
REVISÃO SOBRE TRANSPLANTE EM HIV SOROPOSITIVOS: NOVOS DESAFIOS E ANTIGOS OBSTÁCULOS

REVIEW OF TRANSPLANTATION IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS: NEW CHALLENGE AND OLD OBSTACLES

Fernando Gatti de Menezes¹, Luis Fernando Aranha Camargo²

1 - Médico infectologista do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS. Supervisor do Ambulatório de Infecção em Transplante de Órgão Sólido – Grupo de Infecção em Transplante de Órgão Sólido: Disciplina de Infectologia (UNIFESP/EPM)

2 - Coordenador do Grupo de Infecção em Transplante de Órgão Sólido – Disciplina de Infectologia (UNIFESP/EPM) Médico infectologista do Hospital Israelita Albert Einstein

RESUMO

A infecção pelo vírus HIV já foi considerada uma contra-indicação para a realização de transplantes, devido ao conceito e riscos referentes à imunossupressão em indivíduos previamente imunocomprometidos. Entretanto, a introdução da terapia anti-retroviral de alta eficácia (HAART) reduziu a mortalidade e progressão para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), substituindo as infecções oportunistas por neoplasias, doenças crônicas renais, hepáticas e cardíacas como principais causas de mortalidade nesta população. O transplante representa uma das opções para o tratamento das falências orgânicas e das neoplasias hematológicas. Estudos norte-americanos e europeus demonstraram que o transplante é perfeitamente aceitável na população HIV soropositiva com resultados similares em relação à sobrevida e complicações, quando comparados à população HIV soronegativa. A avaliação e manejo de candidatos a transplante na população de HIV soropositivos requerem uma equipe multi-disciplinar para o sucesso do procedimento. Esta revisão apresentará os dados sobre transplantes de células-tronco hematopoéticas e de órgão sólido em indivíduos HIV soropositivos.

Descritores: HIV, transplante de células-tronco hematopoéticas, transplante de órgãos, Interação medicamentosa.

ABSTRACT

The presence of human immunodeficiency virus (HIV) was traditionally viewed as a contra-indication to transplantation secondary to logical concerns that immunosuppression would exacerbate an already immunocompromised state. However, with dramatic reductions in mortality and progression to acquired immune deficiency syndrome (AIDS) following the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART), neoplasm, end-stage liver, kidney and heart chronic illnesses have emerged as important complications, replacing opportunistic infections as the leading causes of death among HIV-infected patients. The transplant represents the therapeutic options for these patients with end-stage organ failure and hematological neoplasm. Experience in North America and Europe shows that transplantation is perfectly acceptable in HIV-infected patients with similar survival and complication to that observed in HIV-negative recipients. The evaluation and management of HIV-infected transplant candidates and recipients require excellent communication among a multidisciplinary team of health care patients. This overview will attempt to describe the Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Organ Transplantation in the HIV-positive patients.

Keywords: HIV, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Organ Transplantation, Drug interactions

INTRODUÇÃO

O ano de 2006 marcou o vigésimo quinto aniversário da primeira descrição de caso do que conhecemos atualmente como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), acumulando 25 milhões de óbitos e, aproximadamente, 33,2 milhões de portadores do vírus HIV no mundo, segundo dados de 2007 da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽¹⁾. Da mesma for-

ma em 2006, completou-se o décimo aniversário da terapia anti-retroviral de alta eficácia, conhecida como HAART (highly active antiretroviral therapy), modificando a história natural da doença através da redução da morbidade e mortalidade. Estima-se que a terapia HAART, de forma direta, salvou aproximadamente três milhões de anos de vidas nos EUA^(2,3). Diante desse panorama de aumento da expectativa de vida através da reconstituição imunológica, a população de indivi-

duos portadores do vírus HIV começou a enfrentar uma nova realidade: o envelhecimento e as doenças crônico-degenerativas, dentre elas: insuficiência renal crônica, hepatopatia crônica, doenças cardiovasculares e neoplasias. Dentre as modalidades de tratamento das diversas falências orgânicas, destaca-se o transplante de órgão sólido, bem como o transplante de células-tronco hematopoiéticas para as neoplasias hematológicas. O presente artigo versará sobre uma revisão dos tópicos transplante e HIV, enfocando esta modalidade de tratamento no contexto da era HAART.

HIV e Transplante de células-tronco hematopoiéticas

A doença de Hodgkin e o linfoma não Hodgkin associados ao HIV são reconhecidas como doenças definidoras de AIDS desde 1985⁽⁴⁾. O risco de linfoma na população infectada pelo vírus HIV atinge 150 a 250 vezes em relação à população geral^(5,38). Na ausência de terapia anti-retroviral até 5% dos indivíduos com infecção pelo HIV desenvolviam linfoma não Hodgkin, sendo as áreas mais comumente envolvidas: medula óssea, trato gastrointestinal, fígado e o sistema nervoso. O linfoma primário do sistema nervoso central acometia entre 2 a 13% dos indivíduos com AIDS na era pré-HAART⁽⁶⁾. De acordo com o estudo multicêntrico europeu (EUROSIDA), a terapia HAART reduziu as infecções oportunistas, entretanto elevou a proporção de novos casos de linfomas secundários ao HIV. Porém, outro estudo colaborativo internacional demonstrou uma redução da incidência de linfomas entre a era pré-HAART (1992 – 1996) e pós-HAART (1997 – 1999). De uma forma geral, as presenças de linfoma imunoblástico e primário de SNC foram reduzidos com o HAART, porém a incidência de Linfomas de Burkitt e Doença de Hodgkin não declinaram na era HAART^(7,10).

Os fatores prognósticos relacionados com menor sobrevida em pacientes com Linfoma não Hodgkin associado a HIV são: idade > 35 anos, usuários de drogas intra-venosas, CD4 < 100, estadiamento III ou IV e elevado DHL^(7,10).

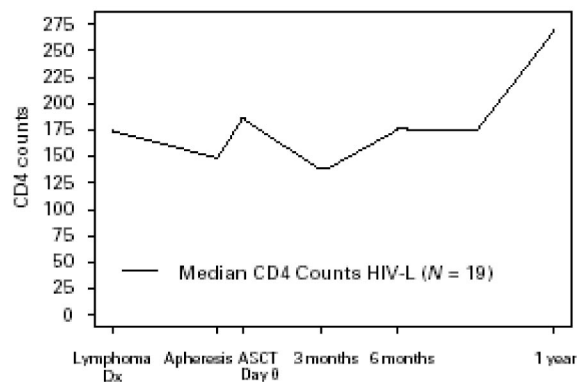
As características clínicas e patológicas das doenças linfoproliferativas em pacientes HIV positivos são peculiares, como por exemplo: histologia agressiva (estima-se que 70 a 90% dos linfomas não Hodgkin são de alto grau de grandes células difusa ou tipo Burkitt), estadiamento avançado, sintomas B, envolvimento extra-nodal e alto Índice de Prognóstico Internacional (IPI ≥ 2). Pacientes que não respondem ao regime quimioterápico de primeira linha tem pouco possibilidade de cura, restando-lhes a opção do transplante de células-tronco hematopoiéticas após altas doses de regime quimioterápico^(7,10).

Antes da terapia HAART, o uso de esquemas convencionais de quimioterapia resultava em importante toxicidade hematológica e prejuízo da função imunológica. O melhor “status” imunológico após a introdução do HAART permitiu o uso de esquemas mais agressivos de quimioterapia, alcançando maiores taxas de remissão completa. Entretanto, para os pacientes com falha após o primeiro esquema, os resultados não são animadores, surgindo como alternativa o uso de transplante de células-tronco hematopoiéticas⁽⁸⁾.

Na era pré-HAART, a taxa de cura após o uso de esquemas quimioterápicos de primeira escolha no tratamento dos linfomas não Hodgkin associados ao HIV variava entre 11 e 23%, com sobrevida média estimada em 3 meses, aliada a toxicidade hematológica em 100% (WHO grau 4) e mortalidade associada a toxicidade em 12%. A terapia HAART melhorou a sobrevida desses pacientes, bem como as taxas de resposta

à quimioterapia, podendo alcançar taxas de cura de até 31% e sobrevida média estimada em 7 meses⁽⁹⁾. Além disso, a efetividade do transplante só ocorre em linfomas quimio-sensíveis. O debate gira em torno da intensidade da quimioterapia nesses casos, assim como a melhor modalidade de transplante de células-tronco hematopoiéticas, obtidos através de sangue periférico ou medula óssea, autólogo ou alogênico. O uso de células de sangue periférico apresenta, como principal vantagem, o menor tempo de neutropenia⁽⁴⁾.

Nos escassos estudos sobre transplante de células-tronco hematopoiéticas em HIV, a infecção não prejudica a capacidade de mobilização das células CD34+ (pluripotentes), não altera o tempo de “pega”, não apresenta maior incidência de efeitos adversos ou infecções, ausência de impacto na evolução do CD4 (vide Figura 1) e carga viral após o transplante⁽⁵⁾. Um único trabalho encontrou maior tempo de recuperação das plaquetas e neutrófilos após o transplante, enquanto outro uma maior incidência de infecções bacterianas^(8,9).



Fonte: referência 10.

Figura 1. Variação da contagem de células T CD4 entre 19 pacientes HIV soropositivos submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas durante 1 ano

A maioria dos estudos não tem sugerido maior risco de toxicidade e efeitos colaterais entre HAART e quimioterápicos. Entretanto, dois pequenos estudos sugeriram maiores riscos de mucosite quando utilizavam inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e, neurotoxicidade associada aos seguintes medicamentos: didanosina, zalcitabina e estavudina. Geralmente, evita-se o uso de zidovudina, com certas ressalvas ao uso de lamivudina, devido à mielotoxicidade⁽⁴⁾. Quanto à profilaxia pós-transplante, além do esquema contra pneumocistose (sulfametoxazol-trimetopima), doença herpética (aciclovir), citomegalovirose (monitoração bisemanal até o dia + 100 pós-transplante) e profilaxia anti-fúngica (fluconazol), recomenda-se o uso de azitromicina para profilaxia de *Mycobacterium avium-intracellulare*^(7,10).

Como desafios futuros na área de transplante para o tratamento de neoplasias hematológicas em pacientes HIV soropositivos, temos: a modificação genética das células-tronco hematopoiéticas para conferir resistência a infecção pelo HIV (perda de co-receptor CCR5), promoção de novos regimes quimioterápicos: não mieloablativos, radioimunoterapia (Ibritumomab em altas doses associado a quimioterapia), transplante de células-tronco hematopoiéticas de cordão^(7,10).

HIV e transplante de órgão sólido

Importância do transplante de órgão sólido na população HIV soropositiva

No mundo, estimam-se dois bilhões de infectados pelo vírus da hepatite B, sendo 350 milhões de portadores crônicos, dos quais 500.000 a 1 milhão de óbitos anuais por doença hepática terminal. Quanto à hepatite C, 170 milhões de infectados no mundo (2,2% da população mundial), sendo responsável por 20% dos óbitos por doença hepática terminal em 2001^(11,12,13). A prevalência mundial de co-infecção por vírus C na população HIV soropositiva varia entre 22 e 33%, enquanto no caso da hepatite B atinge cerca de 9%. Na Espanha, estima-se que aproximadamente 5 a 7% dos pacientes soropositivos são co-infectados pelo vírus da hepatite B e 45 a 50% pela hepatite C⁽¹⁴⁾.

A progressão da falência crônica do fígado é acelerada na população HIV positiva, porém a instituição da terapia HAART modificou essa realidade, com a redução da incidência de cirrose em co-infectado por vírus C na era pré-HAART: 33% versus 11% no pós-HAART. Apesar de ser benéfica, a própria terapia anti-retroviral, representada por inibidores não análogos da transcriptase reversa e inibidores de protease apresentam atividade hepatotóxica, bem como os casos de insuficiência hepática relacionados à reconstituição imunológica nos pacientes co-infectados por vírus B e o desenvolvimento de hepatite B lamivudina-resistente^(15,16).

Em 2003, estudo francês demonstrou que 28% das mortes em pacientes HIV soropositivos foram atribuídas a doença hepática crônica terminal. Outro estudo espanhol, publicado em 2001, reportou 16% das admissões e 45% dos óbitos atribuídos à doença hepática terminal em indivíduos HIV soropositivos. Em 2005, um estudo europeu prospectivo com mais de 50.000 indivíduos/ano em seguimento, demonstrou uma elevação de 13% da mortalidade relacionada à doença hepática terminal desde a introdução do esquema HAART⁽¹⁷⁾.

Com relação à etiologia da insuficiência renal crônica na população HIV soropositiva, acredita-se nas seguintes hipóteses: a própria ação direta do vírus nas células mesangiais e tubulares, glomerulonefrites associadas à co-infecção com outras viroses como hepatites B e C, nefropatia por IgA, uso de drogas nefrotóxicas nos esquemas HAART (por exemplo, tenofovir, indinavir, ritonavir) ou profilaxias e tratamentos de infecções oportunistas (sulfas, anfotericina B, aciclovir, ganciclovir, foscarnet, etc). A nefropatia associada ao HIV é considerada a terceira principal causa de insuficiência renal na população afro-descendente norte-americana entre 20 e 64 anos, com prevalência entre 7 a 12%, diferente da encontrada na população geral de soropositivos: 3,5 – 6,9%^(18,19,20). Os estudos demonstram uma elevação na proporção de pacientes em terapia dialítica portadores do vírus HIV, com uma sobrevida estimada em 1 ano de 75%⁽¹¹⁾.

Quanto à insuficiência cardíaca, apesar da redução em 30% da prevalência de cardiomiopatia associada ao HIV após o início da terapia HAART, ainda existem muitos países aonde o acesso à terapia é precário e, nestes casos, observou-se um aumento em 32%. Além disso, de acordo com o estudo prospectivo DAD, envolvendo 23.468 indivíduos, notou-se um aumento da incidência de doença isquêmica do miocárdio associado à exposição de terapia anti-retroviral. Não só a doença isquêmica do miocárdio, mas também as incidências de hipertensão pulmonar secundária ao HIV têm apresentado aumento depois da introdução do HAART, com estimativa de 1/200 (superior ao da população geral: 1/200.000)^(21,22).

Diante desse quadro epidemiológico, compreende-se a necessidade de maiores estudos e aplicabilidade do transplante de órgão sólido como instrumento terapêutico das falências orgânicas.

Quais são as barreiras para o uso do transplante de órgão sólido em HIV soropositivos?

Até meados da década de 90, existia um conceito sobre a contra-indicação do transplante em HIV soropositivos⁽²³⁾. As principais barreiras para o transplante em indivíduos HIV soropositivos eram: exacerbação do comprometimento imunológico pela imunossupressão, dificuldade no entendimento da interação medicamentosa, ausência de esquemas anti-retrovirais potentes na época, adesão do paciente, co-morbidades infecciosas no paciente⁽¹⁵⁾.

Em 1998, um inquérito envolvendo diversos centros norte-americanos demonstrou que somente 5% considerariam a realização de transplante renal doador falecido e 9% no caso de doadores vivos^(24,25). Em 2004, outro inquérito entre 619 cirurgiões membros da Sociedade Americana de Cirurgiões do Transplante demonstrou a aceitação de apenas 36% para a realização do procedimento em HIV soropositivo, caindo para aceitação de 6% quando envolviam pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida⁽²⁶⁾.

No Brasil, a política nacional de transplantes de órgãos e tecidos, fundamentados nas Leis nº 9.434/97 e Lei nº 10.211/01, têm como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e não maleficência em relação aos doadores vivos. Toda a política de transplante está em sintonia com as Leis nº 8.080/90 e nº 8.142/90, que regem o funcionamento do SUS. Além disso, a legislação estabelece garantias e direitos aos pacientes que necessitam destes procedimentos e regula toda a rede assistencial através de autorizações de funcionamento de equipes e instituições^(27,28).

Com o intuito de proteger o receptor de órgãos contra infecções transmitidas no ato do transplante, encontramos um único comentário referente a testes diagnósticos do doador no artigo 2º da Lei nº 10.211/01, onde se comenta que: "A realização de transplantes ou enxertos de tecidos, órgãos e partes do corpo humano só poderá ser autorizada após a realização, no doador, de todos os testes de triagem para diagnóstico de infecção e infestação exigidas em normas regulamentares expedidas pelo Ministério da Saúde"⁽²⁸⁾. Portanto, não existe na legislação brasileira referência à contra-indicação do transplante de órgãos e tecidos em receptores portadores do vírus HIV. Contudo, a grande maioria das associações e equipes de transplantes de órgãos sólidos no Brasil utilizam como critério de exclusão o paciente portador do vírus HIV.

Resultados internacionais em transplante de órgão sólido no paciente HIV soropositivo

Na Tabela 1, demonstra-se os resultados do estudo multi-cêntrico envolvendo 45 transplantes de órgãos sólidos, onde as sobrevidas dos enxertos renais e hepáticos foi semelhante em relação aos pacientes soronegativos do banco de dados da UNOS (United Network for Organ Sharing)⁽²⁵⁾.

