J Infect Dis* 2003;188(3):388-96.
 49. Florence E, Garcia F, Plana M, Fumero E, Castro P, Lopez A, et al. Long-term clinical follow-up, without antiretroviral therapy, of patients with chronic HIV-1 infection with good virological response to structured treatment interruption. *Clin Infect Dis* 2004;39(4):569-74.
 50. Plana M, Garcia F, Oxenius A, Ortiz GM, Lopez A, Cruceta A, et al. Relevance of HIV-1-Specific CD4+ Helper T-Cell Responses During Structured Treatment Interruptions in Patients With CD4+ T-Cell Nadir Above 400/mm3. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36(3):791-799.
 51. Papasavvas E, Kostman JR, Mounzer K, Grant RM, Gross R, Gallo C, et al. Randomized, controlled trial of therapy interruption in chronic HIV-1 infection. *PLoS Med* 2004;1(3):e64.
 52. Garcia F, Plana M, Arnedo M, Ortiz GM, Miro JM, Lopalco L, et al. A cytostatic drug improves control of HIV-1 replication during structured treatment interruptions: a randomized study. *Aids* 2003;17(1):43-51.
 53. Ruiz L, Martinez-Picado J, Romeu J, Paredes R, Zayat MK, Marfil S, et al. Structured treatment interruption in chronically HIV-1 infected patients after long-term viral suppression. *Aids* 2000;14(4):397-403.
 54. Ortiz GM, Wellons M, Brancato J, Vo HT, Zinn RL, Clarkson DE, et al. Structured antiretroviral treatment interruptions in chronically HIV-1-infected subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(23):13288-93.
 55. Molto J, Ruiz L, Romeu J, Martinez-Picado J, Negro E, Tural C, et al. Influence of prior structured treatment interruptions on the length of time without antiretroviral treatment in chronically HIV-infected subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20(12):1283-8.
 56. Montes de Oca Arjona M, Perez Cano R, Orozco MJ, Martin Aspas A, Guerrero F, Fernandez Gutierrez Del Alamo C, et al. Absence of favourable changes in circulating levels of interleukin-16 or beta-chemokine concentration following structured intermittent interruption treatment of chronic human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(1):57-62.
 57. Foli A, Seminari E, Ravot E, Lisiewicz J, Lori F. Role of hydroxyurea during structured treatment interruptions. *J Biol Regul Homeost Agents* 2002;16(1):64-8.
 58. Lori F, Foli A, Maserati R, Seminari E, Xu J, Whitman L, et al. Control of HIV during a structured treatment interruption in chronically infected individuals with vigorous T cell responses. *HIV Clin Trials* 2002;3(2):115-24.
 59. Martini F, Poccia F, Goletti D, Carrara S, Vincenti D, D'Offizi G, et al. Acute human immunodeficiency virus replication causes a rapid and persistent impairment of Vgamma9Vdelta2 T cells in chronically infected patients undergoing structured treatment interruption. *J Infect Dis* 2002;186(6):847-50.
 60. D'Offizi G, Montesano C, Agrati C, Gioia C, Amicosante M, Topino S, et al. Expansion of pre-terminally differentiated CD8 T cells in chronic HIV-positive patients presenting a rapid viral rebound during structured treatment interruption. *Aids* 2002;16(18):2431-8.
 61. Fagard C, Oxenius A, Gunthard H, Garcia F, Le Braz M, Mestre G, et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 2003;163(10):1220-6.
 62. Dybul M, Chun T-W, Yoder C, Hidalgo B, Belson M, Hertogs K, Larder B, Dewar R, Fox C, Hallahan C, Justment J, Migueles S, Metcalf J, Davey R, Daucher M, Pandya P, Baseler M, Ward D, Fauci A. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *PNAS*. USA. 98:15151-15156. 2001.
 63. Garcia F, Plana M, Vidal C, Cruceta A, O'Brien W, Pantaleo G, Pumarola T, Gallart T, Miró J, Gatell J. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS*. 13:79-86. 1999.
 64. Oxenius A, McLean AR, Fischer M, Price DA, Dawson SJ, Hafner R, et al. Human immunodeficiency virus-specific CD8(+) T-cell responses do not predict viral growth and clearance rates during structured intermittent antiretroviral therapy. *J Virol* 2002;76(20):10169-76.
 65. Fischer M, Hafner R, Schneider C, Trkola A, Joos B, Joller H, et al. HIV RNA in plasma rebounds within days during structured treatment interruptions. *Aids* 2003;17(2):195-9.
 66. Hance AJ, Lemiale V, Izopet J, Lecossier D, Joly V, Massip P, et al. Changes in human immunodeficiency virus type 1 populations after treatment interruption in patients failing antiretroviral therapy. *J Virol* 2001;75(14):6410-7.
 67. Metzner KJ, Bonhoeffer S, Fischer M, Karanicolos R, Allers K, Joos B, et al. Emergence of minor populations of human immunodeficiency virus type 1 carrying the M184V and L90M mutations in subjects undergoing structured treatment interruptions. *J Infect Dis* 2003;188(10):1433-43.
 68. Hatano H, Miller KD, Yoder CP, Yanovski JA, Sebring NG, Jones EC, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2000;14(13):1935-42.
 69. Cardiello P, Hassink E, Ananworanich J, Srasuebkul P, Samor T, Mahanontharit A, et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2005;40(4):594-600.
 70. Nuesch R, Ananworanich J, Sirivichayakul S, Ubolym S, Siangphoe U, Hill A, et al. Development of HIV with drug resistance after CD4 cell count-guided structured treatment interruptions in patients treated with highly active antiretroviral therapy after dual-nucleoside analogue treatment. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):728-34.
 71. Boschi A, Tinelli C, Ortolani P, Moscatelli G, Morigi G, Arlotti M. CD4+ cell-count-guided treatment interruptions in chronic HIV-infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2004;18(18):2381-9.
 72. Tarwater PM, Parish M, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):1541-8.
 73. Marchou B, Tangre P, Charreau I, et al. Structured treatment interruptions in HIV infected patients with CD4 cell counts and virologic suppression: results of a prospective, randomized, open-label trial (Window-ANRS 106). In: 13th CROI, Denver, USA. February 5-8, 2006. Abstr. 104.
 74. Palmisano L, Giuliano M, Bucciardini R, et al. Final results of a randomized, controlled trial of structured treatment interruptions vs continuous HAART in chronic HIV-infected subjects with persistent suppression of viral replication. In: 13th CROI, Denver, USA. February 5-8, 2006. Abstr. 103.
 75. Danel C, Moh R, Sorho S, et al: The CD4-guided strategy arm stopped in a randomized structured treatment interruption trial in West-African adults: ANRS 1269 TRIVACAN Trial. In: 13th CROI, Denver, USA. February 5-8, 2006, Abstr. 105LB.
 76. El-Sadr W, Neaton J: Episodic CD4-guided use of ART is inferior to continuous therapy: results of the SMART study. In: 13th CROI, Denver, USA. February 5-8, 2006, Abstr. 106LB.

77. Siliciano R. Latency and reservoirs for HIV-1. *AIDS*. 13:49-58. 1999.
78. Grouard G, Clark E. Role of dendritic and follicular dendritic cells in HIV infection and pathogenesis. *Curr. Opin. Immunol.* 9:563-567. 1997.
79. Embretson J, Zupanic M, Ribas J, Burke A, Racz P, Tenner-Racz K, Haase A. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature*. 362:359-362, 1993.
80. Finzi D, Blankson J, Siliciano J, Margolick J, Chadwick K, Pierson T, Smith K, Lisziewicz J, Lori F, Flexner C, Quinn T, Chaisson R, Rosenberg E, Walker B, Gange S, Gallant J, Siliciano R. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nature Med.* 5:512-517. 1999.
81. Harrigan P, Whaley M, Montaner J. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS*. 13:59-62. 1999.
82. Aquaro S, Calio R, Balestra E, Bagnarelli P, Cenci A, Bertoli A, Tavazzi B, Di Pierro D, Francesconi M, Abdelahad D, Perno C. Clinical implications of HIV dynamics and drug resistance in macrophages. *J. Biol. Homeostat Agents*. 12:23-27. 1998.
83. Kepler T, Perelson A. Drug concentration heterogeneity facilitates the evolution of drug resistance. *PNAS. USA*. 95:11514-11519. 1998.
84. Di Stefano M, Sabri F, Leitner T, Svennerholm B, Hagberg L, Norkrans G, Chioldi F. Reverse transcriptase sequence of paired isolates of cerebrospinal fluid and blood from patients infected with human immunodeficiency virus type 1 during zidovudine treatment. *J. Clin. Microbiol.* 33:352-355. 1995.
85. Ghosn J, Viard JP, Katlama C, de Almeida M, Tubiana R, Letourneur F, Aaron L, Goujard C, Salmon D, Leruez-Ville M, Rouzioux C, Chaix ML. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS*. 18(3):447-57. 2004.
86. Wong J, Ignacio C, Torriani F, Havlir D, Fitch N, Richman D. In vivo compartmentalization of human immunodeficiency virus: evidence from the examination of *pol* sequences from autopsy tissues. *J. Virol.* 71:2059-2071. 1997b.
87. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001;344(7):472-80.
88. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Paredes R, Romeu J, Ruiz L, et al. Psychological impact of structured treatment interruptions in patients with prolonged undetectable HIV-1 viral loads. *Aids* 2001;15(14):1904-6.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE E HIV

DRUG INTERACTION IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS AND HIV

Rosana Del Bianco

Médica infectologista do Centro de Referência e Treinamento AIDS e do Instituto de Infectologia Emilio Ribas da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Membro dos consensos adultos gestantes, genotipagem do PNDST/AIDS./M. Saúde

Médico de referência em genotipagem da Secretaria do Município de São Paulo

RESUMO

A interação dessas duas epidemias do HIV e da Tuberculose tem conseqüências catastróficas na morbidade e da mortalidade, principalmente em países em desenvolvimento. Enquanto efetivas terapias são avaliáveis em ambas as condições, há o desafio do tratamento concorrente na co-infecção Tb/HIV. Estudos de revisão examinou as interações entre os tratamentos atuais de terapêutica antiretroviral e esquemas de tratamento anti tuberculose, suas conseqüências e indefinições existentes até o momento atual.

Descritores: Co-infecção, Interação medicamentosa, Rifampicina, Tuberculose, HIV, Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos, Inibidores da protease.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) has, for centuries, continued to remain a public health problem of enormous importance, in the developing world. The emergence of human immunodeficiency virus (HIV infection) and its close association with Tb poses an even greater challenge to the health systems in general and Tb programmes.

HIV is considered to be most potent risk factor for progression to active Tb among those infected both with Tb and HIV, as a result Tb is the most common life threatening opportunistic infection associated with HIV and biggest cause of death among patients with acquired immunodeficiency Syndrome (AIDS).

Clinical Studies of patients with tuberculosis and HIV co-infection are reviewed to provide appropriate regimen combination of rifamycins and antiretrovirals, which have varying degrees of drug-drug interactions that have posed challenges in the management of tuberculosis as well as HIV infection.

Keywords: Co-infection, Drug interaction, Rifanpin, Tuberculosis, HIV, Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, Protease inhibitors.

INTRODUÇÃO

A pandemia da infecção pelo HIV tem contribuído para um aumento significativo na incidência de tuberculose no mundo. Em algumas áreas do mundo, a tuberculose é a mais comum infecção oportunista afetando os indivíduos soropositivos pelo HIV e a mais frequente causa de morte em pacientes com AIDS.

A interação entre HIV e a infecção por tuberculose é bidirecional. A infecção pelo HIV aumenta o risco de reativar a tuberculose, e a tuberculose impulsiona o avanço da doença pelo HIV.

O declínio progressivo na produção das células mediadas pela imunidade

a alteração pelo HIV na patogênese da tuberculose, aumentou grandemente o risco de desenvolver doença em indivíduos co-infectados.

A maioria dos pacientes com co-infecção apresentam-se com baixa contagem de linfócitos TCd4 e alta carga viral ou estágio 3 e 4 (World Health Organization), ao diagnóstico da tuberculose.

O controle da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é criticamente dependente da presença de células TCd4 e a produção de citocinas como os interferon γ (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

O desenvolvimento de tuberculose ativa, está associado ao aumento de carga viral sistêmica⁽²⁵⁾ e ao risco da progressão da doença Aids.