Um estudo envolvendo as Universidades de Pittsburg, Miami, Califórnia, Minnessota e a londrina King's College, demonstrou a similaridade das sobrevidas acumuladas em 1, 2 e 3 anos em relação aos dados da UNOS com pacientes soronegativos: 87,1%, 72,8%, 72,8% versus 86,6%, 81,6%, 77,9%, respectivamente. Neste mesmo estudo, demonstraram-se algumas características peculiares no subgrupo de pacientes HIV positivos com menor sobrevida: intolerância ao esquema HAART, infecção pelo vírus da hepatite C e CD4 < 200 no momento pós-transplante. Entretanto, quando comparada a sobrevida dos pacientes co-infectados e mono-infectados com o vírus da hepatite C, não foi demonstrado diferença significativa.

tiva ($p < 0,05$), o que reforça a influência da hepatite C como fator prognóstico^(15,29,39).

	Current HIV cohort	UNOS database, 1-year rates
Patient survival		
Kidney recipients	92% of all recipients; 91% at 1 year (n=11)	94.8% deceased donor 97.6% living donor
Liver recipients	79% of all recipients; 92% at 1 year (n=12)	87.9%
Graft survival		
Kidney recipients	85% of all recipients; 71% at 1 year (n=14)	89.4% deceased donor 94.5% living donor
Liver recipients	79% of all recipients; 83% at 1 year (n=12)	81.4%

Fonte: referência 15

Tabela 1. Taxas de sobrevida dos enxertos e dos pacientes entre 45 transplantes de órgãos sólidos (26 transplantes renais e 19 transplantes hepáticos) em pacientes HIV positivos comparados a base de dados da UNOS (United Network for Organ Sharing)

Em 2001, entre 18.014 transplantes de órgãos sólidos realizados nos centros norte-americanos, 175 envolveram pacientes HIV positivos. Durante 42 meses de seguimento não houve diferenças quanto à sobrevida do enxerto ou mortalidade entre as populações de soropositivos e não HIV⁽²⁶⁾.

Entretanto, outros estudos demonstraram uma alta incidência de rejeição que poderia ser explicada pela dificuldade em manusear a interação farmacocinética com HAART. A incidência de rejeição renal em receptores soropositivos variou entre 38 a 50%, enquanto no transplante hepático até 21%^(15,30).

Ainda em relação à sobrevida, na Tabela 2 demonstra-se um estudo envolvendo 63.210 transplantes renais provenientes de doadores falecidos, dos quais 32 casos correspondiam a receptores HIV positivos, demonstrando uma menor sobrevida do enxerto após 3 anos e 5 anos (53% vs 73% e 44% vs 61%, $p < 0,05$, respectivamente) e menor sobrevida do paciente após 5 anos (71% vs 78%, $p < 0,05$), quando comparados a banco de dados da USRDS (United States Renal Data System) com pacientes soronegativos⁽³¹⁾.

	USRDS CAD	HIV+ CAD
Graft survival		
One-year	85	81
Three-year	73	53*
Five-year	61	44*
Patient survival		
One-year	95	97
Three-year	88	83
Five-year	78	71*

Fonte: referência 31

* $p < 0,05$ (Método de Wilcoxon)

Tabela 2. Taxas de sobrevidas dos pacientes e dos enxertos entre receptores de transplante renal do tipo doador falecido entre 1987 e 1997, envolvendo HIV soropositivos e soronegativos do banco de dados da United States Renal Data System (USRDS)

Crítérios internacionais para o transplante de órgão sólido em portadores do HIV

Os critérios elegíveis para a realização de transplante de órgão sólido, empregados nos diversos estudos e diretrizes internacionais, são: ausência de antecedente de infecção oportunista (exceto tuberculose, candidíase oro-esofágica e pneumocistose pela possibilidade de profilaxia, tratamento eficaz e alta prevalência); contagem de CD4 > 200 em transplante renal e CD4 > 100 em transplante hepático nos últimos seis meses (linfopenia encontrada em hepatopatas crônicos devido ao hiperesplenismo e terapia com interferon para hepatites virais); não detecção da carga viral do vírus HIV nos últimos seis meses ou no caso de intolerância ao HAART no pré-transplante, a possibilidade de prever a supressão da carga viral no pós-transplante; presença de opções terapêuticas no caso de falhas virológicas^(14,18,32). No caso de crianças, o critério para a contagem de CD4 é modificado para a seguinte recomendação:

- entre 1 e 2 anos: porcentagem de CD4 > 30%;
 - entre 2 e 10 anos: porcentagem de CD4 > 20%⁽¹⁵⁾.
- Numa diretriz inglesa publicada em 2006, optou-se por tratar os pacientes co-infectados por vírus das hepatites B e C antes do transplante, além dos seguintes critérios de exclusão:
- Sorologia positiva para HTLV-1;
 - Doença cardio-pulmonar avançada;
 - Antecedente de infecções nos últimos 30 dias devido à influenza e vírus sincicial respiratório sob risco de reativação;
 - Antecedente de neoplasia, exceto nos tumores sólidos com documentação de remissão do quadro após 5 anos do tratamento;
 - Antecedente de infecções crônicas como tuberculose e citomegalovírus (neste sentido, preconiza-se a avaliação oftalmológica para excluir retinite por citomegalovírus), a menos que seja evidenciado o sucesso terapêutico;
 - Infecções persistentes e colonizações por patógenos multi-resistentes (*Staphylococcus sp* meticilino-resistente, *Enterococcus sp* resistente a vancomicina - VRE, etc)
 - Presença de doença avançada ginecológica ou anal secundária ao HPV e neoplasia intra-epitelial ou carcinoma in situ. Nesse sentido, preconiza-se a pesquisa desta doença antes do transplante.
 - Gestação;
 - Presença de resistência viral em 3 ou mais classes de drogas, com perda de opções futuras sobre o tratamento;
 - Falta de adesão ao HAART;
 - Persistência de detecção da carga viral a despeito do uso de HAART;
 - CD4 < 200;
 - Sarcoma de Kaposi extra-cutâneo;
 - Antecedente de leucoencefalopatia multifocal progressiva⁽¹⁸⁾.

Medidas preventivas para o candidato a transplante de órgão sólido HIV soropositivo

Com relação à imunização, preconizam-se as seguintes vacinas antes do transplante: pneumocócica; *Haemophilus influenza* B; Meningocócica; Influenza; Varicela-Zoster (seis semanas antes do transplante), hepatite A e B se anticorpos negativos e toxóide tetânico⁽¹⁸⁾. Após o transplante, contra-indica-se o uso de vacinas com vírus vivo atenuado, evitando a manifestação da doença vacinal.

Quanto às profilaxias primárias contra os agentes oportunistas, recomenda-se:

- Sulfametoxazol-Trimetropima nos primeiros seis meses pós-transplante ou enquanto o CD4 for menor que 200 para a

prevenção de pneumocistose e toxoplasmose nos pacientes com anticorpos IgG positivos;

b) Azitromicina ou claritromicina indicado para os pacientes com CD4 < 75 para prevenção de *Mycobacterium avium-intracellulare*;

c) Exame oftalmológico bianual para prevenção de retinite por citomegalovírus nos pacientes com CD4 < 50;

d) Para as outras infecções, preconiza-se a recomendação do Consenso 2007/2008 do Ministério da Saúde⁽³³⁾.

No caso de tratamento de rejeição agudo ou histórico de infecção oportunista não ativa no momento pós-transplante, recomenda-se o uso de profilaxia secundária imediatamente pós-transplante e durante a terapia anti-rejeição no sentido de se evitar a recidiva. Os esquemas de profilaxia secundária são os mesmos preconizados no Consenso 2007/2008 do Ministério da Saúde^(17,33).

Existem algumas estratégias para a prevenção de recidiva das hepatites virais B e C para o paciente transplantado de órgão sólido. Com relação à recidiva da hepatite C, esse evento é considerado universal, portanto, preconiza-se o tratamento antes do transplante de órgão sólido para melhorar as chances de cura. O uso de interferon e ribavirina após transplante pode precipitar rejeições devido à imuno-modulação. No caso de recidiva de hepatite B, estima-se em 30% nos paciente não virêmicos pré-transplante. Para prevenir essa recidiva, recomenda-se o uso de imunoglobulina específica para hepatite B associada ao uso de lamivudina ou outros antivirais com atividade: adefovir, entecavir, tenofovir, emtricitabina.. No caso do paciente HIV soropositivo, a resistência do vírus da hepatite B à lamivudina é elevada devido ao uso prévio deste fármaco para compor a terapia anti-retroviral, atingindo 50% após 3 anos^(20,26).

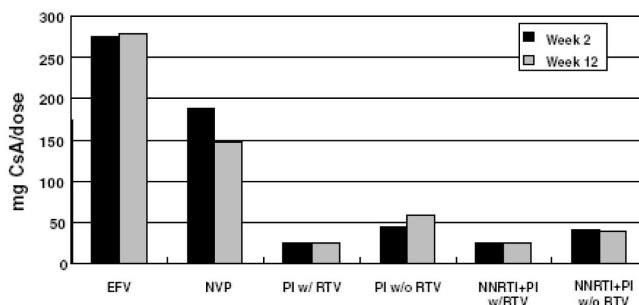
O uso da imunoglobulina contra a hepatite B permanece como uma medida crítica para o controle da replicação viral e recorrência, sendo administrado da seguinte forma:

- Fase anepática: 10.000 UI;
- Primeiro e segundo dia de pós-operatório: 5.000 UI 6/6 h (se antígeno de superfície para hepatite B for positivo no segundo pós-operatório, recomenda-se 10.000 UI 12/12 h até tornar negativo o antígeno);
- Terceiro ao sétimo dia pós-operatório: 10.000 UI / d;
- Primeiros três meses: 10.000 UI / mês;
- Entre o terceiro e sexto mês: 5.000 UI / mês;
- Após sei meses: 2.500 UI / mês (indefinidamente)⁽¹⁷⁾.

No Brasil, a aprovação do uso da imunoglobulina profilática contra a re-infecção da hepatite B no enxerto é regulamentada pela Portaria nº 469 de 24 de Julho de 2002⁽³⁴⁾.

Interação medicamentosa entre HAART, imunossupressores e sua influência na cinética viral do HIV

Após o transplante, devem-se observar a adesão ao tratamento imunossupressor, aliado ao esquema HAART e profilaxias. Os estudos de farmacocinética, envolvendo o tema interação medicamentosa, verificaram a não necessidade de modificações nas doses do esquema HAART em relação aos imunossupressores. Entretanto, ciclosporina, tacrolimus e sirolimus requerem redução das doses em até 25% para se evitar toxicidade quando utilizados em associação com inibidores de protease, devido a sua ação como inibidor da citocromo P450 CYP3A (vide Figura 2). O uso de inibidores não análogos de nucleosídeos, como o efavirenz e nevirapina, funcionam como indutores do citocromo P450 3 A 4, reduzindo os níveis dos inibidores de calcineurina com risco de rejeição do enxerto^(14,26,30,32,35,37).



Comedication(s)	EFV	NVP	PI w/ RTV	PI w/o RTV	NNRTI+PI w/RTV	NNRTI+PI w/o RTV
N	20	11	13	7	8	5
CsA dose (mg/dose)						
Wk 2	275 ± 129	189 ± 44	25 ± 0	57 ± 31	25 ± 0	42 ± 30
Wk 12	279 ± 123	147 ± 52	25 ± 0	75 ± 63	25 ± 0	39 ± 28
CsA Cmin (ng/ml)						
Wk 2	91 ± 57	130 ± 61	156 ± 67	128 ± 45	168 ± 77	173 ± 25
Wk 12	84 ± 60	116 ± 57	111 ± 77	185 ± 177	104 ± 61	154 ± 21

Fonte: referência 37.

Figura 2. Interação entre os níveis séricos de ciclosporina e inibidores de transcriptase reversa não análogos nucleosídeos (NNRTI: EFV – efavirenz; NVP – nevirapina) e inibidores de protease (PI; RTV – ritonavir) nas segunda e décima segunda semana após transplantes renais e hepáticos (N = 35)

Quanto à influência dos imunossupressores na cinética viral, os inibidores de calcineurina: ciclosporina e tacrolimus interferem com a replicação do HIV. Proteínas HIV-1 Gag ligam-se a ciclofilina A (receptor intra-celular da ciclosporina A), suprimindo a replicação viral pela inibição da proliferação de célula T dependente da interleucina-2. *In vitro*, outro fármaco do arsenal de imunossupressores, conhecido como micofenolato mofetil, antagoniza o efeito anti-retroviral da zidovudina e estavudina, através da inibição da timidina quinase. Por outro lado, o mesmo fármaco imunossupressor potencializa o efeito da didanosina, abacavir e tenofovir pela inibição de enzima intra-celular envolvida na síntese do dGPT (deoxiguanosina trifosfato)^(2,15).

Além dos inibidores de calcineurina, outro fármaco utilizado na composição da imunossupressão, oriundo da classe dos glicocorticóides, pode alterar o curso da infecção através da capacidade de reduzir a ativação da célula T e produção de citocinas. Um estudo reportou a elevação da contagem de células CD4 em pacientes HIV positivos com uso oral de prednisona, bem como outro demonstrou o declínio do antígeno p24 entre 5 crianças HIV positivas cujo tratamento consistiu da administração de prednisona 1mg/kg/d. Entretanto, o uso de outro imunossupressor, conhecido como azatioprina, elevou a replicação do HIV *in vitro*^(16,36).

Os usos de anticorpos anti-linfócitos (monoclonais: OKT3 ou policlonais) também têm sido associados à exacerbação da replicação viral e importante redução dos níveis de CD4 com recuperação gradual, a ponto de favorecer as infecções oportunistas como o citomegalovírus e doenças linfo-proliferativas pós-transplante. Por esses motivos, uma diretriz inglesa em 2006 recomendou a contra-indicação do uso dos anticorpos anti-linfócitos na indução imunossupressora ou tratamento de rejeição. Neste mesmo documento, optou-se por realizar a indução com inibidores do receptor de interleucina 2 (basiliximab e daclizumab)^(14,18).

Rapamicina, um potente imunossupressor e inibidor do efeito da IL-2 no ciclo celular, também reduz a expressão do receptor CCR5 nas células T CD4 (um dos principais co-receptores utilizados pelo HIV para a entrada na célula). Rapamicina também inibe o fator de crescimento endotelial vascular e tem demonstrado eficácia no tratamento adjuvante do Sarcoma de Kaposi⁽¹⁵⁾.

CONCLUSÃO

As evidências científicas já demonstraram que a modalidade terapêutica “transplante”, seja de células-tronco hematopoiética ou de órgão sólido, é eficaz e segura para o paciente HIV

soropositivo. Entretanto, para o sucesso do transplante, os planejamentos das estratégias de seguimento devem envolver uma equipe multi-disciplinar, com profissionais altamente especializados tanto na área de virologia, imunologia e transplante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global HIV/AIDS estimates – looking beyond the numbers. *Lancet*. 2007; 370: 1802.
2. Ciuffreda D, Pantaleo G, Pascual M. Effects of immunosuppressive drugs on HIV infection: implications for solid-organ transplantation. *Transpl Int*. 2007; 20: 649 – 58.
3. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JSG, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for Adult HIV Infection: 2006 Recommendations of the International AIDS Society – USA Panel. *JAMA*. 2006; 296: 827 – 843.
4. Molina A, Zaia J, Krishnan A. Treatment of human immunodeficiency virus-related lymphoma with haematopoietic stem cell transplantation. *Blood Rev*. 2003; 17: 249 – 58.
5. Gabarre J, Marcelin AG, Azar N, Choquet S, Lévy V, Lévy Y, et al. High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus (HIV)-related lymphoma: results and impact on HIV disease. *Haematologica*. 2004; 89: 1100 – 08.
6. Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA. Pleural and peritoneal lymphoma among people with AIDS in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29: 418-21.
7. Krishnan A, Molina A, Zaia J, Nademanee A, Kogut N, Rosenthal J, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2001; 98: 3857 – 59.
8. Serrano D, Carrión R, Balsalobre P, Miralles P, Berenguer J, Buño I, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2005; 33: 487 – 94.
9. Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, et al. High-Dose Therapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation As Salvage Treatment for HIV-Associated Lymphoma in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 4423 – 27.
10. Krishnan A, Zaia J, Forman SJ. Should HIV-positive patients with lymphoma be offered stem cell transplants? *Bone Marrow Transplant*. 2003; 32: 741 – 48.
11. Wyatt CM, Murphy B. Kidney Transplantation in HIV-Infected Patients. *Semin Dial*. 2005; 18: 495 – 8.
12. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*. 2005; 366: 1379 – 1384.
13. Caseiro M. Treatment of Chronic Hepatitis C in Non-Responsive Patients with Pegylated Interferon Associated With Ribavirin and Thalidomide: Report of Six Cases of Total Remission. *Rev Inst Med Trop*. 2006; 48: 109 – 12.
14. Miró JM, Torre-Cisnero J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT Consensus Document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23: 353 – 62.
15. Stock PG, Roland ME. Evolving Clinical Strategies for Transplantation in the HIV-Positive Recipients. *Transplantation*. 2007; 84: 563 – 71.
16. Fishman JA, Rubin RH. Solid Organ Transplantation in HIV-infected Individuals: Obstacles and Opportunities. *Transplant Proc*. 2001; 33: 1310 – 4.
17. Roland ME, Stock PG. Liver Transplantation in HIV-Infected Recipients. *Semin Liver Dis*. 2006; 26: 273 – 84.
18. Bhagani S, Sweny PI. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med*. 2006; 7: 133 – 9.
19. Röling J, Schmid H, Fischeder M, Draenert R, Goebel, FD. HIV-Associated Renal Diseases and Highly Active Antiretroviral Therapy-Induced Nephropathy. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 1488 – 95.
20. Roland ME, Adey D, Carlson LL, Terrault NA. Kidney and Liver Transplantation in HIV-Infected Patients: Case Presentations and Review. *AIDS Patient Care STDS*. 2003; 17: 501 – 07.
21. Barbaro G. Reviewing the Cardiovascular Complications of HIV Infection After the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2005; 5: 337 – 343.
22. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular Risk on Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med*. 2005; 352: 48 – 62.
23. Toso C, Berney T, Oberholzer J, Chave JP, Martin PY, Zeender E. Kidney-Pancreas Transplantation in a Long-Term Non-Progressor HIV-Infected Recipient. *Am J Transplant*. 2003; 3: 631 – 3.
24. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-Organ Transplantation in HIV-Infected Patients. *N Engl J Med*. 2002; 347: 284 – 7.
25. Roland ME. Solid-Organ Transplantation in HIV-Infected Patients in the Potent Antiretroviral Therapy Era. *Top HIV Med*. 2004; 12: 73 – 6.
26. Müller NF, Furrer H, Kaiser L, Hirschel B, Cavassini M, Fellay J, et al. HIV and solid organ transplantation. The Swiss experience. *Swiss Med Wkly*. 2006; 136: 194 – 06.
27. BRASIL. Lei n. 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. Disponível em: < <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=3932&word=>>. Acesso em: 28 fev. 2008.
28. BRASIL. Lei n. 10.211, de 23 de março de 2001. Dispõe sobre as alterações nos dispositivos da Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997 sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=471&word=>>. Acesso em: 28 fev. 2008.
29. Ragni MV, Belle SH, Im K, Nelf G, Roland M, Stock P. Survival of Human Immunodeficiency Virus-Infected Liver Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 2003; 188: 1412 – 20.
30. Stock P, Roland M, Carlson L, Freise C, Hirose R, Terrault N, et al. Solid Organ Transplantation in HIV-Positive Patients. *Transplant Proc*. 2001; 33: 3646 – 48.
31. Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Jones CA, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the United States in the pre highly active antiretroviral therapy (HAART) era: an historical cohort analysis of the United States Renal Data System. *Transpl Infect Dis*. 2002; 4: 144 – 47.
32. O'Grady J, Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection (2005). *HIV Med*. 2005; 6: 149 – 53.
33. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional DST e AIDS. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008 □ Documento preliminar. Brasília. Disponível em: <[http:// www.riscobiologico.org/resources/6296.pdf](http://www.riscobiologico.org/resources/6296.pdf)>.
34. BRASIL. Portaria nº 469, de 24 de Julho de 2002. Dispõe sobre a aprovação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – profilaxia da reinfecção pelo vírus da hepatite B pós-transplante hepático – Lamivudina e imunoglobulina da hepatite B. Disponível em: < http://www.conass.org.br/admin/arquivos/PORTARIA_SAS_NR_469_24_JULHO_2002.pdf >. Acesso em 28 fev. 2008.
35. Roland ME, Stock PG. Review of Solid-Organ Transplantation in HIV-Infected Patients. *Transplantation*. 2003; 75: 425 – 429.
36. Ahuja TS, Zingman B, Glicklich D. Long-Term Survival in an HIV-Infected Renal Transplant Recipient. *Am J Nephrol*. 1997; 17: 480 – 82.
37. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, et al. *Am J Transplant*. 2007; 7: 2816 – 20.
38. Holland HK, Saral R, Rossi JJ, Donnenberg AD, Burns WH, Beschoner WE, et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation, Zidovudine, and Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection. Studies in a Patient with Non-Hodgkin Lymphoma. *Ann Intern Med*. 1989; 111: 973 – 81.
39. Gow PJ, Pillay D, Mutimer D. Solid Organ Transplantation in Patients with HIV Infection. *Transplantation*. 2001; 72: 177 – 81.

ESTADO NUTRICIONAL E SUPLEMENTAÇÃO ANTIOXIDANTE NO PACIENTE HIV

NUTRITIONAL STATUS AND ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION ON HIV SEROPOSITIVE PATIENT

Giovana L. Baggio-Zappia

Laboratório de Virologia e Imunologia I, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

RESUMO

Existem evidências de que as deficiências nutricionais afetam o sistema imune facilitando o estabelecimento de doenças infecciosas. As deficiências nutricionais, com baixos níveis plasmáticos de vitaminas antioxidantes como vitamina C, E e A são comuns no paciente HIV soropositivo levando ao desequilíbrio do sistema oxidante-antioxidante. Esse desequilíbrio pode ser causado tanto pela produção excessiva de EROs quanto pela deficiência do sistema de defesa antioxidante. O estresse oxidativo associado à infecção pelo HIV contribui para a progressão da doença, uma vez que as espécies reativas de oxigênio são capazes de ativar fatores de transcrição como NF- κ B e AP-1, importantes no processo de transcrição do HIV. Além disso, a deficiência de nutrientes como a vitamina A, B6 e B12 está diretamente relacionada ao declínio da contagem de células T CD4, em pacientes HIV soropositivos.

Nesse contexto, o uso de suplementação com multivitaminas em pacientes HIV pode ser benéfico, retardando a progressão da doença. No entanto, mais estudos são necessários para que sejam conhecidas as interações das vitaminas com a terapia antirretroviral nesses pacientes.

Descritores: Retinol, Ascorbato, α -tocoferol, Estresse oxidativo, Estado nutricional

ABSTRACT

There is compelling evidences that micronutrient deficiencies can influence the status of the immune system predisposing the host to infectious diseases. Undernourishment, with low levels of antioxidants like vitamin C, E and A are largely seen in HIV seropositive patients and could lead to an imbalance between prooxidant and antioxidant systems. This imbalance could be caused by both overproduction of ROS and deficiencies in antioxidant defenses. The oxidative stress associated with HIV infection may be important for the disease progression because the reactive oxygen species activate nuclear transcription factors, like NF- κ B and AP-1, which are obligatory for HIV transcription. Besides there is a direct relationship between deficiencies of nutrients like vitamin A, B6, B12 and a decline in CD4-cell in HIV seropositive patients.

In this context, the use of multivitamin supplementation among HIV infected patients could be beneficial in delaying disease progression, although more research is needed to establish the interactions between vitamins and antiretroviral therapy in these patients.

Keywords: retinol, ascorbate, α -tocopherol, oxidative stress, nutritional status

INTRODUÇÃO

As infecções crônicas são geralmente acompanhadas por anorexia, deficiências vitamínicas e aumento das proteínas de fase aguda. Existem evidências de que o estado nutricional afeta diretamente o sistema imunológico, uma vez que as altas taxas de produção e renovação celular exigem altos níveis de nutrientes^(1,2,3). As necessidades nutricionais são ainda maiores nos pacientes soropositivos para o HIV, onde as taxas de destruição e renovação celular estão aumentadas⁽⁴⁾.

A combinação entre desnutrição e infecção tem impacto negativo sobre o sistema imune, levando ao desenvolvimento anormal das populações celulares envolvidas na resposta aos patógenos, bem como ao aumento dos mediadores inflamatórios⁽⁵⁾. Tanto o sistema imune celular quanto o sistema imune

humoral são afetados pelo estado de deficiência nutricional. O timo sofre alterações na sua estrutura e na sua função, com conseqüente diminuição da resposta de células T de memória; ocorre também diminuição da produção de anticorpos pelas células B⁽⁶⁾. Micronutrientes como vitamina A, β -caroteno, ácido fólico, vitamina B12, vitamina C, vitamina E, zinco, ferro e selênio possuem ação imunomoduladora e podem influenciar o curso das doenças infecciosas⁽⁷⁾.

Disfunções nutricionais são frequentemente observadas tanto em crianças quanto em adultos HIV soropositivos⁽⁸⁾. As disfunções do trato digestivo, como diarreia, candidíase oral e esofagiana, são comuns no paciente imunocomprometido e podem ser responsáveis pela má absorção dos nutrientes ingeridos a partir da dieta. A suplementação com multivitaminas, incluindo vitamina C, E e vitaminas do complexo B (B1, B2, B6 e B12)

é capaz de reduzir a incidência de afecções como úlceras orais, esofagite por *Candida* e outras condições inflamatórias relacionadas à infecção pelo HIV. Condições como náuseas, vômitos e diarreia também são menos frequentes nos pacientes que fazem uso de multivitaminas, em decorrência de seu efeito protetor sobre as mucosas oral e gastrointestinal e conseqüente aumento da imunidade local e sistêmica⁽⁹⁾. Apesar da contribuição das disfunções do trato digestivo e do elevado *turnover* celular contribuírem para as deficiências vitamínicas, o que está bem caracterizado e aceito, é o consumo acelerado das reservas antioxidantes pela excessiva produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) por macrófagos e leucócitos polimorfonucleares, no curso da infecção pelo HIV⁽¹⁰⁾.

Historicamente, a geração de EROs tem sido vista como indiscriminada e randômica e seus alvos como determinantes de doença e envelhecimento. No entanto, as EROs também estão envolvidas em processos fisiológicos e atualmente seu papel como efetores no sistema imune e sua participação em diversas vias de transdução de sinais intracelulares está bem caracterizado e aceito⁽¹¹⁾. A infecção pelo HIV, bem como as infecções oportunistas características da AIDS, estão associadas à produção elevada de radicais livres e conseqüente estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre as reservas antioxidantes e a produção de EROs e ENOs (espécies reativas de nitrogênio).

As evidências de estresse oxidativo nesses pacientes podem ser demonstradas pelos baixos níveis plasmáticos de cisteína⁽¹²⁾, glutatona, superóxido dismutase (SOD)⁽¹³⁾, vitamina B6 e B12, vitamina E⁽¹⁴⁾, vitamina A⁽¹⁵⁾ e C^(9,13,16), desde os estágios iniciais da infecção. No paciente HIV o aumento das condições pró-oxidantes além de aumentar os níveis de apoptose, está associado ao aumento nos níveis de replicação viral através da ativação do fator de transcrição nuclear NF- κ B⁽¹⁷⁾. O NF- κ B encontra-se no citoplasma na sua forma inativa, ligado à proteína inibitória I- κ B. Fatores como TNF- α e EROs são capazes de promover a dissociação desse complexo, através da fosforilação e proteólise do I- κ B via proteassoma e subseqüente translocação do NF- κ B para o núcleo, onde se liga às LTRs do HIV promovendo a transcrição viral⁽¹⁸⁾. Além do NF- κ B, o fator de transcrição AP-1 (proteína ativadora-1) também pode ser ativado pelas EROs; ademais, vários genes pró-inflamatórios possuem sítios promotores para este fator de transcrição. Deste modo, alterações do estado redox da célula podem contribuir para a produção de citocinas inflamatórias, com inflamação sistêmica, dano aos órgãos e aumento da replicação viral⁽¹⁾. Estudos demonstraram que o α -tocoferil acetato consegue bloquear efetivamente o NF- κ B, impedindo a replicação do HIV em culturas celulares, enquanto que o α -tocoferol, utilizado na mesma concentração possui efeitos mínimos sobre esse fator de transcrição. Já o α -tocoferil succinato é capaz de inibir completamente a replicação viral, através da completa inibição do NF- κ B, sendo mais efetivo que α -tocoferil acetato, α -tocoferol e N-acetilcisteína, *in vitro*⁽¹⁹⁾.

As observações de que pacientes soropositivos para o HIV apresentam estado crônico de estresse oxidativo, e que as EROs estimulam a replicação viral por mecanismos dependentes dos fatores de transcrição NF- κ B e AP-1, levaram pesquisadores já na década de 80, a avaliar o efeito de antioxidantes sobre a replicação do vírus HIV. Vários antioxidantes demonstraram atividade antirretroviral *in vitro*, incluindo N-acetilcisteína, cisteína, glutatona, ascorbato e vitamina E. Contudo, as altas concentrações exigidas desses antioxidantes para se obter a inibição da replicação viral demonstraram precocemente sua fraca atividade antiviral.

Embora não seja efetivo no controle da replicação viral, o uso de combinações de vitaminas, incluindo α -tocoferol, ascorbato e vitaminas do complexo B pode melhorar as condições do sistema imune. Estudos demonstram que o uso de suplementação antioxidante, em associação com a terapia antirretroviral, é capaz de restituir os níveis normais desses nutrientes e melhorar a qualidade e o tempo de vida do paciente HIV soropositivo ou com AIDS^(14,20,21).

Considerando a importância das vitaminas antioxidantes como co-fatores na resposta imune, essa revisão aborda o papel das vitaminas A, E, C e vitaminas do complexo B na infecção pelo HIV.

Vitamina A e transmissão vertical do HIV

Desde 1920 a vitamina A (retinol) é conhecida como uma vitamina "anti-infectiva", sendo a suplementação reconhecida como eficaz em reduzir as taxas de morbidade e mortalidade decorrentes de algumas doenças infecciosas.

A vitamina A participa da regulação do sistema imune, manutenção da integridade das superfícies epiteliais e mucosas, crescimento e diferenciação celular, como *scavenger* de radicais livres e reprodução. O retinol possui efeito anti-infectivo *per se* por promover a integridade das mucosas; a deficiência de vitamina A leva à diminuição da produção de IgA e da secreção de muco, que funcionam como barreiras estruturais contra os patógenos⁽²²⁾. A deficiência de vitamina A acarreta diminuição da atividade dos linfócitos T citotóxicos e das funções dos neutrófilos⁽²³⁾, enquanto a suplementação com vitamina A aumenta a atividade e o número das células natural killer (NK) em crianças infectadas pelo vírus HIV⁽²⁴⁾.

A deficiência de vitamina A nos pacientes HIV soropositivos pode ser decorrente de fatores como: I) diminuição da absorção intestinal, principalmente em pacientes com manifestações diarreicas, II) desnutrição, principalmente em usuários de drogas injetáveis, III) metabolismo acelerado da vitamina A, o que ocorre em episódios de febre, com eliminação aumentada dessa vitamina pelos rins^(25,26). Os níveis diminuídos de vitamina A nesses pacientes estão relacionados à atrofia do tecido linfóide e diminuição da contagem de células T CD4. A diminuição da população de células T CD4 também é observada em pacientes HIV soronegativos com deficiência de vitamina A⁽²⁷⁾. No paciente HIV a deficiência de vitamina A também está associada à diminuição das respostas dos linfócitos à mitógenos, perda da integridade do epitélio ciliar respiratório, perda da integridade da mucosa do trato digestivo e decréscimo na produção de anticorpos antígeno específicos⁽²⁸⁾. Paradoxalmente, os níveis totais de imunoglobulinas estão aumentados em ratos deficientes de vitamina A, assim como em pacientes soropositivos para o HIV. Esta hipergamaglobulinemia sugere que a vitamina A não interfere com a síntese e secreção das imunoglobulinas, mas está envolvida no reconhecimento de antígenos e produção de anticorpos antígeno-específicos.

Na infecção pelo HIV, a vitamina A mostrou-se efetiva em diminuir as taxas de mortalidade decorrentes de infecções secundárias, principalmente em quadros diarreicos⁽⁹⁾. Gestantes HIV soropositivas apresentam níveis diminuídos de vitamina A, quando comparadas às controles soronegativas⁽²⁹⁾ e crianças nascidas de mães HIV soropositivas deficientes de vitamina A apresentam retardo no desenvolvimento e maior risco de morte⁽³⁰⁾. Embora a deficiência de vitamina A constitua um problema em gestantes HIV soropositivas, a suplementação com vitamina A nessas pacientes durante a gravidez deve ser cautelosa e requer mais estudos, pois está associada ao aumento das taxas de transmissão vertical⁽³¹⁾. O mecanismo

envolve o papel da vitamina A na diferenciação das células linfóides e mielóides e aumento da expressão do correceptor CCR5, aumentando a susceptibilidade das células à infecção pelo HIV⁽³²⁾. Embora relacionada ao aumento da transmissão materno-fetal, a suplementação com vitamina A pode reduzir as taxas de nascimentos prematuros, mortalidade fetal e baixo peso ao nascimento.