Tratamento da infecção latente da tuberculose

Os indivíduos infectados pelo HIV com tuberculose latente, tem uma alta taxa de progressão para tuberculose ativa comparada às pessoas não infectadas pelo HIV. Entretanto, os es-

tudos tem demonstrado eficácia no tratamento da tuberculose-latente em indivíduos infectados pelo HIV tanto nos países industrializados como nos países com baixos recursos. Embora a eficácia da rifampicina e pirazinamida nunca tenha sido demonstrada em adultos sem infecção pelo HIV, alguns estudos e a prática clínica demonstra que esta terapia pode ser igualmente eficaz e bem tolerado em muitos grupos de pacientes com tuberculose ativa⁽¹³⁾.

Pela avaliação do controle da tuberculose americana, em 50 estados, o CDC estima a taxa de hospitalização por rifampicina/pirazinamida por dano hepático ser de 3 por 1000 pessoas tratadas, e a taxa de óbito por dano hepático ser de 0,9 por 1000 tratados, aproximadamente 20 vezes as respectivas taxas de pacientes tratados com isoniazida^(8;14).

11 casos de óbito por dano severo ao fígado na utilização da associação com rifampicina e pirazinamida foram reportados pelo CDC, sem a associação da co-infecção..

Em adição o CDC examinou vários trabalhos publicados sob a frequência da toxicidade hepática da rifampicina e pirazinamida e como resultado, em 2003, publicou e recomendou a indicação da rifampicina/pirazinamida, evitando-se assim, utilizar no tratamento da tuberculose latente, exceto na infecção pelo HIV.^(10,11,12)

Terapia ARV em Tuberculose

A taxa de mortalidade da co-infecção Tb/HIV é de 40% a 50% em países em desenvolvimento.

As condições do HIV pode estar associado ao aumento de mortes relacionados a co-infecção HIV/TB.

A corrente estratégia do programa global da tuberculose usando DOTS recomendada pela WHO é uma iniciativa isolada e não suficiente para reduzir a morbidade da tuberculose e a mortalidade em áreas de alta prevalência.

Enquanto pacientes co-infectados freqüentemente recebem tratamento de tuberculose com qualidade, o tratamento para reverter a doença do HIV é progressiva e lenta.

Martin e col. mostrou que a terapia da tuberculose tem influência positiva na contagem de Cd4⁽²⁶⁾. Entretanto, recentes estudos não tem demonstrado esta melhora imunológica no aumento na contagem de Cd4 e na redução da carga viral durante o tratamento de tuberculose ativa em pacientes co-infectados.

A queda da carga viral do HIV tem diminuído nos meses iniciais da terapia anti-tuberculose e tem sido associada ao alto nível sistêmico do TNF- α que tem sido encontrado e sustentado além do declínio inicial da carga viral da micobactéria.⁽²²⁾ Estes dados sugerem, que a terapia efetiva para reduzir diretamente a carga viral plasmática do HIV nos pacientes co-infectados pode ser necessária durante a terapia da tuberculose.

A imunopatogênese do HIV associado a tuberculose sugere que a inibição da repercussão da carga viral, permite a reconstituição imunológica pelo Cd4, reduzindo assim a incidência e a mortalidade da tuberculose.

O uso da terapia antiretroviral combinada em áreas endêmicas de tuberculose está associada a mais de 80% de redução na incidência de HIV associada a tuberculose.

O efeito protetor da terapia combinada tem sido vista em todos os estágios da doença HIV, mas na maioria em pacientes sintomáticos e aqueles com doença avançada.

Eles descreveram que o aumento da aminotransferase aspartato > 40 U/l foi associado com o uso da isoniazida em pessoas com mais idade, e o aumento dos níveis de bilirrubina >

0,5 mg/ dl foi associado com o uso de rifampicina e pirazinamida, sexo masculino e raça não branca.

O regime de rifampicina/pirazinamida não foi mais hepatotóxico em indivíduos HIV comparados com a isoniazida.

As razões das diferenças aparentes da hepatotoxicidade em indivíduos HIV infectados e não infectados não é conhecido.

Estudos na África do Sul, demonstrou que a terapia preventiva reduziu a incidência de tuberculose de 46% para 38% em indivíduos com história prévia de contacto com tuberculose.

A incidência de tuberculose diminuiu de 11.9 para 9.0 por 100 pessoas/ano, mas mantém-se alto, intervenções adicionais são necessárias para reduzir a morbidade e a mortalidade pela tuberculose em pessoas infectadas pelo HIV.

INTERAÇÃO DROGA-DROGA

A interação entre rifampicina e os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos e o complexo dos inibidores de protease é complexa.

Os IPs e os ITRNN são metabolizados principalmente pela via do citocromo P450(CYP)3A4 enzimática.

A rifampicina induz a expressão do CYP3A4 isoenzima no fígado e intestino, reduzindo grandemente a concentração e a exposição dos IPs e ITRNN plasmática, quando administrado conjuntamente. Em adição, a rifampicina (RMP) aumenta a atividade do efluxo de transportar multidrogas P-glicoproteína (P-gp), contribuindo para eliminação dos IPs. A redução da concentração plasmática dos IPs e ITRNN durante o tratamento concomitante com a rifampicina pode estar associado a falha no tratamento do HIV e resistência as drogas antiretrovirais.

RIFAMPICINA E ITRNN

A rifampicina reduz abaixo da curva da área de concentração (AUC) ao redor de 22-26% (15-16), e a nevirapina em torno de 31% (17-18) quando associado a rifampicina.

A significância clínica desta redução às exposições ao uso concorrente de RMP e ITRNN não é clara.

Entretanto, há controversia sobre dose apropriada desses agentes durante o uso concomitante a rifampicina (RMP), especialmente com efavirenz (EFV). Enquanto alguns cientistas sugerem que a dose do efavirenz deva ser aumentada de 600 para 800mg diariamente quando co-administrados, outros tem encontrado 600mg dose adequada, principalmente em indivíduos de baixo peso (<50kg) (21-22). Maiores doses tem maior custo e potencializa os efeitos colaterais. Se mulheres com tuberculose estiverem grávidas ou com risco de engravidar ou intolerantes ao efavirenz, recomenda-se: que o efavirenz seja substituído por um I.P com ritonavir (boosted) ou em última instância pela nevirapina.⁽²³⁾ ou abacavir.

Pequenos estudos, não tem sido associado a pobre resposta clínicas ou virológica devido a redução da concentração sanguínea da nevirapina (NVP) durante o uso concomitante da rifampicina (RMP) (17,18,22)., por isso o

CDC preconiza sua utilização associada a RMP em países em desenvolvimento.com poucas opções terapêuticas de associação ARV/RMP.

O uso de três inibidores da transcriptase reversa é considerado um regime alternativo em pacientes que requerem tratamento para tuberculose. Regimes com três inibidores da transcripta-

se reversa nucleosídeos (AZT+3TC+ABC or AZT+3TC+TDF) podem ser usados com a rifampicina por baixa interação com a rifampicina. Entretanto esses regimes tem melhor indicação quando os pacientes apresentam alto número de contagem de Cd4, ou quando o risco de toxicidade pela nevirapina ou efavirenz pode estar aumentado. Mulheres grávidas podem usar com segurança AZT/3TC/ABC quando apresentarem a co-infecção, pois há pouca interação com a rifampicina. No entanto, há limitantes dados em relação a potência antiviral desses esquemas antiretrovirais, em pacientes com tuberculose, além das reações de hipersensibilidade que podem se apresentar (WHO/2006).

Rifampicina e os Inibidores de Protease

A interação entre as rifampicinas e os inibidores de protease é variável e depende do agente individual. A rifampicina reduz o AUC do IP avaliável entre 35 a 92% e a redução da rifabutina está ao redor de 15-45%.

Dados farmacocinéticos suportam o uso concomitante da RMP e Saquinavir ou Lopinavir/ ritonavir (Kaletra), aditivado com 400mg ou 300mg de ritonavir, sendo contra indicado o uso com os outros inibidores de protease. (23,24), (20,).

A interação farmacocinética entre rifabutina e IP é mais fácil de manejar do que com a rifampicina. A rifabutina é menos potente indutor da isoenzima CYP3A4 ,entretanto, a rifabutina e os inibidores de protease são caros e frequentemente não disponível em países em desenvolvimento, nas áreas mais afetada pela co- infecção Tb- HIV.

Secundariamente, a aderência a ambos os tratamentos Tb e HIV é crítica e o nível das drogas depende das doses baseadas nos ajustes farmacocinéticos.

A maioria dos IPs são inibidores da isoenzima CYP3A4 reduzindo significativamente o clearance da rifabutina quando co – administrado.

A interação entre isoniazida (INH) e agentes antiretrovirais metabolizados através do CYP3A4 pode ser clinicamente importante, mas não há estudos adequados que comprovem esse achado..

In Vitro, os estudos tem demonstrado concentração relevante de isoniazida, inibida reversivelmente pela atividade de CYP3A4 e CYP2C19 nos microsomas humanos hepáticos.

Co- administração da isoniazida com IP e ITRNN pode resultar em interação de drogas significante, especialmente quando INH é dado sozinho para tratar infecção Tuberculosa latente em paciente co – infectados HIV.

É importante o uso da Rifampicina em regimes de tratamento em pessoas com a co- infecção TB/HIV, pois estão associados a melhores respostas ao tratamento, melhora na sobrevida e redução na taxa de recurrencia de Tb em pacientes infectados.

Entretanto, terapia anti -tuberculosa sem rifampicina, pode ser usado em casos de resistência a rifampicina ou em casos de efeitos colaterais grave à essa droga.

Regimes de tratamento com drogas ARV consiste em 2 ITRN combinado com IP ou ITRNN, pode ser utilizado em regimes que contenham a rifampicina.

Quando a rifampicina está sendo usada na indução terapêutica da tuberculose e necessitar substitui-la por regime sem rifampicina seguidos por TARV que contenha IP,deve-se dissipar o efeito indutor da rifampicina sobre o CyP3A4, descontinuando a rifampicina pelo menos 2 semanas antes da introdução do regime que contenha inibidor de protease evitando assim concentrações subterapêuticas do IP quando iniciado

Qual o melhor regime TARV com Tuberculose

Para indivíduos com Aids que estão recebendo efetiva terapia ARV no momento do diagnóstico da tuberculose, o ARV pode ser continuado e terapia anti tuberculoso iniciada.

Para aqueles que não estão recebendo ARV no período do diagnóstico da tuberculose, a seleção de um regime apropriado dependerá de outros fatores, e da presença ou ausência de RMP no regime anti- tuberculose.

Regimes baseados em não nucleosídeos como efavirenz ou nevirapina podem ser administrados associados as rifampicinas.

Experiência clínica com estes regimes em pacientes com tuberculose é limitado e a corrente orientação é baseado em pequenos estudos.

A dose de nevirapina (200mg 2x/d) pode ser usado em regimes que contenha rifampicina, em países em desenvolvimento (WHO2006)(17,20).

Alguns estudos demonstraram que a nevirapina e RMP podem induzir a isoenzima P450 no fígado, reduzindo o nível plasmático da nevirapina em 36-42%.

Um estudo na Tailândia, demonstrou que a concentração do nível plasmático da nevirapina reduziu em 17,7% com o uso concomitante da rifampicina.

Doses apropriadas do efavirenz é controverso, 600mg ou 800mg/dia tem sido usado com excelentes resultados. A eficácia com a dose de 800mg de EFV é limitado, motivo pelo qual as organizações internacionais (WHO) admitiram manter a mesma dose de 600mg/dia. Além disso, dose de 800mg de EFV mostrou aumento da severidade e a freqüência dos efeitos colaterais, particularmente no SNC.

A co-administração de IP com RMP é contraindicado, exceto em regimes contendo saquinavir ou lopinavir/r em combinação com ritonavir. Saquinavir/ritonavir 400/400mg duas vezes ao dia e Lopinavir/ritonavir 400/100mg com “boosted” de 300mg de ritonavir duas vez ao dia, pode ser utilizado com a rifampicina no tratamento da tuberculose. (WHO2006)

A toxicidade dessas combinações não foram bem estudadas e as correntes orientações devem ser usados com cautela.

Aumento na freqüência da intolerância gastro-intestinal e hepato toxicidade em regimes de IP contendo ritonavir mais de 300mg duas vezes ao dia, pode ocorrer devendo-se ser prescrita com rigorosa monitorização hepática .