A presença de anemia é um dos fatores que pode contribuir para a transmissão materno-fetal em mulheres infectadas pelo HIV. Considerando que a vitamina A mostrou-se efetiva em melhorar os níveis de hemoglobina, o uso da suplementação poderia ser útil no tratamento dos pacientes HIV soropositivos. Contudo, os dados existentes acerca da suplementação com vitamina A em mulheres grávidas, soropositivas para o HIV, ainda são conflitantes e requerem mais estudos para que seja possível a recomendação para essas pacientes. Melikian e colaboradores⁽³⁰⁾ estudando o desenvolvimento de uma coorte de 194 crianças nascidas de mães HIV soropositivas na Uganda, descreve a importância dos carotenóides precursores da vitamina A (α -caroteno, β -caroteno e β -criptoxantina) no ganho de peso e altura. A equipe de Fawzi⁽³³⁾ estudou o efeito da suplementação com vitamina A em uma coorte de crianças HIV soropositivas e HIV soronegativas, hospitalizadas devido à pneumonia em Dar es Salaam, Tanzânia. Os pesquisadores não encontraram efeito da suplementação na melhora do quadro de pneumonia nessas crianças durante o período de hospitalização, contudo, houve redução significativa das taxas de mortalidade entre essas crianças no período de seguimento, após a hospitalização. Corroborando os resultados da equipe de Fawzi⁽³³⁾, a equipe de Semba⁽²¹⁾, avaliando uma coorte de crianças HIV soropositivas de Uganda através de um estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado, demonstrou que a suplementação com vitamina A foi capaz de reduzir as taxas de mortalidade entre esses pacientes. Os autores sugerem que o uso de suplementação vitamínica deve ser considerado no tratamento de crianças soropositivas, principalmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento.

Vitamina E

Em 1922 Evans e Bishop identificaram a vitamina E como um fator indispensável na reprodução de ratos⁽³⁴⁾. Em 1967 Klaus Schwarz “redescobriu” a vitamina E, denominando-a *fator 2*, situando-a no contexto dos sistemas antioxidantes celulares⁽³⁵⁾. Estudos posteriores confirmaram o papel da vitamina E como antioxidante capaz de bloquear a peroxidação lipídica das cadeias celulares, assim como outros eventos envolvendo processos oxidativos^(36,37,38). Em prematuros, a deficiência de vitamina E também pode levar ao desenvolvimento de anemia como resultado do aumento da susceptibilidade dos eritrócitos à hemólise induzida por peróxidos^(39, 40).

Das quatro formas de tocoferóis e tocotrienóis (α -, β -, γ - e δ -) encontrados na dieta, somente o α -tocoferol é utilizado como fonte de vitamina E em humanos⁽⁴¹⁾, embora todas as formas da vitamina E sejam antioxidantes. A explicação advém do fato de que a α -TTP hepática (α -tocopherol transfer protein – proteína de transferência do tocoferol) tem pouca afinidade pelas demais formas da vitamina E (β -, γ - e δ -). Enquanto o α -tocoferol é absorvido e transferido para o plasma, as outras formas de vitamina E são rapidamente eliminadas da circulação⁽⁴²⁾. Dessa forma, somente as concentrações de RRR- α -tocoferol (forma natural) e all-rac- α -tocoferol (forma sintética) são mantidas nos tecidos e no plasma pela α -TTP. Os mecanismos pelos quais a α -TTP mantém as concentrações de vitamina E no plasma e tecidos ainda não estão bem esclarecidos, no

entanto, a deficiência ou mesmo a deleção do gene da α -TTP resulta em acúmulo de α -tocoferol nos lisossomos e sua excreção, ao invés de sua liberação no plasma⁽⁴³⁾.

Como antioxidante, o α -tocoferol atua como um scavenger do radical peróxil, parando as reações de oxidação em cadeia dos ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs). Quando os hidroperóxidos lipícos (ROOH) são oxidados a radical peróxil (ROO \cdot), como ocorre em presença de metais de transição como ferro e cobre, o ROO \cdot reage mais rapidamente com o α -tocoferol (α -tocoferol-OH) do que com os PUFAs⁽⁴⁴⁾, dessa forma impedindo a oxidação das membranas celulares.

Antioxidantes como a vitamina E, C (ascorbato), e N-acetilcisteína, são capazes de inibir a ativação do NF- κ B em culturas celulares infectadas pelo HIV e conseqüentemente, diminuir a replicação viral⁽⁴⁵⁾. O efeito inibitório do α -tocoferol sobre o NF- κ B está associado: I) à capacidade de certos isômeros inibirem a produção de EROs na mitocôndria, II) inibição da proteína kinase C, responsável pela fosforilação da proteína inibitória I- κ B (46) e III) à capacidade de inibir a ligação do NF- κ B ao DNA, promovendo assim a completa inibição do NF- κ B e conseqüente redução da replicação viral, in vitro^(10,47).

Independente de sua ação antioxidante, o α -tocoferol atua sobre o sistema imune diminuindo a replicação do HIV através da regulação de processos como: I) diminuição dos níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e TNF- α , via inibição da via da 5-lipoxigenase; II) diminuição dos níveis de outras citocinas como IL-4, IL-5 e IL-6, em modelo murino de AIDS; III) modulação da produção de prostaglandina E2 (PGE2) – níveis elevados de PGE2 diminuem a produção de IL-2, uma citocina importante para o crescimento e diferenciação das células T e B⁽⁴⁸⁾. Além disso, a PGE2 inibe a ativação das células natural killer (NK), diminuindo a produção de IFN- γ , uma citocina importante na imunidade mediada por células; IV) inibição da interação entre endotélio e monócitos, através da regulação negativa de moléculas de adesão, como CD11b e VLA-4 (very late antigen 4)⁽⁴⁹⁾. No entanto, os tocoferóis, e principalmente a sua forma oxidada, tocoferil quinona, tem capacidade de inibir a agregação plaquetária⁽⁵⁰⁾ e devem ser administrados com cuidado ao paciente HIV soropositivo, uma vez que a trombocitopenia é uma desordem hematológica comum nesses pacientes⁽⁵¹⁾.

Estudos realizados utilizando modelo murino de AIDS, suplementado com vitamina E, demonstraram a normalização das funções imunes com restauração da proliferação celular induzida por mitógenos, aumento da atividade das células NK, redução dos níveis de IL-6 e TNF- α , diminuição da esplenomegalia e peroxidação lipídica⁽⁵²⁾.

Vitamina E em associação com a terapia antirretroviral

O objetivo principal da terapia antirretroviral é a reconstituição do sistema imunológico, o que exige fundamentalmente a efetiva inibição da replicação viral e o restabelecimento numérico e funcional dos linfócitos T CD4. Neste contexto, o estado nutricional e os níveis séricos de nutrientes essenciais como a vitamina E tem sido apontados como co-fatores importantes no curso da infecção pelo HIV.

Em indivíduos saudáveis, os níveis séricos médios de α -tocoferol variam de 21 a 27 μ M, dependendo do local de estudo e dieta a que os indivíduos estão expostos⁽⁵³⁾. Pacientes HIV soropositivos apresentam concentrações séricas diminuídas de α -tocoferol (*dl*- α -tocopherol), sendo que a suplementação vitamínica com 800 mg/dia com *all-rac*- α -tocoferol é capaz de recompor os níveis desse nutriente nos pacientes sob terapia antirretroviral^(14, 54). Estudos realizados em modelo animal e em

Inibição da peroxidação lipídica
Proteção das lipoproteínas contra a peroxidação lipídica
Proteção contra a oxidação dos lipídios induzida por peroxinitrito
Imunomodulador
Aumento do número de células T helper
↑ produção de citocinas (IL-2, IFN-γ)
↑ resposta à mitógenos
Ativação da PP₂A
Desfosforilação da proteína kinase C (PKC)
Inibição da proteína kinase C
↓ da ativação da NADPH oxidase pela inibição da translocação e fosforilação do p47 ^{phox}
↓ citocina pró-inflamatória IL-1 β
Inibição da ativação do NF-κB induzida por hipóxia
↓ da produção da MCP-1 (monocyte chemotatic protein 1) e IL-8, através da inibição da via 5-LO
↓ agregação plaquetária
Inibição da COX-2 (ciclooxigenase 2)
Modulação da apoptose
↓ cascata da MAPK e JunK
↓ geração de EROs
Inibição dos receptores SR-A e CD36
↓ da fagocitose do colesterol oxidado (oxLDL) pelos macrófagos e diminuição da formação das foam cells
Inibição das moléculas de adesão ICAM-1, VCAM-1, CD11b e VLA4

Tabela 1. Principais efeitos protetores do α -tocoferol.

humanos demonstraram que a suplementação com vitamina E é capaz de restabelecer os níveis plasmáticos deste antioxidante, embora a reposição seja mais difícil em indivíduos HIV quando comparados aos indivíduos soronegativos⁽⁵⁵⁾.

No entanto, no paciente HIV em uso de terapia antirretroviral, a suplementação antioxidante com vitamina E deve ser cautelosa, pois está associada à diminuição da eficácia terapêutica dos agentes antirretrovirais. Estudos *in vitro* demonstraram o efeito indutor da vitamina E sobre o sistema citocromo P450, via PXR (*Pregnane-X-Receptor*). Este receptor liga-se ao RXR (*Retinoid-X-Receptor*) e formando um heterodímero, regula a expressão de genes como CYP3A, envolvidos no metabolismo de xenobióticos^(56, 57). O γ -tocotrienol é a forma de vitamina E que se liga com mais efetividade a este receptor, sendo o α -tocoferol de efetividade intermediária e o γ -tocoferol menos ativo na sua ligação ao PXR. Deve-se salientar ainda, que das formas α - do tocoferol, o *RRR*- α -tocoferol tem maior capacidade de estimular o PXR, com relação à forma sintética do α -tocoferol. Atuando como um ligante para PXR, as formas α - do tocoferol podem aumentar o *clearance* metabólico dos antirretrovirais administrados em conjunto, diminuindo suas concentrações plasmáticas e conseqüentemente sua eficácia. Neste caso, o uso de suplementação com vitamina E deve ser acompanhada pelo ajuste de dose dos antirretrovirais administrados ao paciente HIV, visto que a suplementação com vitamina E oferece benefícios ao paciente, com aumento da viabilidade celular⁽¹⁴⁾ e conseqüente diminuição dos níveis de apoptose.

A suplementação com vitamina E também está relacionada com a diminuição dos efeitos mielotóxicos induzidos pelo AZT, o que associada à diminuição da peroxidação lipídica das membranas celulares, pode ser responsável pela preser-

vação dos eritrócitos nos pacientes HIV soropositivos, em uso de terapia antirretroviral suplementados com α -tocoferol⁽⁴⁷⁾.

Vitamina C

O organismo não sintetiza vitamina C e por isso necessita obtê-la a partir da dieta. A ingestão diária de ascorbato deve ser igual à quantidade excretada e destruída pela oxidação, sendo que indivíduos saudáveis perdem cerca de 3 a 4% da reserva corporal diariamente. A vitamina C é eliminada na urina, a maior parte na forma de metabólitos. As concentrações plasmáticas variam de acordo com a ingestão; uma ingestão adequada, em indivíduos clinicamente saudáveis, está associada a concentrações superiores a 0,5 mg/dL, enquanto em indivíduos infectados pelo HIV as concentrações de ascorbato são significativamente inferiores.

As necessidades diárias de vitamina C em indivíduos saudáveis variam de 40 a 60 mg. O ascorbato é rapidamente absorvido no intestino por meio de um processo dependente de energia, saturável e dose dependente. Quando a vitamina C é administrada em uma única dose oral, a absorção diminui de 75% com 1 grama para 20% com 5 gramas. A ligação às proteínas é baixa, apenas 25%.

O ascorbato participa de funções imunológicas importantes como fagocitose, quimiotaxia e adesão dos neutrófilos, além de estar envolvido na regulação da síntese de citocinas⁽⁵⁸⁾.

A vitamina C também é um potente agente antioxidante, motivo pelo qual a suplementação com diversas formas de ascorbato foi estudada, principalmente nas décadas de 80 e 90, em pacientes HIV soropositivos. Arnoult e colaboradores⁽⁵⁹⁾ observaram aumento na produção de EROs em linfócitos T CD4 de indivíduos soropositivos para o HIV, quando comparados aos linfócitos CD4 de indivíduos soronegativos. As EROs promovem danos ao DNA, através de modificações de bases e deleções. Os níveis de bases de DNA modificadas por oxidação estão significativamente aumentados em pacientes soropositivos para o HIV sintomáticos, quando comparados com indivíduos soronegativos^(60,61). A modificação da base 8-hydroxiguanina (8-OH-Gua) apresenta-se em níveis elevados nos pacientes HIV soropositivos sintomáticos, enquanto apresenta-se em níveis normais em pacientes soronegativos para o HIV e pacientes HIV soropositivos assintomáticos^(13,62). Corroborando os dados apresentados, Fawzi⁽³¹⁾ observou que pacientes HIV soropositivos que fazem uso de suplementação com multivitaminas, incluindo as vitaminas C e E, apresentam contagem de linfócitos T CD4 superiores às dos pacientes HIV soropositivos não suplementados, e progressão mais lenta para AIDS.

A utilização da vitamina C em terapia combinada com a vitamina E é mais efetiva, quando comparada à terapia simples com ascorbato ou α -tocoferol. O caráter lipofílico do α -tocoferol determina sua localização preferencial nas membranas celulares, onde funciona como um potente quelante para o radical peroxil, prevenindo a propagação da cadeia oxidativa e o dano às membranas celulares. O ascorbato, um potente antioxidante solúvel em água, tem capacidade de proteger tanto os componentes do citoplasma como as membranas celulares. No citoplasma, o ascorbato age como um antioxidante direto, ou seja, como scavenger para os radicais livres gerados durante o metabolismo celular. Já nas membranas celulares, o ascorbato age como um antioxidante indireto, reduzindo o radical tocoferoxil (α -toc-O) a α -tocoferol⁽⁶³⁾. O ascorbato também atua na regeneração de outros antioxidantes como glutatona, urato e β -caroteno. A interação entre a vitamina C e a vitamina E foi demonstrada em fumantes. Esses indivíduos

apresentam elevado turnover de vitamina E, demonstrado pelos níveis elevados de α -toc-O, que podem ser normalizados pela suplementação com vitamina C⁽⁶⁴⁾.

Terapia antirretroviral e dislipidemia no paciente HIV: papel da vitamina E

Os níveis diminuídos de α -tocoferol estão associados ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças coronarianas como a aterosclerose, sendo que a suplementação com vitamina E aumenta a proteção do endotélio vascular^{(49,65)Switzerland}. No paciente HIV, o uso de terapia antirretroviral constitui um fator de risco para o desenvolvimento de dislipidemia e aterosclerose. A hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia são consideradas marcadores da progressão da infecção pelo HIV, sendo a severidade da dislipidemia, inversamente relacionada à contagem de células T CD4. Os pacientes HIV soropositivos, com contagens de linfócitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³ apresentam níveis inferiores de colesterol total, comparados com indivíduos soronegativos, enquanto pacientes com contagens de linfócitos abaixo de 400 células/mm³ apresentam, mais freqüentemente, hipertrigliceridemia.

Durante o curso da infecção pelo HIV observa-se diminuição dos níveis de colesterol total, HDL e LDL, seguido pelo aumento dos triglicérides, nos estágios mais avançados da doença, em pacientes ainda virgens de tratamento. Estas alterações nos níveis dos lipídios são comparáveis às observadas em pacientes com infecções crônicas bacterianas e por outros vírus e são associados às altas concentrações da citocina IFN- α (interferon- α)^(66,67). Além disso, o TNF- α está envolvido na dislipidemia no paciente HIV, sendo que seus níveis aumentam em consequência das infecções oportunistas, associadas às altas taxas de EROs. Os altos níveis de TNF- α , provocam diminuição ainda mais acentuada nos níveis de colesterol total, HDL e LDL⁽⁶⁸⁾. Embora a terapia antirretroviral com zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) e estavudina (D4T) ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos (NNRTIs), pode estar associada à ocorrência de dislipidemia, esta ocorrência é mais freqüente com o uso dos inibidores da enzima protease (IPs). O aumento das concentrações plasmáticas dos lipídios é encontrado em 70-80% dos pacientes que fazem uso de IPs⁽⁶⁹⁾. A suplementação antioxidante, com combinações entre as vitaminas C e E é uma ferramenta barata e eficaz no sentido de minimizar os efeitos colaterais dos antirretrovirais, e prevenir o desenvolvimento de aterosclerose nos pacientes infectados pelo HIV.

Vitaminas do complexo B

Baixos níveis de vitamina B6 (piridoxina) são encontrados em pacientes HIV soropositivos com sintomas de depressão. A normalização dos níveis desse nutriente é capaz de melhorar o estresse psicológico⁽⁷⁰⁾. Considerando que a vitamina B6 é essencial para o metabolismo de vários neurotransmissores como serotonina, dopamina, norepinefrina e ácido gama amino-butírico^{(71)vitamin B6}, sugere-se que a reposição dessa vitamina pode beneficiar os pacientes HIV soropositivos em uso de

antirretrovirais, minimizando os sintomas de depressão, o que pode contribuir para a adesão ao tratamento e melhor prognóstico. Os níveis diminuídos de vitamina B6 diminuem as respostas imunes mediadas por células, incluindo a diminuição da produção de IL-2 e conseqüentemente diminuição da proliferação celular; já no paciente HIV soropositivo, além dos efeitos acima citados, a deficiência de vitamina B6 está associada à diminuição da contagem de células T CD4 e diminuição da atividade das células NK.

A vitamina B12 (cobalamina) é essencial para a síntese de DNA e a proliferação celular. A deficiência dessa vitamina afeta principalmente os tecidos de rápida renovação celular, como a medula óssea, sendo a hematopoiese megaloblástica a principal manifestação^{(72)vitamin B12}. A deficiência de vitamina B₁₂ também está associada às desordens neurológicas⁽⁷³⁾, além de relacionada às alterações funcionais dos neutrófilos, como diminuição da fagocitose, diminuição da contagem de leucócitos e diminuição da relação dos linfócitos CD4/CD8 nos pacientes infectados pelo HIV. Nesses pacientes, a deficiência de Vitamina B12 está associada à progressão mais rápida para AIDS⁽⁷⁴⁾ e maior susceptibilidade aos efeitos tóxicos do AZT sobre a medula óssea. A vitamina B12 atua como *scavenger* de espécies reativas de nitrogênio (ENOs), inibindo a atividade da enzima óxido nítrico sintase⁽⁷⁵⁾, sendo a elevada produção de ENOs um dos fatores responsáveis pelo aumento dos níveis de apoptose de neurônios em pacientes HIV⁽⁷⁶⁾.

Considerações finais

O uso de suplementação com multivitaminas é uma alternativa barata e eficaz que pode auxiliar no tratamento de doenças crônicas em que há produção elevada de EROs e conseqüente estresse oxidativo, como na infecção pelo HIV. Nesses pacientes o uso de suplementação vitamínica pode ser empregado para corrigir as deficiências nutricionais. Nesse sentido, as multivitaminas, principalmente a associação entre as vitaminas antioxidantes A, C, E e β -caroteno e as vitaminas do complexo B, podem ser empregadas desde os estágios iniciais da infecção, melhorando as condições do sistema imune, retardando a progressão para AIDS e possivelmente o uso da terapia antirretroviral.

Ademais, os efeitos tóxicos da terapia antirretroviral podem ser minimizados com o uso de suplementação vitamínica, devendo-se apenas ter cautela no uso da suplementação em função das interações medicamentosas, principalmente com respeito à vitamina E, ajustando-se a dose dos antirretrovirais para manter a eficácia terapêutica. Outra ressalva deve ser feita com relação ao uso de suplementação com vitamina A nas gestantes HIV soropositivas, devido aos fortes indícios de que a vitamina A pode aumentar a transmissão vertical do vírus.

Mais estudos se fazem necessários para melhor avaliar o efeito das vitaminas, isoladamente ou em associação, no paciente HIV soropositivo, pois os estudos realizados até o momento apontam para um resultado benéfico da suplementação vitamínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bulger EM, Maier RV. Antioxidants in critical illness. *Arch Surg* 2001;136(10):1201-7.
2. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem* 2007;18(9):567-79.
3. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1119-28; quiz 1129.
4. Gougeon ML. Apoptosis as an HIV strategy to escape immune attack. *Nat Rev Immunol* 2003;3(5):392-404.
5. Dulger H, Arik M, Sekeroglu MR, Tarakcioglu M, Noyan T, Cesur Y, et al. Pro-inflammatory cytokines in Turkish children with protein-energy malnutrition. *Mediators Inflamm* 2002;11(6):363-5.
6. Savino W. The thymus gland is a target in malnutrition. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 3:S46-9.
7. Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutr Rev* 2002;60(5 Pt 2):S40-5.
8. Beach RS, Mantero-Atienza E, Shor-Posner G, Javier JJ, Szapocznik J, Morgan R, et al. Specific nutrient abnormalities in asymptomatic HIV-1 infection. *Aids* 1992;6(7):701-8.
9. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Wei R, Kapiga S, Villamor E, et al. A randomized trial of multivitamin supplements and HIV disease progression and mortality. *N Engl J Med* 2004;351(1):23-32.
10. Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Tam C, Kovacs CM, Salit IE, et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *Aids* 1998;12(13):1653-9.
11. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000;408(6809):239-47.
12. Treitinger A, Spada C, Masokawa IY, Verdi JC, Van Der Sander Silveira M, Luis MC, et al. Effect of N-acetyl-L-cysteine on lymphocyte apoptosis, lymphocyte viability, TNF-alpha and IL-8 in HIV-infected patients undergoing anti-retroviral treatment. *Braz J Infect Dis* 2004;8(5):363-71.
13. Jaruga P, Jaruga B, Gackowski D, Olczak A, Halota W, Pawlowska M, et al. Supplementation with antioxidant vitamins prevents oxidative modification of DNA in lymphocytes of HIV-infected patients. *Free Radic Biol Med* 2002;32(5):414-20.
14. de Souza Junior O, Treitinger A, Baggio GL, Michelon C, Verdi JC, Cunha J, et al. alpha-Tocopherol as an antiretroviral therapy supplement for HIV-1-infected patients for increased lymphocyte viability. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(4):376-82.
15. Neves FF, Vannucchi H, Jordao AA, Jr., Figueiredo JF. Recommended dose for repair of serum vitamin A levels in patients with HIV infection/AIDS may be insufficient because of high urinary losses. *Nutrition* 2006;22(5):483-9.
16. Kotler DP. Nutritional alterations associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25 Suppl 1:S81-7.
17. Gil L, Martinez G, Gonzalez I, Tarinas A, Alvarez A, Giuliani A, et al. Contribution to characterization of oxidative stress in HIV/AIDS patients. *Pharmacol Res* 2003;47(3):217-24.
18. Bossis G, Salinas S, Cartier C, Devaux C, Briant L. NF-kappaB activation upon interaction of HIV-1 envelope glycoproteins with cell surface CD4 involves IkkappaB kinases. *FEBS Lett* 2002;516(1-3):257-64.
19. Patrick L. Nutrients and HIV: part three - N-acetylcysteine, alpha-lipoic acid, L-glutamine, and L-carnitine. *Altern Med Rev* 2000;5(4):290-305.
20. Deloria-Knoll M, Steinhoff M, Semba RD, Nelson K, Vlahov D, Meinert CL. Effect of zinc and vitamin A supplementation on antibody responses to a pneumococcal conjugate vaccine in HIV-positive injection drug users: a randomized trial. *Vaccine* 2006;24(10):1670-9.
21. Semba RD, Ndugwa C, Perry RT, Clark TD, Jackson JB, Melikian G, et al. Effect of periodic vitamin A supplementation on mortality and morbidity of human immunodeficiency virus-infected children in Uganda: A controlled clinical trial. *Nutrition* 2005;21(1):25-31.
22. Kassu A, Van Nhien N, Nakamori M, Diro E, Ayele B, Mengistu G, et al. Deficient se-rum retinol levels in HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis in Gondar, Ethiopia. *NUTRITION RESEARCH* 2007;27(2):86-91.
23. Ross AC. Vitamin A supplementation and retinoic acid treatment in the regulation of antibody responses in vivo. *Vitam Horm* 2007;75:197-222.
24. Hussey GD, Klein M. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 1990;323(3):160-4.
25. Semba RD. Vitamin A and human immunodeficiency virus infection. *Proc Nutr Soc* 1997;56(1B):459-69.
26. Villamor E, Mbise R, Spiegelman D, Hertzmark E, Fataki M, Peterson KE, et al. Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. *Pediatrics* 2002;109(1):E6.
27. Semba RD, Graham NM, Caiaffa WT, Margolick JB, Clement L, Vlahov D. Increased mortality associated with vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Intern Med* 1993;153(18):2149-54.
28. Mehta S, Fawzi W. Effects of vitamins, including vitamin A, on HIV/AIDS patients. *Vitam Horm* 2007;75:355-83.
29. Phuapradit W, Chaturachinda K, Taneepanichskul S, Sirivarasry J, Khupulsup K, Lerdvuthisophon N. Serum vitamin A and beta-carotene levels in pregnant women infected with human immunodeficiency virus-1. *Obstet Gynecol* 1996;87(4):564-7.
30. Melikian G, Mmiro F, Ndugwa C, Perry R, Jackson JB, Garrett E, et al. Relation of vitamin A and carotenoid status to growth failure and mortality among Ugandan infants with human immunodeficiency virus. *Nutrition* 2001;17(7-8):567-72.
31. Fawzi W. Micronutrients and human immunodeficiency virus type 1 disease progression among adults and children. *Clin Infect Dis* 2003;37 Suppl 2: S112-6.
32. MacDonald KS, Malonza I, Chen DK, Nagelkerke NJ, Nasio JM, Ndinya-Achola J, et al. Vitamin A and risk of HIV-1 seroconversion among Kenyan men with genital ulcers. *Aids* 2001;15(5):635-9.
33. Fawzi WW, Mbise R, Spiegelman D, Fataki M, Hertzmark E, Ndossi G. Vitamin A supplements and diarrheal and respiratory tract infections among children in Dar es Salaam, Tanzania. *J Pediatr* 2000;137(5):660-7.
34. Evans HM, Bishop KS. On The Existence Of A Hitherto Unrecognized Dietary Factor Essential For Reproduction. *Science* 1922;56(1458):650-651.
35. Schwarz K. Role Of Vitamin E, Selenium, And Related Factors In Experimental Nutritional Liver Disease. *Fed Proc* 1965;24:58-67.
36. Burton GW, Cheng SC, Webb A, Ingold KU. Vitamin E in young and old human red blood cells. *Biochim Biophys Acta* 1986;860(1):84-90.
37. Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G, Waeg G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1 Suppl):314S-321S.
38. Dieber-Rotheneder M, Puhl H, Waeg G, Striegl G, Esterbauer H. Effect of oral supplementation with D-alpha-tocopherol on the vitamin E content of human low density lipoproteins and resistance to oxidation. *J Lipid Res* 1991;32(8):1325-32.
39. Ohnishi ST, Ohnishi T, Ogunmola GB. Sick cell anemia: a potential nutritional approach for a molecular disease. *Nutrition* 2000;16(5):330-8.
40. Gross S, Melhorn DK. Vitamin E-dependent anemia in the premature infant. *J Pediatr* 1974;85(6):753-9.
41. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med* 2007;43(1):4-15.
42. Traber MG. Vitamin E regulatory mechanisms. *Annu Rev Nutr* 2007;27:347-62.
43. Kayden HJ, Traber MG. Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. *J Lipid Res* 1993;34(3):343-58.
44. Burton GW, Traber MG. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annu Rev Nutr* 1990;10:357-82.
45. Kalebic T, Kinter A, Poli G, Anderson ME, Meister A, Fauci AS. Suppression of human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocytic cells by glutathione, glutathione ester, and N-acetylcysteine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(3):986-90.
46. Numakawa Y, Numakawa T, Matsumoto T, Yagasaki Y, Kumamaru E, Kunugi H, et al. Vitamin E protected cultured cortical neurons from oxidative stress-induced cell death through the activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Neurochem* 2006;97(4):1191-202.
47. Spada C, Treitinger A, Reis M, Masokawa IY, Verdi JC, Luiz MC, et al. An evaluation of antiretroviral therapy associated with alpha-tocopherol supplementation in HIV-infected patients. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(5):456-9.
48. Wu D, Liu L, Meydani M, Meydani SN. Vitamin E increases production of vasodilator prostanoids in human aortic endothelial cells through opposing effects on cyclooxygenase-2 and phospholipase A2. *J Nutr* 2005;135(8):1847-53.
49. Azzi A, Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles. *Prog Lipid Res* 2000;39(3):231-55.
50. Brigelius-Flohe R, Kelly FJ, Salonen JT, Neuzil J, Zingg JM, Azzi A. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr* 2002;76(4):703-16.
51. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002;16(1):73-6.
52. Mastaloudis A, Morrow JD, Hopkins DW, Devaraj S, Traber MG. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. *Free Radic Biol Med* 2004;36(10):1329-41.
53. Schwedhelm E, Maas R, Troost R, Boger RH. Clinical pharmacokinetics of antioxidants and their impact on systemic oxidative stress. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(5):437-59.
54. Traber MG. The ABCs of vitamin E and beta-carotene absorption. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):3-4.

55. Tang AM, Graham NM, Semba RD, Saah AJ. Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression. *Aids* 1997;11(5):613-20.
56. Landes N, Pfluger P, Kluth D, Birringer M, Ruhl R, Bol GF, et al. Vitamin E activates gene expression via the pregnane X receptor. *Biochem Pharmacol* 2003;65(2):269-73.
57. Traber MG. Vitamin E, nuclear receptors and xenobiotic metabolism. *Arch Biochem Biophys* 2004;423(1):6-11.
58. Jariwalla RJ, Harakeh S. Antiviral and immunomodulatory activities of ascorbic acid. *Subcell Biochem* 1996;25:213-31.
59. Lelievre JD, Arnoult D, Petit F, Estaquier J. [HIV1-associated CD4 T lymphocyte apoptosis]. *Rev Med Interne* 2003;24(8):522-9.
60. Jaruga P, Jaruga B, Olczak A, Halota W, Olinski R. Oxidative DNA base damage in lymphocytes of HIV-infected drug users. *Free Radic Res* 1999;31(3):197-200.
61. Jaruga P. [Oxidation mechanisms and anti-oxidation in HIV infected patients-effect on disease progression]. *Postepy Hig Med Dosw* 1999;53(1):43-54.
62. Lutsenko EA, Carcamo JM, Golde DW. Vitamin C prevents DNA mutation induced by oxidative stress. *J Biol Chem* 2002;277(19):16895-9.
63. May JM. Is ascorbic acid an antioxidant for the plasma membrane? *Faseb J* 1999;13(9):995-1006.
64. Bruno RS, Leonard SW, Atkinson J, Montine TJ, Ramakrishnan R, Bray TM, et al. Faster plasma vitamin E disappearance in smokers is normalized by vitamin C supplementation. *Free Radic Biol Med* 2006;40(4):689-97.
65. Azzi A, Breyer I, Feher M, Pastori M, Ricciarelli R, Spycher S, et al. Specific cellular responses to alpha-tocopherol. *J Nutr* 2000;130(7):1649-52.
66. Capili B, Anastasi JK. HIV and hyperlipidemia: current recommendations and treatment. *Medsurg Nurs* 2006;15(1):14-9, 35; quiz 20.
67. Penzak SR, Chuck SK. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect Dis* 2000;32(2):111-23.
68. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000;133(8):622-34.
69. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(2):89-99.
70. Shor-Posner G, Feaster D, Blaney NT, Rocca H, Mantero-Atienza E, Szapocznik J, et al. Impact of vitamin B6 status on psychological distress in a longitudinal study of HIV-1 infection. *Int J Psychiatry Med* 1994;24(3):209-22.
71. Shiloh R, Weizman A, Weizer N, Dorfman-Etrog P, Munitz H. [Antidepressive effect of pyridoxine (vitamin B6) in neuroleptic-treated schizophrenic patients with co-morbid minor depression--preliminary open-label trial]. *Harefuah* 2001;140(5):369-73, 456.
72. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007;21(3):113-30.
73. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5(11):949-60.
74. Tang AM, Graham NM, Chandra RK, Saah AJ. Low serum vitamin B-12 concentrations are associated with faster human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) disease progression. *J Nutr* 1997;127(2):345-51.
75. Brouwer M, Chamulitrat W, Ferruzzi G, Sauls DL, Weinberg JB. Nitric oxide interactions with cobalamins: biochemical and functional consequences. *Blood* 1996;88(5):1857-64.
76. Mollace V, Nottet HS, Clayette P, Turco MC, Muscoli C, Salvemini D, et al. Oxidative stress and neuroAIDS: triggers, modulators and novel antioxidants.

TRATAMENTO ANTI-HIV: NOVAS ESTRATÉGIAS

ANTI-HIV TREATMENT: NEW STRATEGIES

Dr^a Shirley Kominakis^{1,2}, Rafael Gonçalves de Azevedo².

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

2- Laboratório de Biologia Molecular da Faculdade de Medicina da Fundação Lusíada – Santos.

RESUMO

Embora a descoberta dos anti-virais tradicionais tenha produzido notável sucesso nos últimos anos, a tendência dos vírus de desenvolverem resistência, que resulta em tratamentos pobre e sub-ótimos, continuamente traz incentivos comercial e médico para o desenvolvimento de terapêuticas efetivas e inovadoras.

O desenvolvimento de drogas para infecção do HIV tornou-se freqüente depois que o vírus foi descoberto. Desde então, o progresso tem sido substancial. Nós revisamos opções de tratamento atuais, considerando novos mecanismos e alvos que podem ser explorados.

Descritores: HIV-1; resistência aos anti-retrovirais; novos tratamentos.