Recentemente, um pequeno estudo de 28 indivíduos sadios utilizando saquinavir/ ritonavir dose de 1000/100mg duas vezes ao dia com rifampicina 600mg uma vez ao dia, demonstrou que 11 desses indivíduos apresentaram alteração enzimática nos testes de função hepática, sendo que todos eles retornaram ao normal, após suspensão das drogas, motivo pelo qual o fabricante não estimula mais a utilização destas doses em associação com a rifampicina.

Há estudos iniciais de ajuste de doses com Indinavir + Efavirenz e Rifampicina, porém são pequenas descrições de casos na Tailândia, para a utilização destas drogas sem causar danos renais.⁽⁵⁾

A utilização de rifabutina com nelfinavir e indinavir requer aumento de 750mg e 800mg 3x / dia, respectivamente 100mg três vezes ao dia para compensar o efeito da rifabutina no metabolismo.

A dose da rifabutina precisa ser reduzida de 300mg /dia para 150mg/dia ou 300mg três vezes por semana, quando co – administrado com Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir e 150mg em dias alternados ou 3 vezes por semana quando co – administrado com Atazanavir, Lopinavir/ r ou IP com “ boosted”.

A rifabutina associada ao efavirenz, necessita de aumento da dose de 300mg/dia para 450-600mg/ dia ou 600mg 3 vezes na semana.

A rifampicina reduz o AUC da Zidovudina (AZT) em 47% quando co – administrado, sua ação é sobre o AZT trifosfato intracelular, na forma ativa da droga mas a redução da exposição plasmática do AZT não afeta a atividade e não requer ajuste de dose do AZT.

Tripla associação com ITRN + ITRNN são atrativos para combinações correntes em regimes com RMP, porém recentes publicações sugerem que combinações com IP associado são mais potentes, por ter apresentado melhores respostas virológicas (27,28).

Porém, pelos efeitos colaterais e pela importância do tratamento específico da tuberculose deve-se valorizar esquemas terapêuticos que tenham boa aderência e que priorizem o uso da RMP como tratamento da tuberculose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01- Manosuthi W, Sung Kanuparke- Plasma Nevirapine Levels and 24- Week efficacy in HIV-Infected Patients Receiving Nevirapine- Based Highly Active Antiretroviral Therapy with or Without Rifampicin. *Clinical Infectious Disease* 2006, 43: 253-5.
- 02- Ribera E, Pou L, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV- infected patients with tuberculosis. *J. Acquir . Immune Defic Syndr.* 2001; 28: 450- 3
- 03-Ramactandian G, Hermanth K et al. Increasing Nevirapine dose on overcome reduced bioavailability due to rifampicin co- administration – 3 rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. RJ / Br.
- 04- Brennan – Benson P, Lyus R, et al - Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in the treatment of HIV and tuberculosis: one size does not fit all. *Aids* 2005; 19; 1541-46.
- 05- Boyd M, Burger D. et al.- Maintenance of successful ritonavir-boosted indinavir and efavirenz therapy in an HIV-infected patient with tuberculosis. *AIDS* 2006;20:1083/85
- 06-World Health Organization Fact Sheet 104: Tuberculosis .Geneva WHO 2005 and Antiretroviral Therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource limited setting:towards limited access. WHO-draft 2006
- 07-Grant A.D ; Charalambous S, Fielding K.L, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *Jama* 2005; 293:2719-2725.
- 08-Centers for Disease Control and Prevention. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection – United States, 2003. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2003; 52:735-739
- 09-Mc Elroy PD; Ljaz K, Lambert LA et al. National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin. Infect. Dis.* 2005;41:1125-1133.
- 10- Jasmer RM, Daley CL. Rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infections. Is it safe? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:809-812.
- 11- Lobato MN, Reves RR, Jasmer RM et al. Adverse events and treatment completion for latent tuberculosis in jail inmates and homeless persons. *Chest* 2005;127:1296-1303.
- 12- Tortajada C, Martinez-Lacasa J, Sanchez F et. Al. Is the combination of pyrazinamide plus rifampin safe for treating latent tuberculosis infections in persons not infected by the human immunodeficiency virus? *Int J Tuber Lung Dis* 2005;9:276-281.
- 13- Gordin FM, Cohn DI, Matts Jp. e al. Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons: is it different than in HIV-uninfected persons? *Clin Infect. Dis* 2004;39:561-565.
- 14- Grant A.D ; Charalambous S, Fielding K.L, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *Jama* 2005; 293:2719-2725.
- 15- Lopéz-Cortés L. F, Ruis- Valderas R, Viciano P e col. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampin in HIV infected with tuberculosis. *Clin. Pharmacokinet* 2002; 41:681-690.
- 16- Benedek I.H, Joshi A, Fiske W. D et al. Pharmacokinetic interaction between and rifampin in healthy volunteers { 42280 abstract} Geneva, Switzerland 12h World AIDS Conference, June 28 – July 3, 1998
- 17- Ribera E, Pou L, Lopez R. M, e al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS* 2001; 28:450-453.
- 18- Oliva J, Moreno S, Sanz J et al. Co-administration of rifampicin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS* 2003; 17:637-638.
- 19- Manosuthi, Weerawat; Kierti Buranakul et al. Efavirenz 600mg/day versus efavirenz 800mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin 48 weeks result. *AIDS* 2006;20(1): 131-132.
- 20- CDC – Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or non nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Atlanta. CDC. 2004
- 21- Pedral – Samapio D, Alves C D, Netto E, et al. Efficacy of efavirenz 600mg dose in the ARV therapy regimen for HIV patients receiving in the treatment tuberculosis. Boston, MA. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 2003 [abstract 784] .
- 22-Larun S,P,Shatockj, Acheampong J.W, et col. Sustained plasma TNF- α and HIV1, load despite resolution of other parameters of immune activation during treatment of tuberculosis in Africans. *AIDS* 1999; 2231-2237.
- 23-Fujiwara P.I.,Clevenbergh,Dlodlo. Management of adults living with HIV/aids in low-income, high-burden settings,with special reference to persons with tuberculosis. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2005; 9(9):946-958
- 24-A. Kwara, T.P,Flanigan, E. J. Carter . Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis :current status. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2005;9(3):248-257
- 25-Nahid Payam ,Daley L.C. Prevention of tuberculosis in Hiv-infected patients *Current Opinion in Infectious Diseases* 2006;19:189-193
- 26-Martin D J, Sim J G –Cd4 lymphocyte count in African patients co-infected with HIV and tuberculosis . *J. Acquired Imune Def Synd.Hum Retroviro* 1995;8:386-391
- 27-Gulick R , Ribaldo H.-Triple –nucleoside regimens versus efavirenz – containing regimens for the initial treatment of HIV infection.. *N Engl J Med* 2004; 350:1850 -1861
- 28-Van Leeuwen R, Kathama C. A randomized trial to study first line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV –infected patients. *AIDS* 2003;17,987-999

FUGA PARA UM POSSÍVEL CONVÍVIO: O MIMETISMO VIRAL

ESCAPE FOR A BETTER RELATIONSHIP: VIRAL MIMETISM

Juliana Galinskas¹ e Luiz Mário Janini^{1,2}

1- Laboratório de Retrovirologia, Departamento de Infectologia,
Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina

2- Disciplina de Microbiologia, Departamento de Micro Imuno Parasitologia
Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina

RESUMO

Os vírus dependem dos processos metabólicos da célula para sua própria propagação. Esta necessidade de convívio íntimo com os seus hospedeiros resultou no desenvolvimento de diversas estratégias virais de escape das defesas do hospedeiro. Entre estas estratégias destaca-se o mimetismo molecular em que os vírus codificam análogos virais de proteínas celulares. Estes análogos podem ser proteínas integrantes da resposta imune do hospedeiro. Uma melhor compreensão destes análogos virais pode funcionar como ponto de partida para a elaboração de intervenções terapêuticas.

Palavras-chave: Vírus, Mimetismo molecular, Resposta imune, Escape viral

ABSTRACT

Viruses rely on the host cellular metabolism to propagate. Due to the close relationship between viruses and hosts, viruses had to develop different ways and strategies to avoid host defense mechanisms. Molecular mimetism is a strategy in which virus produce proteins that function and resemble their cellular counterparts. These proteins are frequently involved in host defense processes. A better understanding on how and why viruses mimic certain cellular factors may lead to new therapeutic interventions.

Keywords: Viruses, Molecular mimetism, Immune response, Viral escape

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios e necessitam amplamente dos recursos oferecidos pelas células para se propagarem. Este relacionamento íntimo fez com que os vírus desenvolvessem inúmeras estratégias de convívio e escape das defesas do hospedeiro. Entre estas estratégias nota-se a presença de um processo denominado pirataria molecular onde os vírus codificam sua própria versão viral de proteínas celulares. A pirataria molecular favorece o escape viral às pressões imunes do hospedeiro.

Durante o processo de pirataria viral, os vírus freqüentemente integram partes do genoma do hospedeiro em seu próprio genoma ou criam seus próprios genes que são similares àqueles do hospedeiro⁽⁴⁹⁻⁵²⁾. Alguns produtos destes genes permitem a propagação de uma infecção viral e replicação de partículas virais. Alguns genes estão relacionados com a regulação do crescimento celular, proliferação e divisão, outros representam proto-oncogenes que, quando inseridos em áreas incorretas dentro do DNA do hospedeiro pela integração viral, resultam na criação de oncogenes que podem induzir a formação de tumor⁽⁹⁾.

A relação entre a persistência do vírus e a doença para o hospedeiro pode ser distinto baseado no “budget” genético, isto é, a capacidade genética para que um vírus evolua as estratégias imunes de fuga a fim de conduzir um relacionamento de

longo prazo com o hospedeiro, não resultando em sintomas crônicos induzidos pelo vírus ou doenças fatais⁽²⁾.

As infecções persistentes virais constituem um exemplo de fuga e conseqüente convívio bem sucedido. Por sua vez, uma infecção persistente pode transformar-se em um relacionamento latente com o hospedeiro (uma infecção latente é também persistente, mas a atividade da infecção não é suficiente para induzir uma resposta imune ou uma doença aparente). As infecções latentes talvez sejam o exemplo máximo de uma estratégia de convívio bem sucedida⁽¹⁾.

Em resposta às pressões seletivas, os vírus reagem de forma diferente de acordo com o tipo de ácido nucléico que forma o seu genoma. A maioria dos vírus de genoma RNA utilizam todos os meios disponíveis para diversificar suas estruturas que podem funcionar como determinantes antigênicos da resposta imune. Através da diversificação genética pode ocorrer o escape viral. Neste processo, os genomas virais estão sujeitos a eventos graduais de mutação, como substituição pontual de nucleotídeo, inserções e deleções, geração de domínios protéicos ou genes *de novo*, duplicação de gene seguida por divergência funcional, fusão, perda e translocação do gene, recombinação ou rearranjo entre vírus relacionados e captura de genes celulares ou de outro vírus⁽⁴⁹⁾.

A captura de genes celulares funciona como um mecanismo de adaptação ao hospedeiro e é mais abundante, embora não uma exclusividade dos vírus de genoma DNA, tal como os Poxvírus (com seu ciclo de vida citoplasmático) e os Herpesvírus⁽⁴⁸⁾.

A captura de genes é um processo observado em muitas linhagens virais durante toda sua evolução. Muitos vírus possuem, por exemplo, uma DNA ou RNA polimerase e uma helicase, funções que provavelmente foram requeridas em estágios precoces da evolução viral e supostamente foram capturadas⁽⁴⁸⁾.

Vírus de genomas DNA e RNA

Os vírus com genoma grande de DNA que replicam no núcleo da célula, puderam, durante a sua evolução, levar vantagem baseados no tipo de ácido nucléico do seu genoma e local de replicação para “adquirir” genes do hospedeiro e então mimetizar, bloquear e/ou de outra maneira regular a chave dos processos celulares⁽²⁾.

Os vírus RNA com replicação citoplasmática são incapazes de alcançar diretamente genes do hospedeiro. Portanto tiveram que desenvolver outras estratégias de fuga. As estratégias de fuga de “replicação errônea”, empregadas pelos vírus RNA, acabam por sobrecarregar o sistema imune do hospedeiro por estarem continuamente criando novos determinantes antigênicos virais⁽²⁾.

Genoma DNA

O Herpesvírus simples (HSV) é um exemplo de vírus DNA que provavelmente evoluiu durante um longo período em paralelo com o sistema imune do hospedeiro. As estratégias imunes de fuga documentadas para o α -herpesvírus, como HSV, incluem imitação de glicoproteínas dos receptores Fc de IgG do hospedeiro, inibição da apresentação do peptídeo pelo MHC I e interferência na regulação do complemento do hospedeiro⁽⁴⁾.

Uma diferença entre HSV e Adenovírus é o tamanho comparativamente pequeno do genoma dsDNA do Adenovírus. Isto pode ser decorrente de um relacionamento mais curto com seu hospedeiro, onde não houve tempo suficiente para acumular genes adicionais hospedeiro/vírus como o HSV, ou alternativamente, talvez o seu relacionamento tenha muito mais longo, com tempo suficiente disponível para o Adenovírus rejeitar genes supérfluos. A outra possibilidade é que o Adenovírus seja extremamente eficaz em obter genes benéficos do hospedeiro sem necessitar de um genoma grande⁽²⁾.

Genoma RNA

A evolução dos vírus RNA sofre a influência de três fatores. O primeiro fator é o fato de que os vírus RNA possuem as taxas de mutação mais elevadas na natureza, na ordem de 10⁻³ a 10⁻⁵ por nucleotídeo por ciclo de replicação, o que significa dizer que pode existir a incorporação de um nucleotídeo errado a cada mil ou cem mil bases copiadas. Os outros dois fatores são representados pelos fatos de que os vírus RNA possuem um tempo de geração curto e de que são capazes de constituírem populações virais de tamanho muito grande. Estes três fatores quando combinados, contribuem para que exista um passo evolutivo acelerado em populações de vírus

RNA. Esta contínua geração de diversidade genética permite aos vírus RNA um escape imediato às pressões imune do hospedeiro.

As estratégias do HIV envolvem a produção de variantes de “escape”, a inibição de caminhos interferon-sensíveis e diminuição da expressão de moléculas do complexo de histocompatibilidade humana MHC^(5, 6). A variação genética, como dito anteriormente, permite a fuga aleatória do reconhecimento pelas células T citotóxicas e fuga subsequente da memória imunológica⁽⁶⁾.

Como a transcriptase reversa tem um papel integral na replicação do HIV esta enzima pode não ter evoluído especificamente como um mecanismo de estratégia de fuga. Por outro lado, foi devido à falta de mecanismos de reparo dos erros da transcriptase reversa que esta modalidade de fuga evoluiu, sem que o HIV adquirisse os genes do hospedeiro, permitindo a este mecanismo replicativo uma vantagem imune de fuga⁽²⁾.

A indução da ativação da resposta do interferon é uma ameaça à sobrevivência e replicação do HIV. A resposta interferon envolve mecanismos como, por exemplo, a ativação de uma endoribonuclease latente que degrada o RNA viral⁽²⁾. A aquisição de genes do hospedeiro não é uma explicação apropriada para a evolução desta estratégia, pois não faz sentido que a célula carregue uma seqüência de RNA que se ligue competitivamente à suas próprias proteínas quinases, consequentemente bloqueando a ativação de caminhos antivirais cruciais como a resposta interferon. Esta observação sugere que esta tática de fuga imune não foi adquirida do hospedeiro⁽²⁾.

A manipulação direta da imunidade do hospedeiro pelo HIV parece depender em grande parte das proteínas produzidas pelos genes nef e vpu do HIV-1. Estas proteínas são capazes de reduzir os níveis da apresentação de MHC I por mecanismos independentes. No entanto, as funções destas proteínas derivam de um processo evolutivo de curto prazo e consequentemente não são indicativos de um ajuste co-evolucionário direto com o hospedeiro⁽⁹⁾. Além disso, a presença destas proteínas depende das taxas notavelmente elevadas de replicação e mutação, assim sua eficácia como estratégia direta de fuga não é consistente^(5, 7, 8).

Estratégias de Escape Imune Decorrente de Mimetismo Molecular

A constante batalha entre patógenos e seus hospedeiros durante milhões de anos de co-evolução modulou a evolução do sistema imune. É provável que patógenos, como os vírus, influenciaram a evolução de caminhos imunológicos específicos, e que a pirataria molecular viral promoveu a diversidade interespecies de moléculas de defesa dos diversos hospedeiros⁽⁹⁾.

Um dos critérios para uma infecção viral bem sucedida é permanecer durante tempo necessário na célula do hospedeiro para que haja a replicação do ácido nucléico viral, o empacotamento e a produção de nova progênie de vírus infectivos. A primeira barreira a superar é a resposta inata do hospedeiro⁽¹⁰⁾.

A seguir, a infecção viral estimula a produção de citocinas e quimiocinas que tem como papel crucial, induzir a migração de células imunes para as áreas de infecção, regular a resposta imune e ativar a defesa antiviral. Paradoxalmente, as citocinas e quimiocinas também capacitam células para a replicação viral^(11, 12).

Alguns vírus com genoma DNA, como os Poxvírus e Herpesvírus, codificam proteínas que mimetizam citocinas ou receptores de citocinas para modular as atividades das citocinas durante a infecção (13, 14).

Os homólogos de citocinas e de seus receptores possuem diversas funções. Os homólogos podem representar estratégias de fuga imune inativando citocinas inflamatórias ou redirecionando a resposta imune. Alternativamente, aqueles vírus que infectam leucócitos podem utilizar o caminho das interleucinas para induzir a proliferação celular ou migração de células para facilitar a infecção, ou controlar a homeostasia celular para iniciar a replicação viral (15).

Homólogos de citocinas

O Epstein-Barr vírus (EBV) codifica o BCRF1, que possui 81% de homologia com a IL-10 humana. Este homólogo é expresso na fase tardia da infecção lítica, e estimula a proliferação de células B, sendo importante na infecção primária do EBV, bloqueando a ativação de células T (16, 53).

Há outro exemplo de um γ -herpesvírus codificador de uma citocina homóloga que inicia a proliferação de células infectadas pelo vírus: o HHV8 (54). Este codifica um homólogo da IL-6, com 25% de homologia, sendo importante para a proliferação e diferenciação de células B (17).

Fatores reguladores do gene de citocina homólogos

Os fatores reguladores da família do interferon (IRFs) regulam a expressão de IFN (interferon) por estimulação (IRF-1) ou bloqueiam (IRF-2) a trans-ativação do gene de transcrição do IFN. O HHV8 codifica um gene (vIRF) na região K9 do genoma viral, que demonstra homologia com o IRF do hospedeiro (18). O vIRF liga-se ao elemento consenso, mas não ativa a transcrição, inibindo a produção de IFN (19).

Homólogos de quimiocinas

As quimiocinas virais (vCK) podem agir como agonistas ou antagonistas, e podem facilitar a disseminação e crescimento do vírus, assim como sua fuga do sistema imune (15).

O vírus molluscum contagiosum (MCV) produz uma quimiocina antagonista (MC148) que pode inibir a atividade de diversas quimiocinas (dos grupos CC e CXC) (20, 21). O MC148 é um antagonista altamente seletivo que se liga ao CCR8 (receptor de quimiocina) expresso pelo Th2, diminuindo a regulação da imunidade mediada pelo Th2 (22).

O HHV6 (U83) e o HIV (tat) produzem quimiocinas agonistas as quais induzem a migração de monócitos que podem favorecer o estabelecimento da latência viral e replicação do vírus, respectivamente (21, 23). Similarmente, o Citomegalovírus humano (HCMV) produz uma quimiocina agonista (vCX1) que induz a quimiotaxia de neutrófilos ao se ligar no CXCR2 (24).

Homólogos de receptores de quimiocinas

Devido a expressão destas proteínas serem confinadas à células infectadas, elas parecem influenciar no estado fisiológico da célula ou na habilidade das células infectadas em responder aos sinais quimiotáticos (15).

O KSHV (Herpesvírus relacionado ao Sarcoma de Kaposi), através da ORF74, ativa e induz proliferação celular, contribuindo para a replicação do vírus (25) e a patogênese através

da ativação do NFkB e da indução da expressão de fatores pró-inflamatórios e pró-angiogênicos (26).

O HCMV codifica uma quimiocina (US28) que pode modificar o local de ação da quimiocina de células infectadas pelo seqüestro de quimiocinas (CC), esgotando-as no meio (27).

Genes que codificam quimiocinas virais já foram identificados em diversos genomas de Poxvírus, mas não há muita evidência que alguma dessas proteínas se liguem à quimiocinas ou induzam o caminho de sinalização de receptores de quimiocina (15).

Homólogos de proteínas quimiocina-ligantes secretadas

As proteínas quimiocina-ligantes virais são responsáveis por neutralizar as quimiocinas em solução e não possuem seqüência similar entre elas ou entre os receptores de quimiocina do hospedeiro (15).

Uma proteína quimiocina-ligante (CKBP1) foi identificada como um INF- γ R viral solúvel (vINF- γ R) no myxomavírus (28), mas descobriu-se mais tarde que se liga à quimiocinas com baixa afinidade, através da interação com o domínio ligante do GAG (glicosaminoglicano) da quimiocina CXCL8 (IL-8) e possivelmente outras quimiocinas (29). Tem sido proposto que a vCKBP1 previne a correta localização de quimiocinas *in vivo* pelo bloqueio de suas interações com o GAG. Curiosamente, o vINF- γ R que é codificado pelo vírus Vaccinia e relatado nos Poxvírus não interagem com quimiocinas (30).

Homólogos reguladores da apoptose

A apoptose é um dos principais mecanismos imunes para eliminar o vírus. Ela é geralmente disparada por receptores como o CD95, granzimas e radiação (31).

A viabilidade das células depende de um constante equilíbrio entre sinais pró e anti-apoptóticos. Todos os homólogos de proteínas relacionadas à apoptose celular identificados inibem a apoptose induzida pela infecção viral e subsequente ataque pelo sistema imune. Dentro dos γ -herpesvírus, tanto a apoptose via mitocôndria quanto apoptose via receptores de morte celular podem ser bloqueados por homólogos virais de genes celulares (Bcl-2, FLIP) (32).

A Bcl-2 é uma proteína anti-apoptótica responsável pela inibição da apoptose via mitocôndria. O homólogo da Bcl-2 viral é característico dos γ -herpesvírus. O BHRF1 do EBV e o produto da ORF16 do HHV8 demonstram homologia com a Bcl-2 humana. Ambos homólogos virais podem bloquear a apoptose induzida via mitocôndria (33, 34).

A apoptose pode ser induzida por sinalização via receptor de morte celular, que é caracterizado por domínios intracelulares chamados domínios efetores de morte (DEM), os quais interagem no interior da célula com outras moléculas de DEM como o FLICE que leva à formação de um complexo sinalizador indutor de morte celular. O HHV8 codifica na ORF K13 um homólogo de proteína relacionada à apoptose que inibe o FLICE, sendo chamado então de proteína inibidora do FLICE (PIFL) (35).

Homólogos do MHC

O exemplo mais bem caracterizado é o HCMV o qual produz um homólogo (UL 28) ao MHC I que possui 3 domínios extracelulares, pode se complexar à β -2 microglobulina (36), apresentar peptídeos (37) e inibir o ataque mediado por células NK (38, 39).

Há uma hipótese de que as moléculas do MHC I são responsáveis pela sinalização negativa de células NK, prevenindo o ataque citotóxico (40).

Proteínas homólogas reguladoras do complemento

O sistema complemento é um componente da resposta imune inata à infecção, e diversas proteínas “herpesvirais” demonstraram homologia com proteínas envolvidas na via do complemento. O Herpesvírus simples 1 (HSV1) produz uma glicoproteína (gC-1) que pode se ligar ao componente C3b do sistema complemento e moderar o ataque por este (41).

O HHV8 codifica um gene na ORF4 que possui homologia com a PCC (proteína de controle do complemento) (42). O HVS também codifica um homólogo de PCC que protege as células infectadas do ataque mediado via complemento (43, 44).

A inevitável ativação do complemento, pela via clássica ou pela via alternativa, forma a primeira linha de defesa e pode causar a liberação de potentes fatores quimiotáticos do complemento C3a, C4a e C5a. A proteína de controle do complemento viral (vPCC) pode se ligar aos componentes C3b

e C4b, ocorrendo o bloqueio da formação do complexo C3, que é uma etapa inicial crucial depois da ativação (45, 46).

Homólogos de receptores Fc

Algumas células do sistema imune expressam receptores Fc, moléculas que agem como receptores da porção Fc de anticorpos e ligam-nos na superfície celular. O HSV1 produz o receptor gE o qual possui baixa afinidade para IgG. O domínio Fc da IgG anti-HSV que está em contato com o antígeno viral é ligado ao receptor Fc viral, prevenindo a fixação do complemento e subsequente lise da célula infectada (47).