ABSTRACT

Although traditional antiviral drug-discovery approaches have yielded notable successes in recent years, the propensity of viruses to develop drug resistance that results in suboptimal and poor treatment, continuing to provide commercial and medical incentive for developing more innovate and effective therapeutics.

The devepment of drugs for HIV infection began soon after the virus was discovery 25 years ago. Since then, progress has been substantial. Here we review the current treatment options, consider novel mechanisms and targets that can be explore.

Keywords: HIV-1; antiretrovirals resistance; new treatments.

INTRODUÇÃO

Com o início da terapia antiretroviral combinada (HAART) em 1996 houve considerável diminuição da mortalidade e morbidade entre os indivíduos infectados pelo HIV-1.

Por outro lado, o maior impedimento para o sucesso da terapia é a emergência de resistência aos anti-retrovirais (ARV) que se tornou um problema para o bom gerenciamento do tratamento. O HAART alveja as enzimas virais, transcriptase reversa e protease, impedindo etapas chave do ciclo replicativo, a produção do DNA complementar e a maturação viral.

Naturalmente o HIV-1 possui uma alta diversidade genética com um rápido *turnover* (10^{11} vírus e 10^8 células infectadas/dia), que implica em erros na incorporação dos nucleotídeos por parte da enzima viral transcriptase reversa e da RNA polimerase II humana (Mansky et al, 1995; Menendez-Arias et al, 2001; Preston et al, 1988; Roberts et al, 1988). Assim, mutações que não influenciam na capacidade replicativa do vírus, se acumulam no genoma viral. A diversidade das populações do HIV-1 suporta a hipótese que importantes mutações de resistência a drogas já existem antes mesmo do início da terapia (Coffin et al, 1995).

Fatores importantes contribuem para o surgimento de resistência aos ARV como a falta de adesão ao tratamento, causas farmacológicas, como alterações na absorção, eliminação

rápida, penetração insuficiente em alguns reservatórios anatómicos do HIV, e interações medicamentosas também estão envolvidas, os efeitos colaterais e a transmissão de partículas virais que já carregam genes com resistência (Pierson et al, 2000; Ghosn et al, 2006). Logo, se a supressão viral é incompleta ocorre a seleção de variantes resistentes que sobrepujam as populações sensíveis.

Indivíduos sob tratamento e que já experimentaram diferentes esquemas ARV, tem maior probabilidade de falharem ao tratamento.

A pesquisa de novos fármacos para o tratamento ARV avança a cada dia, não só devido ao surgimento de resistência as drogas atuais, mas também a procura de uma melhor qualidade de vida para o indivíduos infectado.

O tratamento ARV atual conta com novos alvos que interferem em diferentes etapas do ciclo replicativo do HIV-1. Os inibidores de fusão a célula alvo, os inibidores de entrada (inibidor do co-receptor CCR5 e CXCR4) e os inibidores de integração.

Outras drogas também estão em avançado desenvolvimento e, em classes de drogas já conhecidas, como é o caso de dois inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN), o *rilpivirine* (TMC-278) e o *etravirine* (TMC-125), não havendo resistência cruzada com ARV desta classe. Dentro da classe de inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) não há muito interesse no desenvolvimento de novas drogas, pois as

atuais já possuem boa tolerância e segurança a longo termo. Mesmo assim, temos os NRTIs em desenvolvimento, *amdoxovir*, *apricitabine*, *racivir* e o *reverset* (Flexner et al, 2007).

Novos alvos anti-retrovirais

Integrase

O inibidor de integrase, *raltegravir*, parece ser tão potente quanto qualquer anti-retroviral previamente desenvolvido, possuindo atividade para todas as variantes de resistência do HIV-1 por alvejar uma enzima muito conservada (Cahn et al, 2007).

Foi aprovado em Outubro de 2007 pelo *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos (FDA) para ser utilizado como parte da terapia combinada. Indivíduos virgens de tratamento, experimentados com muitos tratamentos e sob terapia pesada, alcançam viremia indetectável (valores de carga viral plasmática < 50 cópias/mL), juntamente com terapia combinada, apesar das poucas opções (Evering et al, 2007). A enzima integrase do HIV-1 catalisa o processo de integração do genoma viral ao humano. Após a transcrição reversa a integrase monta um complexo estável com o DNA viral. A integração do genoma viral ao do hospedeiro necessita de dois passos, sendo que este processo é essencial para a formação da latência e arquivo viral. No primeiro passo da integração, dois nucleotídeos são retirados das porções terminais da fita de DNA viral e no segundo o DNA viral é inserido no genoma do hospedeiro, denominado de transferência de fita, onde o raltegravir age. O grupo funcional do raltegravir interage com metais divalentes que estão dentro do sítio ativo da integrase do HIV-1. Esta droga é ativa para variantes R5 ou X4 do HIV-1 *in vitro*, sendo que *in vivo*, apresenta em monoterapia queda no *baseline* de carga viral de 2log (Hazuda et al, 2000; Miller et al, 2006).

Um estudo avaliou 178 pacientes em avançado estágio de infecção, com documentada resistência a múltiplas drogas por 24 semanas com regimes de tratamento contendo raltegravir, com randomização estratificada pelo uso de efuvirtide (T20-inibidor de fusão) (Grinsztejn et al, 2007). Os resultados foram positivos, tendo uma taxa de descontinuação do tratamento por falta de eficácia no braço raltegravir de 11% comparada a 60% do braço placebo; viremia <50 cópias/mL de 65% versus 13%, taxa de descontinuação por efeitos adversos foi igual nos dois grupos; a queda de carga viral foi de 1.80log no braço raltegravir e de 0.35log no placebo. Em pacientes que receberam efuvirtide, a eficácia do raltegravir excedeu 90% comparada com 25% no grupo placebo. A recuperação do CD4 também foi observada com o uso do raltegravir (Grinsztejn et al, 2007).

Outros estudos evidenciaram que pacientes que não haviam recebido o inibidor de entrada darunavir e o de fusão efuvirtide, a resposta virológica excedeu 90% (Flexner, 2007).

Três modelos mutacionais foram descritos, N155H, Q148K/R/H e raramente Y143 R/C, sendo que suas implicações clínicas não são conhecidas (Cahn et al, 2007).

Inibidores de Entrada

Os inibidores de entrada atuam no momento da entrada do HIV-1 na célula alvo.

O vírus se liga ao receptor CD4 e após mudanças conformacionais, ocorre a ligação da alça V3 viral ao co-receptor celular. Em cultura de células, vários co-receptores facilitam a entrada

do vírus, mas *in vivo* dois são os principais, o CCR5 (R5) e o CXCR4 (X4) (Allen et al, 2007).

O vírus determina a escolha do co-receptor celular e se vai infectar linfócitos ou monócitos, sendo este evento denominado de tropismo viral. O vírus monotrópico utiliza para a entrada o co-receptor R5 e o linfotrópico o X4 (Berger et al, 1999).

Nos estágios iniciais da infecção ocorre a ligação do vírus as células que possuem o R5 (vírus monotrópico) e nos estágios finais da infecção acontece a troca de tropismo (*coreceptor switch*) para as que possuem o X4 (vírus linfotrópico), sendo este mais patogênico e responsável pela indução de sincício. A mudança de tropismo do vírus indica um mal prognóstico com progressão rápida da doença e perda importante de células T CD4+.

Um fator do hospedeiro que impede a entrada do vírus na célula alvo é a homozigose para deleção de 32 pares de bases no gene que codifica o receptor CCR5 ($\Delta 32$), o mais utilizado pelo HIV-1 na infecção (REFER). Aqueles indivíduos que são heterozigotos para a deleção apresentam uma progressão mais lenta para a doença (Resch et al, 2001).

O co-receptor CCR5 parece não ser essencial nos humanos, pois indivíduos que tem homozigose para $\Delta 32$ vivem muito bem. A partir deste pressuposto, muitos inibidores de entrada estão sendo desenvolvidos, como exemplos, o *Tanox* que bloqueia o receptor CD4; o *Anormed* que alveja o CXCR4 que obteve sucesso em experimentos de cultura, mas em estudos clínicos de fase 1 a 3 demonstraram problemas quanto aos efeitos em humanos (Lengauer et al, 2007).

Uma pequena molécula da Pfizer, o maraviroc (Selzentry nos EUA e Celsentri no resto do mundo) é o primeiro inibidor de CCR5 aprovado pelo FDA nos EUA e pela Agência de Medicina Européia. Ele possui uma excelente atividade anti-HIV e eficácia após 24 semanas de tratamento, mas não tem atividade contra variantes X4. Assim, pacientes que forem elegíveis para seu uso devem fazer antes um teste de tropismo viral. Outro inibidor de CCR5 é o *vicriviroc* (Schering-Plough) com a mesma ação do *maraviroc* (Lengauer et al, 2007).

Num primeiro momento pareceu evidente que a droga ao alvejar um co-receptor celular pelo menos retardaria o aparecimento de mutações no HIV-1. Pelo contrário, surgiram mutações na região viral de ligação com o co-receptor (região V3) e, além disso, foi observada a troca do uso do co-receptor pelo vírus, ou a seleção de variantes CXCR4 que antes representavam a população minoritária. De fato, em alguns seguimentos clínicos metade dos indivíduos que falharam ao tratamento mostrou a troca de R5 para X4 (Mori et al, 2007).

Os dois antagonistas para X4 mostraram atividade anti-HIV, com mudanças inconsistentes na concentração viral plasmática. Nos indivíduos tratados com essas drogas ocorre elevação dos neutrófilos, linfócitos e monócitos, que sugere a função do X4 no tráfego destas células.

De fato, uma dessas drogas, o AMD 3100, está sendo utilizada como recrutador de células precursoras (*stem cell*) em pacientes com várias doenças malignas (Stone et al, 2007).

O X4 tem como ligante a quimiocina SDF1 e representa função crítica na migração axônica central e periférica e, no desenvolvimento do sistema nervoso.

R5 e X4 tem funções fisiológicas como mediadores na defesa do hospedeiro e o X4 no desenvolvimento fetal.

Embora indivíduos com deleção $\Delta 32$ no CCR5 sejam fenotipicamente normais e, protegidos da infecção do HIV, estudos recentes mostraram que a inativação deste receptor leva a encefalite severa depois da infecção pelo Vírus do Oeste do Nilo (Glass et al, 2006).

Um estudo com o antagonista de CCR5 *vicriviroc*, reportou quatro casos de linfoma em 86 pacientes tratados por 48 semanas. Apesar deste resultado, não está claro se a causadora do linfoma foi realmente a droga.

O primeiro fármaco com ação contra a etapa de fusão viral a célula foi o T-20 (Enfurvitide; Fuzeon, Roche), aprovado para uso clínico nos Estados Unidos e na Europa em maio de 2003 (Robertson, 2003).

O T-20 é um peptídeo sintético formado por 36 aminoácidos homólogos aos aminoácidos das posições 643 a 678, localizados na região HR2 da gp41. Esse medicamento foi sintetizado a partir de um subtipo B do HIV-1 e possui ação contra a região HR1 da gp41, impedindo a ligação desta região com a HR2 e uma imediata mudança estrutural, que acarreta posteriormente a fusão das membranas viral e celular. A adesão do T-20 com a região HR1 não ocorre quando a gp41 está em sua configuração natural, mas apenas quando esta glicoproteína encontra-se com sua configuração na fase intermediária do processo de fusão, iniciado com a união da gp120 com o receptor CD4. Dessa maneira, o T-20 interrompe as mudanças estruturais entre as seis-hélices (*six-helix-bundle*) super-enroladas, HR1 e HR2, e impede a formação do peptídeo terminal de fusão, fundamental para a entrada do capsídeo viral no citoplasma celular (Briz et al, 2006; Cervia et al, 2003; De Clercq, 2004; Hanna et al, 2002; Miller et al, 2004; Si-Mohamed et al, 2006; Moore et al, 2003).

O tratamento com o T20 é indicado para indivíduos HIV+ multi falidos (experimentados para vários esquemas de tratamento). O T20 deve ser administrado com terapia combinada de base sendo observado o surgimento de mutações de resistência em curtos períodos (Xu et al, 2005). Outro fator que influi na adesão ao tratamento com o T20 é o fato de sua administração ser subcutânea e o aparecimento de nódulos doloridos no local.

Proteínas regulatórias

O HIV produz proteínas que atuam como transativadores transcripcionais do genoma viral e também como antagonistas da defesa do hospedeiro. Assim, representam importantes alvos para a droga.

A proteína *nef* que inibe a apoptose das células infectadas pode ser deletada produzindo vírus mutantes de reduzida virulência em primatas. Estes vírus são capazes de infectar e replicar em outros animais e causar doença em humanos (Greenough et al, 1999). Um antagonista químico de *nef* é rapidamente selecionado para resistência, como seu alvo não é essencial, não produziu reduções significantes do RNA plasmático viral.

Um antagonista da proteína viral *tat* não apresentou atividade anti-HIV em 96 pacientes tratados por 12 semanas (Haubrich et al, 1995)

A mifepristona (análogo da progesterona) que interfere na função da proteína *vpr* do HIV, não teve nenhuma atividade com doses superiores a 225mg/dia administrada em 56 pacientes HIV+ por 28 dias (Para et al, 2006)

Proteínas do Hospedeiro

O sucesso para a replicação viral do HIV depende também de várias proteínas do hospedeiro. O cuidado que deve ser tomado é que em geral as proteínas do hospedeiro têm funções celulares primordiais.

A APOBEC 3G, uma enzima celular deaminase citidina, é incorporada na partícula viral recém formada e é capaz de inativar o RNA/DNA do HIV. Por outro lado, a proteína viral *vif* é capaz de degradar a APOBEC 3G por formar complexo marcando-a para ubiquitinação via proteossoma. Assim, estratégias farmacológicas que neutralizem *vif* ou hiper regulassem a expressão da APOBEC 3G protegeria as células da infecção (Sawyer et al, 2004).

Estratégias para melhorar a resposta imune têm sido testadas. Os resultados de seguimentos clínicos com testes de vacinas terapêuticas tem sido desapontadores, pelo menos até o momento. Por exemplo, se os enfoques vacinais mais sofisticados teriam algum ganho em indivíduos com infecção estabelecida é especulativo (McMichael et al, 2006).

A terapia com citocinas permanece sob interesse de alguns pesquisadores. Terapia com interleucina 2 (IL-2) certamente melhora a contagem de células CD4+, mas não tem impacto nas concentrações de RNA viral. Além disso, o alto custo, a toxicidade e a administração parenteral, faz com que este tratamento não seja uma boa opção. Outras terapias imunes, incluindo a ciclosporina A e os corticosteróides não produziram benefícios em curtos seguimentos clínicos (Mitsuyasu et al, 2007).

Perspectivas Futuras

A procura incessante de fármacos para novos alvos contra a replicação do HIV-1 tem por objetivo baixar a níveis indetectáveis a carga viral aumentando a sobrevida dos indivíduos infectados. Isso com o maior nível de segurança, ou seja, maior tolerabilidade e menor toxicidade. Para regimes assim, se houver falha será devido a falta de adesão ou mesmo a pré-existência de variantes resistentes que foram transmitidas. Um exemplo de drogas toleráveis por longos períodos, com poucos ou ausentes efeitos é a lamivudina, a emtricitabina e o tenofovir.

Um impedimento de boa resposta é a alta variabilidade farmacocinética intra e inter indivíduo para as drogas. Possíveis explicações podem ser a alimentação, medicações intercorrentes, interações entre as drogas e influências genéticas e ambientais.

A farmacogenômica e a terapia individualizada serão importantes ferramentas futuras no gerenciamento do tratamento ARV. Podemos tomar como exemplo, indivíduos que apresentam a Síndrome da Hipersensibilidade ao *abacavir* (HSS) fortemente associada com o HLA-B*5701 (Laura et al, 2007). Um HLA (*human leukocyte antigen*) com contribuições adicionais de um haplotipo ancestral que inclui o HSP70-HOM (HSPA1L), um locus que codifica uma proteína do choque térmico (Martin et al, 2004). Na população caucasiana, a presença destes dois marcadores tem um possível valor preditivo para HSS de 93,8% e valor preditivo negativo de 99,5%. Devido a forte associação, os pacientes elegíveis para receberem o abacavir devem fazer um teste prévio (Hammond et al, 2007).

Alguns regimes estão associados a doenças cardiovasculares, como por exemplo, os que incluem o *ritonavir* que eleva os lipídeos no sangue (triglicérides e colesterol). Assim, fatores genéticos e idade devem ser levados em conta na hora do tratamento.

Um outro enfoque importante é a co-infecção do HIV com outros vírus. Como exemplo, temos a co-infecção HIV/HBV onde a prevalência mais alta se encontra nos países em desenvolvimento. Vários nucleosídeos e nucleotídeos antivirais inibem

as transcriptases reversas do HIV e HBV e possuem atividade clínica para ambos. Em um estudo três indivíduos co-infectados que somente receberam tratamento para o HBV (*entecavir*), apresentaram a mutação M184V no gene da transcriptase reversa do HIV-1 (McMahon et al, 2007). Eles apresentaram o aumento de 1log na carga viral do HIV sem terem recebido nenhuma droga específica para este vírus. Indivíduos com infecção crônica pelo HBV devem receber tratamento anti-HIV que realmente depletem sua replicação e evitar inibidores nucleo-

sídeos e nucleotídeos em regiões com alta prevalência de co-infecções. Isto poderá ser alcançado com o desenvolvimento de novos fármacos que irão impedir o surgimento de resistência. Nos últimos cinco anos a resposta ao tratamento ARV tem melhorado e, atualmente com 40 milhões de indivíduos infectados pelo HIV-1 no mundo, acreditamos que quanto maior o interesse pelo desenvolvimento e o entendimento do funcionamento de novas drogas maior será a perspectiva de vida destes indivíduos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allen, S.J.; Crown, S.E.; Handel, T.M. 2007. Chemokine:Receptor Structure, Interactions, and Antagonism. *Annu. Rev. Immunol.* 25:787–820.
- Berger, E.A.; Murphy, P.M.; Farber, J.M. 1999. *Annu. Rev. Immunol.* 17: 657–700.
- Briz V, Poveda E, Soriano V. 2006. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. *J Antimicrob Chemother.* 57(4):619-27.
- Cahn, P; Sued, O. 2007. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy. *Lancet* 369: 1235-1236.
- Cervia J. S.; Smith M. A. Enfuvirtide (T-20): A Novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Fusion Inhibitor. 2003. *Reviews of anti-infective agents*, 1102-1106.
- Coffin, J. M. 1995. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 267:483–489.
- De Clercq, E., 2004. Antiviral drugs in current clinical use. *Journal of Clinical Virology*, 30:115-133.
- Evering, T.H; Markowitz, M. 2007. Raltegravir (MK-0518): an integrase inhibitor for the treatment of HIV-1. *Drugs of Today* 43 (12): 865-877
- Flexner, C. HIV drug development: the next 25 years. 2007. *Nature Reviews Drug Discovery*. www.nature.com/reviews
- Ghosh, J.; Pellegrin, I.; Goujard, C.; Deveau, C.; Viard, J.P.; Galimand, J.; Harzic, M.; Tamalet, C.; Meyer, L.; Rouzioux, C.; Chaix, M.L. 2006. HIV-1 resistant strains acquired of primary infection massively fuel the cellular reservoir and persist for lengthy periods of time. *AIDS* 20: 159-170.
- Glass, W. G. et al. 2006. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. *J. Exp. Med.* 203: 35–40.
- Greenough, T.C.; Sullivan, J.L.; Desrosiers, R.C. 1999. Declining CD4 T cell counts in a person infected with nef-deleted HIV-1. *N. Engl. J. Med.* 340: 236-23.
- Grinsztejn, B.; Nguyen, B-Y; Katlama, C. 2007. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 369: 1261–1269.
- Hammond, E.C.; Mamotte, Nolan, D.; Mallal, S. 2007. HLA-B*5701 typing: evaluation of an allele-specific polymerase chain reaction melting assay. *Tissue Antigens* 70: 58–61
- Hanna, S.L.; Chunfu, Y.; Owen, S.M.; Lal, R.B. 2002. Resistance mutation in HIV entry inhibitors. *AIDS* 16:1603-1608.
- Haubrich, R. H. et al. 1995. A randomized trial of the activity and safety of Ro 24-7429 (tat antagonist) versus nucleoside for HIV infection. *J. Infect. Dis.* 172: 1246–1252.
- Hazuda, D.J.; Felock, P.; Witmer, M. 2000. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* 287: 646–50.
- Laura J. Waters, Sundhiya Mandalia, Brian Gazzard and Mark Nelson. 2007. Prospective HLA BM5701 screening and abacavir hypersensitivity: a single centre experience. *AIDS* 21:2533–2549.-
- Lengauer, T.; Sander, O.; Sierra, S.; Thielen, A. Kaiser, R. 2007. Bioinformatics prediction of HIV coreceptor usage. *Nature Biotechnology* 25: 1407-1410.
- Mansky, L. M.; Temin, H. M. 1995. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. *J. Virol.* 69:5087–5094.
- Martin, A. M. et al. 2004. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic HSP70-HOM variant. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 101: 4180–4185.
- McMahon, M. A. et al. 2007. The HBV drug entecavir — effects on HIV-1 replication and resistance. *N. Engl. J. Med.* 356: 2614–2621.
- McMichael, A.J. HIV Vaccines. 2006. *Annu. Rev. Immunol.* 24:227–55.
- Menendez-Arias, L. 2002. Molecular basis of fidelity of DNA synthesis and nucleotide specificity of retroviral reverse transcriptases. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 71:91–147.
- Miller, M.; Witmer, M.; Stillmock, K. Biochemical and antiviral activity of MK-0518, a potent HIV integrase inhibitor. 2006. 16th International AIDS Conference; Toronto, Canada, Aug 13–1. Abstract THAA0302.
- Miller, D.M.; Hazuda, D.J., 2004. HIV resistance to the fusion inhibitor enfuvirtide: mechanisms and clinical implications. *Drug Resistance Update*, 7:89-95.
- Mitsuyasu, R. et al. 2007. The virologic, immunologic, and clinical effects of interleukin 2 with potent antiretroviral therapy in patients with moderately advanced human immunodeficiency virus infection: a randomized controlled clinical trial — AIDS Clinical Trials Group 328. *Arch. Intern. Med.* 167, 597–605.
- Moore J. P.; Doms R. W. 2003. The entry of entry inhibitors: A fusion of science and medicine. 2003. *PNAS* 100;10598-10602.
- Mori, J. et al. *Antivir. Ther.* 12, S12 (2007).
- Para, M. F. et al. 2006. in Program and Abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract H-256 (ASM Press, Herndon, Virginia).
- Pierson, T.; McArthur, J.; Siliciano, R. 2000. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annu. Rev. Immunol.* 18: 665-708.
- Preston, B. D.; Poesz, B. J.; and Loeb, L. A. 1988. Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. *Science* 242:1168–1171.
- Resch, W.; Hoffman, N.; Swanstrom, R. 2001. Improved Success of Phenotype Prediction of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Envelope Variable Loop 3 Sequence Using Neural Networks. *Virology* 288: 51-62.
- Roberts, J. D.; Bebenek, K.; Kunkel, T. A. 1988. The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. *Science* 242:1171–1173.
- Robertson D. US FDA approves new class of HIV therapeutics. 2003. *Nat Biotechnol.* 21(5):470-1.
- Sawyer SL, Emerman M, Malik HS. 2004. Ancient adaptive evolution of the primate antiviral DNA editing enzyme APOBEC3G. *PLoS Biol.* 2: 1278-96.
- Si-Mohamed, A.; Piketty, C.; Tisserand, P.; LeGoff, J.; Weiss, L.; Charpentier, C.; Kazatchkine, M.; Bélec, L. 2006. Increases polymorphism in the HR1 gp41 env gene encoding the Enfuvirtide (T20) target in HIV-1 variants harboring multiple antiretroviral drug resistance mutations in the pol gene. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. (in press)*.
- Stone, N. D. et al. 2007. Multiple dose escalation study of the safety, pharmacokinetics, and biologic activity of oral AMD070, a selective CXCR4 receptor inhibitor, in human subjects (ACTG A5191). *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 (doi:10.1128/AAC.00013-07).
- Xu, L.; Pozniak, A.; Wilfire, A.; Stanfield-Oakley, S. A.; Mosier, S. M.; Ratcliffe, D.; Workman, J.; Joall, A.; Myers, R.; Smit, E.; Cane, P. A.; Greenberg, M. L.; Pillay, D. 2005. Emergence and Evolution of Enfuvirtide Resistance Following Long-Term Therapy Involves Heptad Repeat 2 Mutations Within gp41. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 1113-1119.

HIV E DEMÊNCIA

HIV AND DEMENCY

Ciane Cristina Mackerte^{1,2}, Patricia Piaskowy²

1- Doutoranda da Universidade Federal de São Paulo, Médica do Programa Municipal DST-AIDS do Paraná;

2- Docente da Universidade Positivo;

RESUMO

Diferente de outras doenças, a demência relacionada ao HIV-1 não é uma causa direta de morte amplamente reconhecida¹. Ela é ocasionada por um processo inflamatório desencadeado pela presença e replicação viral no SNC, manifestando-se principalmente por alterações cognitivas, comportamentais e motoras. Seu curso é variável, podendo evoluir em fases mais avançadas para uma deteriorização severa e morte. Exames de imagem podem demonstrar uma atrofia cortical e o exame do LCR pode servir como um marcador de vulnerabilidade. O tratamento de escolha atualmente é a terapia com HAART, a qual diminuiu tanto a incidência quanto a severidade da doença¹. A tendência é que com o aumento da sobrevida desses pacientes, eleve-se também a prevalência dessa doença e de suas complicações.

Descritores: HIV, AIDS, Demência, Anti-retroviral, Síndrome Demencial

ABSTRACT

Unlike other diseases, the HIV-1 associated dementia (HAD) is not widely recognized as a direct cause of death. It is caused by an inflammatory process due to the presence and active viral replication in the Central Nervous System, manifested by cognitive, behavioral and motor disorders. The progression is variable, and at more advanced stages, it may progress to a severe deterioration and death. Neuroimaging may demonstrate a cortical atrophy and cerebrospinal fluid (CSF) analysis may be representative of disease vulnerability. The current indicated treatment is the highly active antiretroviral therapy (HAART), which has significantly decreased both disease incidence and severity. As patients live longer, it is likely that the prevalence of disease will increase, as well as its complications.

Keywords: HIV, AIDS, Dementia, antiretroviral, dementia syndrome

INTRODUÇÃO

Dentre as desordens mentais associadas à infecção pelo HIV, a demência é a que mais provavelmente possui um impacto na saúde pública, tanto pelos altos níveis de comprometimento pessoal, quanto pela alta demanda de recursos públicos⁵. Diferentemente de outras doenças definidoras de AIDS e das várias doenças oportunistas que afetam o cérebro, a demência relacionada ao HIV não é uma causa direta de morte amplamente reconhecida⁽¹⁾. Apesar de ser observada em 20 a 50% dos pacientes adultos e crianças infectadas, a terapia com HAART diminuiu tanto a incidência quanto a severidade da doença⁽¹⁾, embora alguns autores afirmem que estes fármacos não sejam muito eficientes em penetrar na barreira hematoencefálica e no tecido encefálico, sendo incapazes de impedir a replicação viral nesse sítio⁽⁶⁾. Mas apesar desses avanços, essa afecção permanece uma causa significativa de morbidade entre adultos infectados. De fato, com o aumento da sobrevida desses pacientes, é provável que a prevalência dessa doença e suas complicações também se elevem^(1,7,8,9,12) (na última década, número de pacientes infectados pelo HIV acima de 65 anos nos EUA aumentou de 1.000 para mais de 10.000⁷).

Fisiopatogenia

A infecção no SNC pelo vírus HIV-1 comumente causa uma ampla gama de manifestações cognitivas, comportamentais e motoras, chamadas em sua forma mais grave de “demên-

cia associada ao HIV-1” (*HIV-1-associated dementia - HAD*). Essa afecção é uma encefalopatia metabólica causada pela infecção viral ativa nos fagócitos mononucleares do cérebro (macrófagos perivasculares, do parênquima cerebral e da micróglia) e mantida por respostas neurotóxicas e inflamatórias^(1,10,13). Sugere-se que uma infecção avançada pelo HIV associada ao aumento no tráfego de monócitos para o cérebro esteja associada com o desenvolvimento da demência associada ao HIV^(6,8). O aumento da quantidade de monócitos no encéfalo se deve a uma ativação neuroimune ocasionada pela replicação viral nesse local, com uma maior ativação de macrófagos e maior liberação de citocinas e expressão de moléculas adesivas no endotélio cerebral, o que resulta em aumento da migração de monócitos⁽⁶⁾.

As toxinas produzidas pelos macrófagos mononucleares, quando em abundância, podem exercer um efeito negativo sobre a função das células neuronais. As citocinas, o fator ativador de plaquetas, o ácido araquidônico e seus metabólitos, o óxido nítrico e as estruturas virais e suas proteínas regulatórias estão incluídas como parte desses elementos virais e celulares tóxicos⁽¹⁾. Essas toxinas hiperestimulam os neurônios, resultando na formação de radicais livres e toxicidade, similarmente a outras doenças degenerativas¹⁰. Além disso, o dano neuronal pode ocorrer diretamente por ligação a receptores específicos ou pela indução de amplas atividades inflamatórias no tecido cerebral, os quais finalmente causam morte neuronal, associada à gliose e astrocitose⁽¹⁾.

Um número aumentado de macrófagos expressando receptores Fc γ R111 (CD16) foi observado em pacientes em um estágio mais avançado de infecção por HIV, particularmente naqueles com doenças oportunistas; e uma correlação entre demência relacionada ao HIV e níveis aumentados de monócitos circulantes com expressão de CD16 e CD19 foi relatada. Comprovou-se que fatores estimuladores de colônia de macrófagos são indutores da expressão de CD16 em monócitos. Embora esse mecanismo provavelmente ocorra no sangue, é possível que o sítio primário da infecção seja a medula óssea, local no qual os monócitos são produzidos e sofrem o seu processo de amadurecimento. Surpreendentemente, pouco se sabe sobre os efeitos da replicação local ou sistêmica do HIV na medula óssea. Essa hipótese poderia ajudar a explicar o porquê de o melhor preditor conhecido da HAD seja a anemia⁽⁶⁾.

Apesar de a exposição do Sistema Nervoso Central ao vírus HIV-1 ser feita logo após a infecção primária e a presença de inflamação crônica das leptomeninges ser precoce, o retardo no aparecimento da demência indica que apesar de este vírus possuir um tropismo por células nervosas, ele é relativamente não patogênico para o cérebro na presença de imunodepressão.^(1,4,13)

A correlação histológica do HAD é uma encefalite por HIV, também conhecida por encefalite de células gigantes. Ela é caracterizada patologicamente pela presença de células gigantes multinucleadas resultantes da fusão de macrófagos e micróglia infectados ou não. Outros achados histopatológicos como astrogliose, nódulos na micróglia e um afastamento neuronal são resultantes da replicação viral ativa em macrófagos mononucleares e subsequente ativação imune neuronal⁽¹⁾.

Manifestação Clínica

A demência associada ao HIV comumente, mas não sempre, ocorre nas fases mais avançadas da doença^(1,16), quando os níveis de CD4⁺ estão mais severamente depletados. Essa desordem comumente se manifesta como sintomas cognitivos, comportamentais ou motores^(1,5,7,8,13). Os primeiros freqüentemente têm um início insidioso e são detectados apenas pelo paciente. Sintomas cognitivos precoces incluem distração, diminuição da capacidade de concentração e da velocidade de raciocínio, confusão (quando o paciente é confrontado com múltiplas tarefas) e esquecimento. Sintomas comportamentais precoces incluem uma apatia inexplicada, desinteresse inapropriado e responsividade emocional e espontânea diminuídas, associadas ao isolamento social. Manifestações motoras precoces incluem comprometimento da função motora fina, tremor parkinsoniano, ataxia, perda de equilíbrio e coordenação, fraqueza em membros e diminuição da velocidade psicomotora^(1,5,7). Depressão, agitação, irritabilidade ou labilidade emocional e sintomas psiquiátricos também podem ocorrer, embora com menos frequência⁽⁶⁾. Nos estágios mais avançados da doença, um acometimento global da função cognitiva e um retardo psicomotor severo são comumente descritos^(5,14). A fala se torna lenta e monótona, com dificuldades em se lembrar das palavras e possível progressão para o mutismo. Estes pacientes se tornam incapazes de andar, devido à paraparesia, e permanecem deitados na cama a maior parte do tempo, indiferentes a sua doença ou ao que os cerca. Incontinência urinária e fecal é comum. O nível de consciência está geralmente preservado, exceto por situações ocasionais de sonolência exarcebada⁽⁶⁾. Estudo realizado com 274 crianças entre 2 e 17 anos de idade infectadas com o vírus HIV, tratadas previamente e estáveis clinicamente e imunologicamente demonstrou que as altera-

ções comportamentais mais comuns foram as psicossomáticas (28%), de aprendizado (25%), hiperatividade (20%), impulsivo-hiperativo (19%), de conduta (16%) e ansiedade (8%); com incidências bem maiores do que na população infantil saudável; e que crianças com CD4⁺ inferior a 660 cel/mm³ tinham uma probabilidade maior de apresentar desordens de conduta. Acredita-se que nesta faixa etária, a etiologia das alterações comportamentais possa ser causada também pela influência de fatores socio-econômicos (nível de educação materna, pobreza, restrições alimentares), e não apenas ao vírus⁽²⁾. A academia Americana de Neurologia designa duas categorias principais de déficit cognitivo associado ao HIV, incluindo a demência associada ao HIV (HAD), e a desordem cognitiva motora menor (*minor cognitive motor disorder – MCMD*)⁽⁷⁾, a qual é relativamente comum - o que justificaria o porquê de pacientes infectados com HIV-1 sem demência freqüentemente possuírem uma performance neurológica comprometida em comparação com grupos controle⁽⁸⁾. Para que o diagnóstico seja feito, ambas requerem que as dificuldades cognitivas limitem a habilidade do paciente em realizar atividades diárias ou trabalho. A determinação desse declínio cognitivo devido à doença pode ser difícil em pacientes idosos, uma vez que estes muitas vezes já possuem suas atividades diárias diminuídas ou já apresentam algum grau prévio de comprometimento neurodegenerativo⁽⁷⁾.