O poder de adaptação dos vírus ao hospedeiro é um dos exemplos mais claros dos processos co-evolutivos que existem na natureza. O seqüestro de genes celulares ou a geração *de novo* de genes que codificam funções do hospedeiro é uma das estratégias empregadas pelos vírus neste processo de co-evolução. O estudo do mimetismo viral além de sugerir possíveis origens dos próprios vírus, nos indica claramente a funções celulares das quais os vírus não podem prescindir para obterem sucesso em suas investidas de infecção. Este estudo poderá em futuro breve direcionar novas medidas de combate viral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lidbury, B.A., Was exposure to directly antiviral cytokines during primary infection an important selective pressure in the evolution of unique immune evasion strategies by viruses? *Immunol Cell Biol*, 1994. **72**(4): p. 347-50.
- Chaston, T.B. and B.A. Lidbury, Genetic 'budget' of viruses and the cost to the infected host: a theory on the relationship between the genetic capacity of viruses, immune evasion, persistence and disease. *Immunol Cell Biol*, 2001. **79**(1): p. 62-6.
- Flaitz, C.M. and M.J. Hicks, Molecular piracy: the viral link to carcinogenesis. *Oral Oncol*, 1998. **34**(6): p. 448-53.
- Davis-Poynter, N.J. and H.E. Farrell, Masters of deception: a review of herpesvirus immune evasion strategies. *Immunol Cell Biol*, 1996. **74**(6): p. 513-22.
- Farrell, H.E. and N.J. Davis-Poynter, From sabotage to camouflage: viral evasion of cytotoxic T lymphocyte and natural killer cell-mediated immunity. *Semin Cell Dev Biol*, 1998. **9**(3): p. 369-78.
- Wilson, C.C., et al., Frequent detection of escape from cytotoxic T lymphocyte recognition in perinatal human immunodeficiency virus (HIV) type 1 transmission: the ariel project for the prevention of transmission of HIV from mother to infant. *J Virol*, 1999. **73**(5): p. 3975-85.
- Borrow, P. and G.M. Shaw, Cytotoxic T-lymphocyte escape viral variants: how important are they in viral evasion of immune clearance in vivo? *Immunol Rev*, 1998. **164**: p. 37-51.
- Sandstrom, P.A., et al., Antioxidant defenses influence HIV-1 replication and associated cytopathic effects. *Free Radic Biol Med*, 1998. **24**(9): p. 1485-91.
- Murphy, P.M., Molecular mimicry and the generation of host defense protein diversity. *Cell*, 1993. **72**(6): p. 823-6.
- Haig, D.M., Subversion and piracy: DNA viruses and immune evasion. *Res Vet Sci*, 2001. **70**(3): p. 205-19.
- Biron, C.A., Interferons alpha and beta as immune regulators--a new look. *Immunity*, 2001. **14**(6): p. 661-4.
- Guidotti, L.G. and F.V. Chisari, Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology*, 2000. **273**(2): p. 221-7.
- McFadden, G. and P.M. Murphy, Host-related immunomodulators encoded by poxviruses and herpesviruses. *Curr Opin Microbiol*, 2000. **3**(4): p. 371-8.
- Tortorella, D., et al., Viral subversion of the immune system. *Annu Rev Immunol*, 2000. **18**: p. 861-926.
- Alcami, A., Viral mimicry of cytokines, chemokines and their receptors. *Nat Rev Immunol*, 2003. **3**(1): p. 36-50.
- Moore, K.W., et al., Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science*, 1990. **248**(4960): p. 1230-4.
- Neipel, F., et al., Human herpesvirus 8 encodes a homolog of interleukin-6. *J Virol*, 1997. **71**(1): p. 839-42.
- Harada, H., et al., Structure and regulation of the human interferon regulatory factor 1 (IRF-1) and IRF-2 genes: implications for a gene network in the interferon system. *Mol Cell Biol*, 1994. **14**(2): p. 1500-9.
- Zimring, J.C., S. Goodbourn, and M.K. Offermann, Human herpesvirus 8 encodes an interferon regulatory factor (IRF) homolog that represses IRF-1-mediated transcription. *J Virol*, 1998. **72**(1): p. 701-7.
- Damon, I., P.M. Murphy, and B. Moss, Broad spectrum chemokine antagonistic activity of a human poxvirus chemokine homolog. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(11): p. 6403-7.
- Krathwohl, M.D., et al., Functional characterization of the C--C chemokine-like molecules encoded by molluscum contagiosum virus types 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. **94**(18): p. 9875-80.
- Luttichau, H.R., et al., A highly selective CC chemokine receptor (CCR)8 antagonist encoded by the poxvirus molluscum contagiosum. *J Exp Med*, 2000. **191**(1): p. 171-80.
- Albini, A., et al., HIV-1 Tat protein mimicry of chemokines. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(22): p. 13153-8.
- Penfold, M.E., et al., Cytomegalovirus encodes a potent alpha chemokine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. **96**(17): p. 9839-44.
- Arvanitakis, L., et al., Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G-protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature*, 1997. **385**(6614): p. 347-50.
- Pati, S., et al., Activation of NF-kappaB by the human herpesvirus 8 chemokine receptor ORF74: evidence for a paracrine model of Kaposi's sarcoma pathogenesis. *J Virol*, 2001. **75**(18): p. 8660-73.
- Bodaghi, B., et al., Chemokine sequestration by viral chemoreceptors as a novel viral escape strategy: withdrawal of chemokines from the environment of cytomegalovirus-infected cells. *J Exp Med*, 1998. **188**(5): p. 855-66.
- Upton, C., K. Mossman, and G. McFadden, Encoding of a homolog of the IFN-gamma receptor by myxoma virus. *Science*, 1992. **258**(5086): p. 1369-72.
- Lalani, A.S., et al., The purified myxoma virus gamma interferon receptor homolog M-T7 interacts with the heparin-binding domains of chemokines. *J Virol*, 1997. **71**(6): p. 4356-63.
- Alcami, A., et al., Blockade of chemokine activity by a soluble chemokine binding protein from vaccinia virus. *J Immunol*, 1998. **160**(2): p. 624-33.
- Schulze-Osthoff, K., et al., Apoptosis signaling by death receptors. *Eur J Biochem*, 1998. **254**(3): p. 439-59.
- Raftery, M., A. Muller, and G. Schonrich, Herpesvirus homologues of cellular genes. *Virus Genes*, 2000. **21**(1-2): p. 65-75.
- Henderson, S., et al., Epstein-Barr virus-coded BHRF1 protein, a viral homologue of Bcl-2, protects human B cells from programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. **90**(18): p. 8479-83.
- Tarodi, B., T. Subramanian, and G. Chinnadurai, Epstein-Barr virus BHRF1 protein protects against cell death induced by DNA-damaging agents and

- heterologous viral infection*. Virology, 1994. **201**(2): p. 404-7.
35. Thome, M., et al., *Viral FLICE-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors*. Nature, 1997. **386**(6624): p. 517-21.
 36. Browne, H., et al., *A complex between the MHC class I homologue encoded by human cytomegalovirus and beta 2 microglobulin*. Nature, 1990. **347**(6295): p. 770-2.
 37. Fahnestock, M.L., et al., *The MHC class I homolog encoded by human cytomegalovirus binds endogenous peptides*. Immunity, 1995. **3**(5): p. 583-90.
 38. Farrell, H.E., et al., *Inhibition of natural killer cells by a cytomegalovirus MHC class I homologue in vivo*. Nature, 1997. **386**(6624): p. 510-4.
 39. Reyburn, H.T., et al., *The class I MHC homologue of human cytomegalovirus inhibits attack by natural killer cells*. Nature, 1997. **386**(6624): p. 514-7.
 40. Ljunggren, H.G. and K. Karre, *Host resistance directed selectively against H-2-deficient lymphoma variants. Analysis of the mechanism*. J Exp Med, 1985. **162**(6): p. 1745-59.
 41. Hung, S.L., et al., *Structural basis of C3b binding by glycoprotein C of herpes simplex virus*. J Virol, 1992. **66**(7): p. 4013-27.
 42. Russo, J.J., et al., *Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8)*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(25): p. 14862-7.
 43. Albrecht, J.C. and B. Fleckenstein, *New member of the multigene family of complement control proteins in herpesvirus saimiri*. J Virol, 1992. **66**(6): p. 3937-40.
 44. Fodor, W.L., et al., *The complement control protein homolog of herpesvirus saimiri regulates serum complement by inhibiting C3 convertase activity*. J Virol, 1995. **69**(6): p. 3889-92.
 45. McKenzie, R., et al., *Regulation of complement activity by vaccinia virus complement-control protein*. J Infect Dis, 1992. **166**(6): p. 1245-50.
 46. Sahu, A., et al., *Interaction of vaccinia virus complement control protein with human complement proteins: factor I-mediated degradation of C3b to iC3b1 inactivates the alternative complement pathway*. J Immunol, 1998. **160**(11): p. 5596-604.
 47. Johnson, D.C. and V. Feenstra, *Identification of a novel herpes simplex virus type 1-induced glycoprotein which complexes with gE and binds immunoglobulin*. J Virol, 1987. **61**(7): p. 2208-16.
 48. Davison, A. (1999). What sequence homology tells us about the functions and origins of viral genes. *Microbiology Today* **26**, 160-161.
 49. Poeschla EM, Wong-Staal F. Etiology of Cancer: viruses. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott-RavenPublishers, 1997, pp. 153±84.
 50. Nevins JR, Vogt PK. Cell transformation by viruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al., editors. Fields virology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. pp. 301±35.
 51. Tyler KL, Fields BN. Pathogenesis of viral infections. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al., editors. Fields virology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. pp. 173±203.
 52. Flaitz CM, Hicks MJ. Role of lymphotropic herpesviruses in malignancies associated with immunosuppressed states. In: MillardHD, MasonDK, editors. Perspectives on 1998 Third World workshop on oral medicine. Univ of Michigan Press (in press).
 53. Swaminathan S. and Kieff E., In Viroceptors, virokines and related immune modulators encoded by DNA viruses (McFadden G., ed.), R. G. Landes Company, Austin 1995, pp. 111±125.
 54. von Schweinitz D., Hadam M.R., Welte K., Mildemberger H., and Pietsch T., Int J Cancer 53, 728±723, 1993.

USO DA ENFUVIRTIDA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM FALHA VIROLÓGICA AOS ANTI-RETROVIRAIS

ENFUVIRTIDE USE IN TREATMENT-EXPERIENCED PATIENTS WITH VIROLOGICAL FAILURE

Simone de Barros Tenore¹, Paulo Roberto Abrão Ferreira²

1- Médica do ambulatório da Disciplina de Infectologia – UNIFESP. Médica de Referência em Genotipagem (MRG) pelo Ministério da saúde/BR

2- Médico do ambulatório da Disciplina de Infectologia – UNIFESP

RESUMO:

A enfuvirtida pertence a uma nova classe de anti-retrovirais, os inibidores de fusão, que se liga à glicoproteína gp41, impedindo a fusão do vírus com a membrana do linfócito CD4. Por não apresentar resistência cruzada com as drogas atualmente em uso, está indicada para o tratamento de pacientes já em uso de anti-retrovirais e apresentando falha virológica. Alguns estudos demonstraram sua eficácia no resgate anti-retroviral quando associado a um esquema contendo inibidor de protease reforçado com ritonavir, e tende a apresentar maior benefício quando associado a mais de uma droga plenamente ativa, em pacientes com carga viral basal inferior a $5 \log_{10}$, CD4 superior a 100 células/mm³ e uso prévio de menor número de antiretrovirais. O principal efeito colateral descrito é a formação de nódulos no local da aplicação, sem outros eventos graves.

Descritores: Tratamento anti-retroviral, Enfuvirtida, Resistência anti-retroviral

ABSTRACT:

Enfuvirtide, a fusion inhibitor, is the first drug of a new class of antiretrovirals. It is a synthetic peptide that binds to gp41, blocking the viral fusion with cellular membrane. This unique extra cellular mechanism of action appears to explain enfuvirtide's preserved activity against viral mutants that are resistant to other classes of antiretroviral therapy, with no cross resistance, and is indicated for patients failing to antiretroviral therapy. Data from clinical trials investigating the efficacy of enfuvirtide in treatment-experienced patients have revealed that the addition of enfuvirtide to an active boosted protease inhibitor regimen improves the rate of virological response. There was a clear trend for a more favorable treatment outcome in patients with lower baseline viral loads ($< 5 \log_{10}$ HIV RNA copies/ml), higher CD4 counts (≥ 100 cells/mm³), a history of treatment with fewer antiretrovirals and more active drugs in the optimized background regimen. Principal adverse events are subcutaneous nodes, with no other serious reactions.

Keywords: Antiretroviral treatment, Enfuvirtide, Antiretroviral resistance

INTRODUÇÃO:

A enfuvirtida representa a primeira droga de uma nova classe de anti-retrovirais (ARV), os inibidores de fusão. É um peptídeo sintético que se liga à glicoproteína 41 (gp 41), impedindo a fusão do vírus com a membrana celular do linfócito CD4.⁽¹⁾ Age de forma competitiva, inibindo a interação entre os domínios HR1 e HR2, necessários para a fusão viral.⁽²⁾ Este mecanismo de ação extracelular pode explicar sua atividade preservada contra cepas virais mutantes, resistentes às outras classes de anti-retrovirais,^(3,4) Até a sua aprovação pelo *Food and Drugs Administrations-FDA*, em 2003, todos os ARV disponíveis para uso clínico estavam categorizados em três classes, com alvo em duas enzimas do ciclo de vida viral: a transcriptase reversa e a protease. O uso destes agentes, em combinação

altamente efetiva, reduziu significativamente a mortalidade relacionada à infecção do HIV.⁽⁵⁾ Com o crescente número de pacientes em tratamento, com experiência em várias combinações de ARV e evoluindo com falha anti-retroviral, o manejo da resistência a múltiplas drogas e toxicidade a longo prazo, tornou-se um desafio para o tratamento destes casos. Para um esquema de resgate ser mais eficaz, é necessário o uso de agentes pertencentes a classes às quais o paciente ainda não foi exposto, dada a grande resistência cruzada entre as três classes de ARVs.⁽⁶⁾

Este fármaco necessita de reconstituição previamente à aplicação subcutânea, além de treinamento e suporte para minimizar potenciais efeitos negativos na qualidade de vida do paciente e adesão ao tratamento. O principal evento adverso é a formação de nódulos subcutâneos, dolorosos no local da aplicação, mas sem outras complicações consideradas graves.

A eficácia e segurança da enfuvirtida foi bem estabelecida nos estudos **TORO 1 e 2** (*T20 versus Optimized background Regimen Only*)⁽⁷⁾, assim como nos estudos de aprovação do tipranavir (**RESIST**)⁽⁸⁾, e darunavir (**POWER**)⁽⁹⁾. Discutiremos as seguir os estudos citados e dados recentes publicados na 14ª Conferência em Retrovírus e Infecções Oportunistas sobre associação de enfuvirtida e raltegravir.

RESULTADOS DOS ESTUDOS TORO 1 E 2:

Os estudos TORO 1 (conduzido nos Estados Unidos, Canadá, México e Brasil) e TORO 2 (Europa e Austrália),⁽⁷⁾ foram avaliações de fase III, abertos, randomizados, que ocorreram de forma paralela, com o objetivo de avaliar a eficácia do uso da enfuvirtida em pacientes com falha ao tratamento ARV. Ambos compararam o uso da enfuvirtida (90 mg subcutânea, duas vezes ao dia) associado a um esquema de base otimizado, (grupo enfuvirtida) com um esquema de base otimizado somente (grupo controle), durante 48 semanas. O esquema de base otimizado foi elaborado após a realização de genotipagem e fenotipagem. Pacientes elegíveis para o estudo deveriam apresentar carga viral (CV) acima de 5.000 cópias/ml, em esquema ARV estável, (ou sem ARV) por mais de 4 semanas, uso prévio e/ou documentação de resistência a pelo menos um inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos (ITRN), um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) e pelo menos dois (TORO 1) ou um (TORO 2) inibidores da protease (IP). A randomização ocorreu de forma 2:1 (grupo enfuvirtida e controle), e foi estratificada de acordo com a CV basal (maior ou menor que 40.000 cópias/ml) e pelo uso ou não de novos ARV aprovados (lopinavir/ritonavir e tenofovir) no esquema de base otimizado. Para cada paciente foi definido um escore de sensibilidade genotípica (GSS) e fenotípica (FSS), baseado no número de drogas definidas como sensíveis na genotipagem e fenotipagem.

Os pacientes incluídos tiveram uma média de uso prévio de 12 ARV (dentre estes quatro IP), por uma média de 7 anos de tratamento ARV. Foram incluídos na análise final de intenção de tratamento 995 pacientes (661 no grupo enfuvirtida e 334 no grupo controle).

Na análise de 24 semanas, 33% dos pacientes do grupo enfuvirtida apresentavam CV<400 cópias/ml versus 15% com grupo controle. Para CV <50 cópias/ml, a proporção foi de 16% e 6% respectivamente. Em 48 semanas 73.7% dos pacientes designados para o grupo enfuvirtida, permaneceram em tratamento, e somente 21.3% do grupo controle. Uma maior porcentagem de pacientes definidos como respondedores em 24 semanas manteve esta resposta em 48 semanas no braço enfuvirtida quando comparados ao braço controle, em cada uma das categorias: queda maior ou igual a 1 log₁₀ do início do tratamento (37.4% versus 17.1%), CV<400 cópias/ml (30.4% versus 12.0%) e CV <50 cópias/ml (18.3% versus 7.8%), significativamente, nas 3 categorias (p<0.0001). O incremento no CD4 foi duas vezes maior no grupo que recebeu enfuvirtida, quando comparado ao grupo controle.

Analisando alguns subgrupos, foi observada uma tendência a maior benefício do tratamento em alguns deles. Pacientes com CV<5.0 log₁₀ e CD4 basal maior que 100 células/mm³ obtiveram maior porcentagem de resposta virológica em ambos os grupos (enfuvirtida e controle).⁽¹⁰⁾ Tratamento prévio de menos de 10 anti-retrovirais também demonstrou maior benefi-

cio, assim como a não exposição prévia ao lopinavir/ritonavir. Quanto maior o número de drogas ativas no esquema otimizado (definidas pelo GSS e FSS), melhor a resposta virológica. Com GSS e FSS de zero, nenhum paciente do grupo controle atingiu CV<400 cópias/ml e <50 cópias/ml e somente 8% com GSS de zero e 14% com FSS de zero atingiram CV<400 cópias/ml no grupo enfuvirtida. Com GSS maior do que dois, 38% e 22% atingiram CV<400 cópias/ml e <50 cópias/ml respectivamente no braço enfuvirtida, comparado a 18% e 12% no braço controle. Para FSS maior dos que 2 os resultados foram 39% e 24% (CV<400 cópias/ml e <50 cópias/ml) e 20% e 14% nos grupos enfuvirtida e controle, respectivamente (Figura 1).

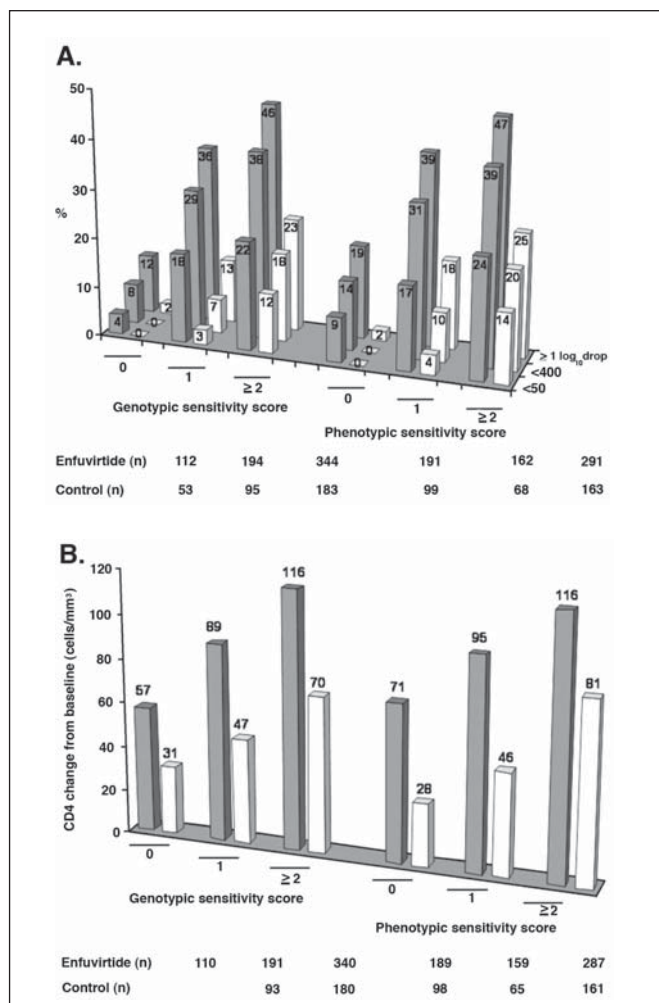


Figura 1: Resposta virológica e imunológica em 48 semanas, baseada no número de drogas ativas no esquema de base otimizado (barras cinzas representam o uso da enfuvirtida). Todas as análises são de intenção de tratamento e apresentam p<0.005.

Estudo publicado por François Raffi *et al.*⁽¹¹⁾ demonstrou que a resposta virológica (queda de um log₁₀ na CV) e imunológica precoce ao uso de enfuvirtida, definida em 12 semanas, é preditiva de resposta ao tratamento a longo prazo. Foram analisados os pacientes dos estudos TORO, na semana 12, e sua evolução nas semanas 24, 48 e 96. Aqueles que atingiram queda maior que 1 log₁₀ em 12 semanas, 59.5% alcançaram CV<400 cópias/ml e 39.2% CV<50 cópias/ml na semana 96, comparados com 2.6% e 1.3% que não obtiveram esta res-

posta precoce. Em relação ao incremento de células CD4, 87.2% dos pacientes com um aumento maior do que 50 células/mm³ em 12 semanas mantiveram ou melhoraram o CD4 até a semana 96, comparado com 56.6% naqueles que não obtiveram este incremento.

Uso da enfuvirtida nos estudos RESIST 1 e 2:

Os estudos RESIST 1 (conduzido nos América do Norte e Austrália) ^(8,12) e 2 (Europa e América Latina) ⁽¹³⁾ foram avaliações paralelas, fase III, abertos, randomizados, comparando a eficácia e segurança do tipranavir associados a baixas doses de ritonavir (TPV/r 500/200mg duas vezes ao dia), associado a um esquema de base otimizado (baseado em teste de resistência genotípica), com um esquema baseado em IP reforçado com ritonavir (selecionado pelo investigador-IP/r). Pacientes incluídos no estudo deveriam apresentar uma CV superior a 1000 cópias/ml, teste de resistência genotípica evidenciando uma ou mais mutações primárias para IP e não mais do que duas mutações das seguintes: 33F, 82A/F/L/T, 84V e 90M, uso prévio por pelo menos 3 meses das 3 classes de ARV, incluindo mais de dois IP.

Nestes estudos aproximadamente 10% dos pacientes em cada braço já haviam utilizado enfuvirtida previamente, 27% dos pacientes do grupo com TPV/r e 22% daqueles do grupo com IP/r comparador receberam enfuvirtida como parte do esquema anti-retroviral durante o estudo.

Na análise de 24 semanas, 41% dos pacientes do grupo TPV/r obtiveram queda maior que 1 log₁₀ versus 19% no grupo com IP/r. Estratificando pelo uso de enfuvirtida, 70% dos pacientes que receberam TPV/r e enfuvirtida apresentaram redução maior que 1 log₁₀ comparado a 37% dos que receberam apenas TPV/r sem o inibidor de fusão (*p*<0.0001). ⁽¹⁴⁾ (Figura 2)

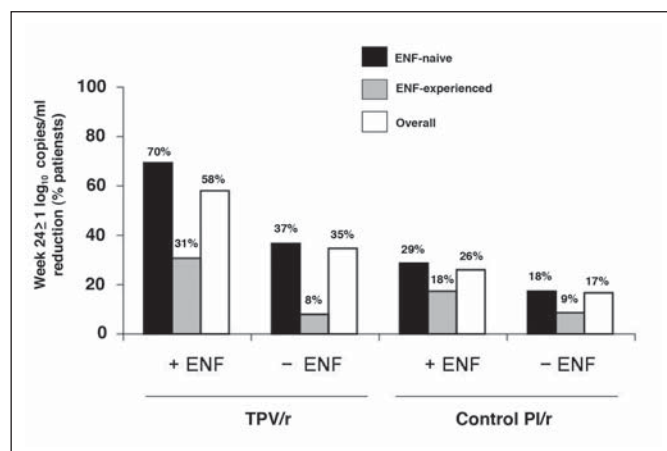


Figura 2. redução maior que 1 log₁₀ em relação ao basal, nos estudos RESIST 1 e 2, estratificado por grupo de tratamento, uso prévio de enfuvirtida (ENF) e uso de enfuvirtida no esquema otimizado de base

Avaliando ainda resposta virológica em 24 semanas, 45% e 30% dos pacientes recebendo ENF e TPV/r atingiram CV<400 cópias/ml e <50 cópias /ml respectivamente, comparado a 30% e 22% do grupo que recebeu apenas TPV/r sem ENF, que alcançaram CV<400 cópias/ml e <50 cópias /ml respectivamente.

Assim como demonstrado no estudo TORO, este trabalho também evidenciou que quanto maior o número de drogas ativas no esquema de base, melhor a resposta virológica em

ambos os grupos. O uso da enfuvirtida por pacientes sem experiência prévia com a mesma aumentou a proporção de pacientes respondedores tanto do ponto virológico, ⁽⁸⁾ quanto imunológico. ⁽¹⁵⁾

USO DA ENFUVIRTIDA NO ESTUDO POWER:

POWER 1 e 2 ^(9,16,17) são estudos de fase II e III, randomizados, para avaliar a eficácia e segurança do darunavir reforçado com ritonavir, em pacientes experimentados de ARV. Semelhantemente aos estudos TORO e RESIST foi montado um esquema de base otimizado, associado ao darunavir/ritonavir (600/100 mg, duas vezes ao dia), comparado com um IP comparador, também reforçado com ritonavir (IP/r). Pacientes incluídos nos estudos tinham uso médio prévio de 11 ARV e 4 IP. No grupo de pacientes que recebeu darunavir/ritonavir, 48% também receberam enfuvirtida, comparado com 41% dos pacientes no grupo comparador.

Resultados do estudo POWER 1 não evidenciaram benefício do uso do enfuvirtide. 63% dos pacientes recebendo darunavir/ritonavir+enfuvirtide atingiram CV<50 cópias/ml versus 56% dos pacientes que receberam darunavir/ritonavir sem o inibidor de fusão, sendo esta diferença não significativa estatisticamente ⁽¹⁸⁾

Em contraste, análise de 24 semanas do POWER 2 demonstrou que 64% dos pacientes que receberam darunavir/r+ENF apresentaram CV<50 cópias/ml, comparado a 30% dos pacientes que não receberam a enfuvirtida.(Figura 3)

Algumas razões podem explicar estas diferenças, como as características demográficas e de base dos pacientes, como evidenciado por Montaner *et. al.* ⁽¹⁹⁾ Uma análise de subgrupo do estudo TORO demonstrou que uma menor CV de base (<5.0log₁₀) e maior contagem de CD4 (acima de 100 cels/mm³) favorecem a resposta virológica, assim como o uso prévio de menos ARV e mais drogas ativas no esquema ARV. ⁽¹⁹⁾

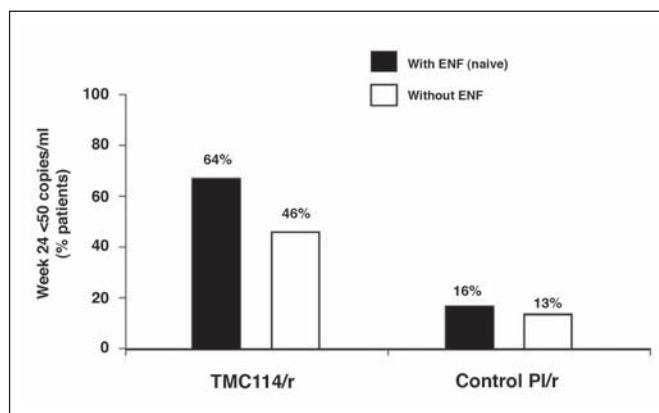


Figura 3: Resposta virológica em 24 semanas nos estudos POWER, estratificado por grupo de tratamento e uso de ENF no esquema de base otimizado

ENFUVIRTIDA E RALTEGRAVIR:

Estudos recentemente apresentados na 14ª Conferência em Retrovírus e Infecções Oportunistas (Los Angeles-Califórnia, fevereiro 2007) ^(20,21), evidenciaram aparente benefício da associação da enfuvirtida ao inibidor de integrase raltegravir (400 mg duas vezes ao dia), em pacientes com falha ao tratamen-

to ARV. Em 16 semanas de tratamento uma proporção significativamente maior de pacientes alcançou CV<400 e <50 cópias/ml no grupo que utilizou raltegravir se comparado ao grupo placebo (77% e 41% para <400 cópias/ml e 61% e 33% para CV<50 cópias/ml, respectivamente, $p=0.001$). Analisando quanto ao uso ou não da enfuvirtida e darunavir no esquema ARV, os seguintes resultados foram obtidos:

HIV-1 RNA < 400 cópias/ml em 16 semanas, %	Análise combinada	
	Raltegravir (n = 447)	Placebo (n = 230)
Todos os pacientes	79	43
Eficácia por uso de darunavir (DRV) e ENF		
DRV+, ENF+	98 (n = 44)	87 (n = 23)
DRV-, ENF+	90 (n = 42)	63 (n = 24)
DRV+, ENF-	90 (n = 80)	55 (n = 47)
DRV-, ENF-	74 (n = 191)	29 (n = 90)

Adaptado de Cooper et al ⁽²⁰⁾

Baseado nos dados dos estudos TORO,⁽⁷⁾ RESIST⁽⁸⁾ e POWER,⁽⁹⁾ pacientes com falha virológica nas três classes de ARV apresentaram benefício virológico quando tratados com IP reforçado com ritonavir e enfuvirtida, naqueles sem uso prévio da mesma. Vale ressaltar que este benefício será tanto maior quanto mais drogas ativas houver no esquema de resgate, menor CV de base, e uso prévio de menor número de ARV⁽¹⁹⁾.

RESISTÊNCIA À ENFUVIRTIDA:

Resistência genotípica e fenotípica à enfuvirtida já foram observados tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Estudos *in vitro* demonstraram uma susceptibilidade reduzida por substituições nos aminoácidos 36-38 da gp41,⁽²²⁾ análises *in vivo* evidenciaram

redução de sensibilidade quando há substituição nos aminoácidos 36-45 da gp41.⁽²³⁾

Melby e colaboradores ⁽²⁴⁾ analisaram pacientes dos estudos TORO 1 e 2, em falha virológica, com teste de resistência genotípica e fenotípica e demonstraram que, na semana 48, 92.7% dos pacientes em falha virológica apresentavam mutações nas posições 36-45, dentre elas: G36D, V38A, V38M, Q40H e N43D. Em análise fenotípica, a presença de mutações nesta região levou a uma diminuição da sensibilidade em 4 vezes.

A associação de baixo escore genotípico de sensibilidade (GSS) inicial em pacientes com altos níveis de resistência à enfuvirtida na falha virológica, ressalta a importância da seleção de um esquema de base efetivo, com pelo menos uma e preferencialmente duas drogas ativas, para associação com a enfuvirtida no tratamento de indivíduos em falha terapêutica. Pacientes com ampla resistência nas três classes de ARV, sem uma droga totalmente ativa para compor o tratamento de resgate tem muito pouco benefício em longo prazo do uso da enfuvirtida.

CONCLUSÃO:

A enfuvirtida é o primeiro fármaco de uma nova e promissora classe de anti-retrovirais, os inibidores de fusão. Por não apresentar resistência cruzada com as drogas atualmente em uso, está indicada para o tratamento de pacientes já em uso de anti-retrovirais e apresentando falha virológica. Seu padrão de resistência já é bem conhecido. Estudos recentes demonstraram sua eficácia no resgate anti-retroviral quando associado a um esquema contendo inibidor de protease reforçado com ritonavir (tipranavir ou darunavir) ou um inibidor de integrase (raltegravir). Enfuvirtida tende a apresentar maior benefício quando associado a dois antiretrovirais plenamente ativos, em pacientes com carga viral basal inferior a 5 log₁₀ e CD4 superior a 100 células/mm³. O principal efeito colateral descrito é a formação de nódulos no local da aplicação, sem outros eventos graves, sendo bem tolerada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oldfield V., Keating GM, Plosker G: Enfuvirtide: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005;65(8):1139-60
2. Root MJ e Steger HK: HIV-1 gp41 as a target for viral entry inhibition. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10:1805-1825
3. Dando TM, Perry CM: Enfuvirtide. *Drugs* 2003;63(24):2755-2756
4. Sista P, Melby T, Dhingra U et al: The fusion inhibitors T-20 and T-1249 demonstrate potent *in vitro* antiviral activity against clade B HIV-1 isolates resistant to reverse transcriptase and protease inhibitors and non-B clades. *Antivir. Ther* 2001;6:3-4.
5. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, et al: Highly active antiviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med.* 2001; 135:7-26.
6. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, et al. Antiviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2004;292:251-256.
7. Mark Nelson MA, Keikawus A, Clotet B et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J. Acquir Immune defic Syndr* 2005;40(4):404-412.
8. Gathe J, David A, Farthing C, et al: Efficacy of the protease inhibitor tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1337-1346.
9. Katlama C, Esposito R, Gatell JM et al. Efficacy and safety of TMC 114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *Aids* 2007; 21(4):395-402
10. Youle M, Staszewski S, Clotet B et al: Concomitant use of active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. *HIV Clin Trials* 2006; 7(2):86-96.
11. Raffi F, Katlama C, Saag M et al. Week-12 response to therapy as a predictor of week-24, 48 and 96 outcome in patients receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the T-20 versus optimized regimen only (TORO) trials. *Clin Infect Dis* 2006;42:870-877
12. Hicks C. RESIST-1: A phase 3, randomized, controlled, open-label, multicenter trial comparing tipranavir/ritonavir to an optimized comparator protease inhibitor/r regimen in anti-retroviral experienced patients:24-week data (abstract) 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004
13. Cahn P. 24-week data from RESIST-2: phase 3 study of the efficacy and safety of either tipranavir/ritonavir or an optimized ritonavir-boosted standard-of-care comparator PI in a large randomized multicenter trial in treatment-experienced HIV+ patients (abstract). 7th International Congress on Drug Therapy in HIV infection, 2004
14. Schapiro J, Canh P, Trottier B, et al. Effect of baseline genotype on response to tipranavir/ritonavir compared with standard-of-care comparator in treatment-experienced patients: the phase 3 RESIST-1 and -2 trial (abstract). 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2005
15. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals I. Tipranavir: Antiviral Drugs Advisory Committee Briefing Document 2005. Disponível em : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4139b1-02-boehringer.pdf>

16. Hill A, Moyle G. Relative antiviral efficacy of TMC 114/r and tipranavir/r versus control PI in POWER and RESIST trials (abstract). 12th Annual Conference of the British HIV Association 2006
17. Katlama C, Berger D, Bellos N et al. Efficacy of TMC114/r in 3-class experienced patients with limited treatment options: 24-week planned analysis of 96 week multinational dose-finding trials (abstract). 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2005
18. Katlama C, Carvalho M, Cooper D et al. POWER: TMC 114-C213 study-week 24 analysis (abstract). 3rd International AIDS Society Conference 2005
19. Montaner J, Guimaraes D, Chung J et al. Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease. *HIV Clin Trials* 2005;6(6):281-29.
20. Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, et al. Results of BENCHMRK-1, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstracts 105aLB
21. Steigbigel R, Kumar P, Eron J, et al. Results of BENCHMRK-2, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstracts 105bLB.
22. Rimsky LT, Shugars DC, Matthews TJ. Determinants of human immunodeficiency virus type 1 resistance to gp41-derived inhibitory peptides. *J Virol* 1998;986-993.
23. Mink M, Greenberg ML, Mosies S et al. Impact of HIV-1 gp41 amino acid substitutions (positions 36-450) on susceptibility to T-20 (enfuvirtide) in vitro: Analysis of primary virus isolates recovered from patients during chronic enfuvirtide treatment and site direct mutants in NL4-3. 11th International HIV Drug Resistance Workshop 2002 (abstract 22)
24. Melby T, Sista P, DeMasi R et al. Characterization of envelope glycoprotein gp41 genotype and phenotypic susceptibility to enfuvirtide at baseline and on treatment in the phase III clinical trials TORO-1 and TORO-2. *AIDS Research and human retroviruses* 2006;22(5):375-385

Ana Carolina Lima Frade Gomes

Impacto da terapia anti-retroviral no número de leveduras

Do gênero candida no fluido oral de pacientes infectados pelo hiv-1

Orientador: Prof.Dr.Roberto Martinez

Tese de Doutorado apresentada em 24/11/2006

Resumo

A candidíase oral é a infecção fúngica mais comum entre indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). Porém, a incidência da mesma diminuiu com o advento da terapia anti-retroviral (TARV). Os objetivos deste trabalho foram: realizar estudo longitudinal qualitativo e quantitativo de leveduras do gênero *Candida* no fluido oral de pacientes em diferentes fases de TARV; correlacionar a quantidade de leveduras com a de linfócitos T CD4+, T CD8+ e carga viral plasmática do HIV-1; avaliar o papel do tabagismo, etilismo, uso de prótese dental, diabetes mellitus, tipo de esquema antiretroviral e aderência ao mesmo no número de *Candida* spp.; e estudar a ação de antifúngicos sobre o número de *Candida* spp.. Foram analisados pacientes infectados pelo HIV-1 alocados em cinco grupos.

O grupo I, com 49 indivíduos sem TARV; o II, com 36 em início de TARV; o III, com 47 em TARV há, pelo menos, um ano; o IV, com 5, sem TARV, apresentando criptococose ou histoplasmose e em tratamento com anfotericina B ou fluconazol; e o V, com 5, sem ou em uso irregular de TARV, com candidíase oral e em tratamento com fluconazol. Para os grupos I, II e III, as amostras foram coletadas, respectivamente, 2 a 5 meses, 6 a 9 meses, 10 a 13 meses e mais que 14 meses após a primeira coleta, que ocorreu antes do início de TARV no grupo II. Para o IV, foi realizada coleta única na vigência de antifúngico. Para o V, a primeira coleta foi efetuada antes do início de fluconazol e as subsequentes após 2 a 5, 6 a 9, 14 a 21 e após 30 dias da primeira. O fluido oral foi semeado em placa de agar Sabouraud dextrose com antibióticos.

O índice de isolamento de leveduras em pacientes sem tratamento antifúngico foi de 93,2% (123/132), isolando-se as seguintes espécies: *C. albicans* – 92,3% (327/354), *C. tropicalis* – 5,1% (18/354), *C. parapsilosis* – 1,7% (6/354), *C. lusitanae* – 0,6% (2/354) e *C. krusei* – 0,3% (1/354). No grupo II, após início de TARV, houve significativa e progressiva redução da quantidade de leveduras no fluido oral associada à elevação do número de linfócitos T CD4+ circulantes e à redução da carga viral plasmática do HIV-1 ($p < 0,05$). Considerando os pacientes com infecção pelo HIV-1 classi-

ficada como C, aqueles em TARV (grupo III) apresentaram menor contagem de leveduras, menor carga viral e maior contagem de células T CD4+ e T CD8+ do que os pacientes que não faziam uso de TARV (grupo I) ($p < 0,05$). Os resultados indicam que TARV reduz o número de *Candida* spp. já nos primeiros meses de seu início, com tendência à estabilização das contagens no decorrer do tratamento devido ao controle da replicação viral e à recuperação da imunidade celular. Não foi observada associação entre número de leveduras e tabagismo, etilismo, uso de prótese dental, *diabetes mellitus*, tipo de esquema anti-retroviral e aderência ao mesmo. Pacientes em uso de anfotericina B ou fluconazol apresentaram número de *Candida* spp. significativamente menor que indivíduos sem tratamento antifúngico. Em indivíduos com candidíase oral e em tratamento com fluconazol foi observada rápida e significativa redução do número de leveduras.

Gleusa de Castro

Análise histológica comparativa de biópsias hepáticas de Pacientes com hepatite c crônica, co-infectados pelo Hiv-1, Realizadas antes e após o tratamento da hepatite c

Orientador: Prof. Dr. José Fernando de C. Figueiredo

Tese de Doutorado apresentada em 08/12/2006

Resumo

Sabe-se que o vírus da imunodeficiência humana (HIV) pode modificar a história natural da infecção pelo HCV, acelerando a progressão da fibrose hepática e conseqüente evolução para cirrose. O tratamento com interferon-alfa pode levar à melhora da histologia hepática, reduzindo a inflamação e fibrose, principalmente nos pacientes que apresentam resposta virológica sustentada. O impacto do tratamento sobre a evolução histológica em pacientes não-respondedores ao tratamento da hepatite C apresenta resultados controversos.

Objetivos: Avaliar, nos pacientes com hepatite C crônica, co-infectados pelo HIV, o impacto do tratamento da hepatite C, sobre as modificações de parâmetros indicativos de fibrose e atividade inflamatória, em biópsias de fígado realizadas antes e após o tratamento da hepatite C.

Métodos: Foram estudados 26 pacientes coinfectados pelo HCV e HIV-1, submetidos à biópsia hepática antes e, em média, 25,2 meses após o término do tratamento da hepatite C. Fragmentos da biópsia hepática foram comparados, antes e após o tratamento, em relação aos seguintes parâmetros: Índice de Atividade Histológica (HAI) e o grau de Fibrose (Knodell); intensidade do depósito de

colágeno (coloração pelo picosírius) e o grau de ativação das células estreladas (marcação com alfa-actina de músculo liso). Os índices destas variáveis histológicas, pós e pré-tratamento, foram relacionadas com o resultado do teste qualitativo RNA HCV (RT-PCRAMPLICOR) na 24ª semana de tratamento, com a duração do tratamento da hepatite C e com o intervalo de tempo entre a interrupção do tratamento e a biópsia-controle. Foi avaliada a relação de possíveis fatores prognósticos de resposta virológica com a resposta histológica e foram realizadas correlações dos parâmetros histológicos entre si.

Resultados: Os parâmetros histológicos avaliados de forma global foram semelhantes nas biópsias pré e pós-tratamento. As razões pós/pré-tratamento, em todos os parâmetros avaliados nas biópsias hepáticas, diminuíram de forma significativa nos pacientes que apresentaram pesquisa negativa para o RNA HCV na 24ª semana de tratamento. Os parâmetros histológicos foram semelhantes nos grupos com duração de tratamentos diferentes (≤ 24 semanas e > 24 semanas), exceto as CEH células α -positivas, que teve melhora no grupo com tratamento mais prolongado.

O intervalo de tempo entre o final do tratamento e a biópsia-controle não influenciou a melhora histológica.

Na análise de regressão logística, houve associação da melhora dos parâmetros histológicos com o resultado negativo do RNA HCV na 24ª semana de tratamento. Houve correlação significativa entre todos os parâmetros histológicos avaliados.

Conclusões: Os pacientes avaliados em conjunto tiveram seus parâmetros histológicos nas biópsias pré e pós-tratamento com valores semelhantes, porém quando se definiu melhora histológica, como a manutenção, ou melhora dos parâmetros histológicos avaliados individualmente, verificou-se que uma substancial parcela da população estudada apresentou melhora histológica. O efeito benéfico do tratamento parece se relacionar com o controle da viremia do HCV durante o tratamento e se verifica também em pacientes que não sustentaram a resposta virológica após a suspensão dos medicamentos. Os achados fazem supor que a redução da viremia do HCV teria como consequência a diminuição da inflamação e fibrose hepáticas, inclusive com diminuição do estado de ativação das células estreladas hepáticas, mesmo nos casos em que não houve resposta virológica sustentada.

Os resultados do presente estudo são sugestivos de que o tratamento da hepatite C pode modificar a história natural da evolução da hepatite crônica nos pacientes co-infectados pelo HIV.

Ana Paula Rangel da Silva

Maternidade e HIV/AIDS : um estudo das percepções de uma equipe de saúde sobre a gestante soropositiva
Instituição de defesa:

Resumo

Este estudo tem o objetivo de investigar o processo de construção de imagens relacionadas à aids e a mulher soropositiva pela equipe de profissionais atuantes num serviço de atendimento especializado em Campos dos Goytacazes, estado do Rio de Janeiro. Busca entender como tal construção os coloca como colaboradores na manutenção do silêncio em relação à sexualidade do portador de aids e gravidez da mulher soropositiva por profissionais de saúde e a continuidade da estória de gestações não planejadas dessa clientela. A pesquisa envolveu uma dimensão qualitativa, e para análise de material foi necessário um estudo exploratório a partir de nove entrevistas individuais com profissionais de níveis de escolaridade diferenciados, mas que em determinado momento do atendimento à gestante HIV tornam-se presentes. O estudo permite afirmar que imagens da aids divulgadas pela mídia no início da história da epidemia exercem influência na forma de pensar e agir dos profissionais desse serviço e deixa brechas a serem preenchidas na forma como o atendimento é organizado e prestado a esta clientela.

Suzana Cristina de Toledo Camacho Lima

Desenvolvimento de snack rico em ferro e vitamina A e intervenção nutricional em crianças com HIV/Aids

Resumo

As crianças infectadas por HIV/Aids apresentam desnutrição e deficiências nutricionais, como anemia por deficiência de ferro e hipovitaminose A, causando prejuízo ao crescimento e desenvolvimento e imunodepressão. A fortificação de alimentos é vista como uma estratégia promissora para o combate de deficiências nutricionais. **Objetivo:** Desenvolver e testar aceitação e eficiência de snack de milho e pulmão bovino, rico em ferro e vitamina, na redução de anemia e hipovitaminose A, em crianças com HIV/Aids. **Metodologia:** Inicialmente, foi realizado um estudo transversal para caracterização do estado nutricional e alterações hematológicas - anemia e dislipidemias, em 63 crianças, com idade entre 5-10 anos, com HIV/Aids da Unidade de Infectologia do Instituto da Criança - HCFMUSP. Paralelamente, foi desenvolvido o snack rico em ferro e vitamina A, através da extrusão termoplástica, utilizando-

se como matérias-primas: grits de milho degerminado e pulmão bovino liofilizado desengordurado (m/m, 90:10), como fonte de ferro heme, altamente biodisponível. A aromatização foi feita com os sabores bacon, cebola e salsa, e morango; neste processo, utilizou-se substituto de gordura e acetato de retinol para fortificação. A aceitação do snack, mediante avaliação sensorial com escala hedônica facial, foi feita por 53 crianças sadias e infectadas por HIV/Aids, com idade entre 2-10 anos, na Associação Civil Anima, SP. A intervenção nutricional ocorreu durante 2 meses; foram oferecidas 3 porções de 30g/semana de snack fortificado a 18 crianças com HIV/Aids, com idade entre 5-10 anos. Para avaliação nutricional, acompanhou-se: consumo alimentar através de recordatório de 24h, peso, altura, hemoglobina, ferro total, ferritina e retinol sérico, no início e no final da intervenção. Resultados: A desnutrição leve, moderada ou grave foi encontrada em 46% dos casos; sendo a maior frequência no índice E/I, com escore-z de 39,7%, refletindo comprometimento de longa duração (stunting) no crescimento destas crianças. A prevalência de anemia do grupo foi de 19%. Entretanto, entre os tratados com AZT foi de 66%, observando-

se associação entre prevalência de anemia e uso de AZT (zidovudina) na terapia anti-retroviral (TARV) ($p=0,022$). As prevalências de hipercolesterolemia e hipertriglicéridemia, considerando-se valores limítrofes e aumentados, foram respectivamente 53,5 e 51,7%; com observação de maiores frequências nos grupos com inibidores de protease (IP) na TARV. O snack fortificado desenvolvido forneceu, em cada 100g, 5,07mg de ferro e 780 μg RE de vitamina A, representando respectivamente 56% e até 78% das DRIS para crianças com idade entre 7-10 anos. O resultado da avaliação sensorial foi de aproximadamente 80% de aceitação para todos os sabores testados. A intervenção nutricional resultou em aumento da média de hemoglobina de 12,45+1,34g/dL para 12,56+1,33g/dL, sem significância estatística; e aumento do retinol sérico de 0,447 +/- 0,124 RE para 0,928 +/- 0,415 RE ($p<0,01$). Conclusão: Além de estudos de prevalência das deficiências nutricionais em grupos vulneráveis, tais como as crianças com HIV/Aids, são relevantes as intervenções nutricionais, pois contribuem como co-fator positivo no tratamento de doenças, através da melhora do estado nutricional do indivíduo.