Segundo critérios utilizados pelo Hospital Johns Hopkins, a demência relacionada ao HIV pode ser dividida em vários estágios e características próprias de cada nível de evolução. No estágio "0" o paciente é considerado normal, sem nenhum acometimento motor ou mental; estágio "1" (leve) – há evidência de disfunção motora ou cognitiva, e o paciente realiza a maior parte das atividades diárias; estágio "2" (moderado) – paciente incapaz de trabalhar, mas capaz de se cuidar; estágio "3" (severo) – grande incapacidade motora ou intelectual; e estágio "4" (fase final) – estado quase vegetativo. Pode haver ainda um estágio de doença subclínica – no qual há sintomas leves cognitivos e motores, mas que não afetam o trabalho ou atividades diárias⁽¹⁷⁾. Já a Organização Mundial de Saúde possui critérios de classificação mais simples, na qual a "Síndrome de Demência" pode ser dividida em três níveis de severidade a partir do grau de comprometimento alcançado nas atividades diárias, sendo estes leve, moderado e grave. No primeiro, uma vida independente ainda é possível; no segundo, a pessoa é incapaz de realizar suas atividades diárias sem a ajuda de terceiros; enquanto no terceiro uma assistência contínua é necessária⁽⁶⁾.

A evolução da demência possui grande variabilidade e pode depender de fatores genéticos do hospedeiro infectado, carga viral sistêmica ou encefálica, integridade da barreira hematoencefálica, a velocidade do declínio de linfócitos CD4⁺ e do genótipo viral que chega ao cérebro ou que induz as atividades neurovirulentas⁽¹⁾. A síndrome comumente progride rapidamente para uma deterioração severa e morte, especialmente nos pacientes com doença sistêmica avançada; mas pode haver também longas fases de doença estável ou ainda fases de flutuação, com uma deterioração reversível ocorrendo concomitantemente com doenças oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*^(5,7). Esta alternância entre remissão e piora dos sintomas cognitivos pode variar de acordo com a presença ou não de processos inflamatórios ou de outros fatores secundários como graus de supressão viral, aderência à medicação, regime de tratamento e toxicidade das drogas⁽⁷⁾.

Investigações prévias demonstraram que fatores como idade, um maior nível de imunodepressão, doenças oportunistas definidoras de AIDS, menor nível de habilidade prévia do organismo a combater o vírus e o abuso de substâncias (álcool e drogas, especificamente a cocaína⁽¹⁾) são fatores associados a maiores riscos de comprometimento cognitivo. Outro estudo afirma que eventos estressantes vivenciados por pacientes HIV positivos também podem predispor ao desenvolvimento de um acometimento cognitivo, principalmente porque aqueles podem afetar, de maneira indireta, o sistema imune⁽¹⁶⁾.

As manifestações clínicas por si só não são suficientes para se fazer o diagnóstico da síndrome demencial associada ao HIV. De fato, outras doenças definidoras de AIDS que afetam o cérebro (linfoma, citomegalovírus, encefalite, toxoplasmose) podem produzir uma constelação de anormalidades motoras, cognitivas e/ou comportamentais. Portanto, o diagnóstico dessa doença acaba sendo o de exclusão. A mensuração da carga viral, bem como do CD4⁺ é útil para se acompanhar a progressão do HIV, mas não necessariamente da demência a si relacionada. Similarmente, a quantidade de citocinas, incluindo o fator ativador de plaquetas, aumentam com o desenvolvimento da demência, mas não são específicas para o diagnóstico da doença. O diagnóstico diferencial com outras doenças algumas vezes pode ser realizado com métodos de imagem, uma vez que há uma grande dificuldade em separar essa doença de outras apenas pela clínica e exames laboratoriais. Para tanto, técnicas de neuroimagem e análise do líquido são utilizadas inicialmente para excluir doenças causadoras de demência do SNC que estão associadas com HIV/AIDS⁽¹⁾.

No caso da demência causada pelo vírus, imagens radiológicas demonstram uma atrofia cortical, estreitamento prematuro dos giros, alargamento dos sulcos e edema moderado da área subcortical e de estruturas profundas do cérebro, mas essas mudanças também podem estar presentes nos estágios tardios da AIDS, não sendo úteis para o diagnóstico⁽¹⁾. Alterações nos gânglios basais e lobos temporais também podem estar presentes⁽⁴⁾. Já exames como a ressonância magnética espectral (a qual providencia informações metabólicas sobre a atividade celular) podem ser úteis no diagnóstico diferencial com lesões por toxoplasmose e linfoma¹. Já em crianças com alterações comportamentais, nenhuma alteração nos exames de imagem foi observada⁽²⁾. O exame do LCR pode servir como um marcador de vulnerabilidade cerebral, embora não necessariamente reflita o grau de infecção parenquimatosa⁽⁷⁾. Sua

avaliação reflete anormalidades inespecíficas, com elevação moderada das proteínas e pleiocitose. Importante ressaltar que os níveis de RNA do HIV-1 no líquido aparentam se correlacionar mais com o comprometimento cognitivo do que o visto no plasma. A carga viral pode estar aumentada no LCR também em outras infecções do SNC⁽¹⁾. Essas avaliações podem ajudar na tomada de condutas terapêuticas, uma vez que alguns antiretrovirais possuem uma capacidade maior de penetrar no SNC do que outros⁽⁷⁾. Outros exames podem demonstrar a redução nos níveis de N-acetilaspártato e afastamento de neurônios observados com a progressão da doença⁽¹⁾.

Infecções pelo vírus da hepatite C em pacientes com HIV podem aumentar as chances destes em manifestar déficits cognitivos. Pacientes com demência relacionada ao HIV também possuem chances aumentadas de manifestar outras doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, devido a mecanismos de lesão semelhante a estas^(1,4).

TRATAMENTO

Apesar de alguns autores afirmarem que o grau do acometimento neuropsicológico continua a se desenvolver durante a terapia com HAART^(1,5,7), outros afirmam que há uma melhora dos sintomas e redução da incidência da doença com o tratamento^(8,9,11,12). Um estudo avaliou a mudança na performance cognitiva de 101 pacientes com infecção avançada por HIV após o tratamento com HAART. Para tanto foi utilizado um teste *standard* neuropsicológico. Os pacientes foram avaliados em três visitas ao decorrer de 27 meses, e o estudo demonstrou que houve uma estabilização da função cognitiva nesses pacientes. O tratamento, quando relacionado a drogas com bom alcance no SNC, demonstrou uma melhora nas manifestações, e uma piora nos sintomas ocorreu em pacientes que possuíam baixas quantidades de CD4⁺¹⁵. A progressão da doença durante o tratamento pode estar relacionada, segundo alguns autores com o aumento da expectativa de vida nesses pacientes, a qual antes da instituição do tratamento com HAART era de 6 meses, mas que com o tratamento se prolongou para 44 meses^(3,4). A terapia HAART, quando administrada para indivíduos com um histórico de abuso de drogas se mostrou frequentemente menos efetiva, uma vez que as drogas anti-retrovirais podem interagir com as drogas ilícitas e culminar em falência no tratamento¹. Apesar desses fatores, a instituição da terapia com HAART associada à manutenção de uma viremia plasmática não detectável é a escolha indicada^(4,7,9).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, E.; ZINK, W.; XIONG, H.; GENDELMAN, H. HIV-1-Associated Dementia: A Metabolic Encephalopathy Perpetrated by Virus-Infected and Immune-Competent Mononuclear Phagocytes. *J AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002. 31:43-54.
- NOZYCE, M.; LEE, S.; WIZNIA, A.; NACHMAN, S.; MOFESON, L.; SMITH, M.; YOGEV, R.; MCINTOSH, K.; STANLEY, K.; STEPHEN, P. A Behavioral and Cognitive Profile of Clinically Stable HIV-Infected Children. *Pediatrics*.2006;117(3):763-770
- SEVIGNY, J.; ALBERT, S.; MCDERMOTT, M.; SCHIFFITTO, G. An Evaluation of Neurocognitive Status and Markers of Immune Activation as Predictors of Time to Death in Advanced HIV Infection. *Archives of Neurology*. Jan.2007;64(1):97
- BREW, B. Evidence for a Change in AIDS Dementia Complex in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy and the Possibility of new Forms of AIDS dementia Complex. *AIDS*. 2004;18(1):75-78
- STARACE, F.; DIJKGRAAF, M.; HOUWELING, H.; POSTMA, M.; TRAMARIN, A. HIV-Associated Dementia: Clinical, Epidemiological and Resource Utilization Issues. *AIDS Care*. Jun 1998;10(2):113-121
- GARTNER, S. HIV Infection and Dementia. *Science*. Jan.2000;287(28):602-604
- VALCOUR, V. PAUL, R. HIV Infection and Dementia in Older Adults. *Clinical Infectious Diseases*. May.2006;42:1449-1454
- RITOLA, K.; ROBERTSON, K.; FISCUS, S.; HALL, C.; SWANSTROM, R. Increased Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) env Compartmentalization in the Presence of HIV-1-Associated Dementia. *Journal of Virology*. Aug.2005;79(16):10830-10834
- DORE, G.; MCDONALD, A.; LI, Y.; KALDOR, J.; BREW, B. Marked Improvement in Survival Following AIDS Dementia Complex in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS*. 2003;17:1539-1545
- KAUL, M.; GARDEN, G.; LIPTON, S. Pathways to Neuronal Injury and Apoptosis in HIV-associated Dementia. *Nature*. Apr 2001;410:988-994
- CYSIQUE, L.; MARRUFF, P.; BREW, B. Prevalence and Pattern of Neuropsychological Impairment in Human Immunodeficiency Virus-Infected/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS) Patients Across Pre- and Post-Highly Active Antiretroviral Therapy Eras: a Combined Study of Two Cohorts. *Journal Of Neurovirology*. Dec. 2004;10(6):350-357
- WOJNA, W.; SKOLASKY, R.; MCARTHUR, J.; MALDONADO, E. Spanish Validation of the HIV Dementia Scale for Women. *AIDS Patient Care & STDs*. Dec. 2007;21(12):930
- PRICE, R.; BREW, B.; SIDTIS, J.; ROSENBLUM, M.; SCHECK, A.; CLEARY, P. The Brain in AIDS: Central Nervous System HIV-1 infection and AIDS Dementia Complex. *Science*. Feb. 1988;239(4840):586-592
- KISSEL, E.; MARTIN, N.; BORNSTEIN, R. The Relationship Between Age and Cognitive Function in HIV-Infected Men. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2005;17(2):180-184
- CYSIQUE, L.; MARRUFF, P.; BREW, B. Variable Benefit in Neuropsychological Function in HIV-infected HAART-Treated Patients. *Neurology*. May.2005;66(9):1447-1450
- PUKAY-MARTIN, N.; CRISTIANI, S.; SAVEANU, R.; BORNSTEIN, R. The Relationship Between Stressful Life Events and Cognitive Function in HIV-Infected Men. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*. Nov. 2003;15:436-441
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Psychiatric Illness, Psychosocial Care and Sexual Health*. 2007

DESTAQUES

HIGHLIGHTS DA 15ª CONFERÊNCIA EM RETROVÍRUS E INFECÇÕES OPORTUNISTAS 2008

Érika Ferrari Rafael da Silva

Médica Infectologista e Pós Graduada da Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo

A 15ª. Conferência em Retrovírus e Infecções Oportunistas ocorreu em Boston nos Estados Unidos, no período de 03 a 06 de fevereiro. Nesta conferência vários temas foram abordados entre eles segue aqui uma breve descrição dos principais trabalhos relacionados ao tema dislipidemia em pacientes infectados pelo HIV.

Tratamento com Maraviroque está associado com um menor aumento nos níveis de lipídeos do que o Efavirenz em Pacientes virgens de tratamento.

DeJesus E, Walmsley S, Cohen C, et al. Resumo 929.

Introdução: Muitos agentes anti-retrovirais como os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (NRTI), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (NNRTI) e os inibidores da protease (IP) estão associados com alterações nos níveis de lipídeos. Poucos dados sobre os efeitos das novas classes de anti-retrovirais, tais como os antagonistas do CCR5 estão disponíveis. Indivíduos com deleção do CCR5 delta 32 parecem ter menor incidência de eventos cardiovasculares. A relevância clínica deste fenômeno em relação à inibição do CCR5 é desconhecida. O subestudo do ensaio MERIT avaliou as mudanças no perfil lipídico dos pacientes em uso de Maraviroque associado a combinação zidovudina/lamivudina versus Efavirenz + zidovudina/lamivudina.

Critérios de Elegibilidade:

Inclusão: Pacientes infectados pelo HIV com tropismo pelo CCR5 verificado através do ensaio de tropismo fenotípico e com carga viral para HIV > 2000 cópias/ml.

Exclusão: Foram excluídos pacientes com uso prévio de anti-retroviral e/ou evidência de resistência ao Efavirenz, Zidovudina e Lamivudina (Tabela 1).

Análise: O Perfil lipídico foi avaliado no início do estudo e nas semanas 24 e 48 ou ao término do tratamento e incluiu as dosagens de colesterol total, HDL, triglicérides e LDL, comparou as alterações lipídicas entre os grupos, a proporção de pacientes que ultrapassaram os limites de acordo com o NCEP, avaliação do risco cardiovascular através da Escala de Risco de Framingham e a taxa de tabagismo assumida como 50% (Tabela 2).

Características basais:

Característica	Maraviroque + zidovudina/lamivudina (n = 360)	Efavirenz + zidovudina/lamivudina (n = 361)
Sexo masculino %	71,1	71,7
Média de idade	35,5 (30 – 43)	37 (30-43)
Raça Branca Negra	56,7% 34,2%	54,8% 36,8%
Média Carga viral HIV, log 10 cópias/ml	4,9 (4,4 – 5,3)	4,9 (4,5 – 5,2)
Média células CD4 células/mm ³	244 (176-320)	259 (189-327)
Média pressão sistólica em pé mm/Hg	123 (114-132)	124 (116-131)
Média pressão diastólica em pé mm/Hg	77 (70-84)	76 (70-83)
Média de lipídeos (mg/dL) Colesterol total HDL LDL Triglicérides	156 (131-181) 37 (31-46) 97 (71-114) 106 (76-154)	155 (131-178) 38 (32-46) 88 (70-111) 104 (73-162)
Porcentagem de paciente com níveis acima dos limites de acordo com o NCEP III* Colesterol total LDL Triglicérides	14,1 (todos no limite) 12,1 (no limite) 13,5 (todos elevados)	12,8 (todos no limite) 8,9 (no limite) 14,2 (todos elevados)

Tabela 1.

*NCEP: Programa Nacional de Educação ao Colesterol, Limites: CT ≥ 200 mg/dL LDL ≥ 130 mg/dL, triglicérides ≥ 150 mg/dL

Parâmetro lipídico (mg/dL)	Máxima mudança em relação ao basal Maraviroque+zidovudina/lamivudina (n = 360)	Máxima mudança em relação ao basal Efavirenz + zidovudina/lamivudina (n = 361)	Valor de p
Colesterol total	+ 2,0	+ 35,9	< .0001
HDL	+ 6,9	+ 13,5	< .0001
LDL	- 9,0	+ 20,7	< .0001
triglicérides	- 9,0	+ 20,8	.0002

Tabela 2.

Com o Efavirenz a mudança no LDL foi diretamente associada com os níveis basais de LDL. Com o Maraviroque, as mudanças no LDL estiveram inversamente associadas com os níveis basais de LDL. Os pacientes tratados com Efavirenz estavam mais propensos para exceder os limites do NCEP durante o tratamento (Tabela 3).

Parâmetro lipídico % (mg/dL)	Proporção de pacientes com limites acima dos estabelecidos pelo NCEP Maraviroque + zidovudina/lamivudina (n = 360)	Proporção de pacientes com limites acima dos estabelecidos pelo NCEP Efavirenz + zidovudina/lamivudina (n = 361)	Valor de p
Colesterol total	8.2	31.4	< .0001
HDL	4.6	21.5	< .0001
LDL	0.9	9.0	< .0001
triglicérides	11.1	13.7	Não significante

Tabela 3.

Principais Achados:

O Maraviroque esteve associado com um menor efeito no perfil lipídico do que o Efavirenz. De modo significativo, menos pacientes tratados com Maraviroque x Efavirenz excederam os limites nas semanas 24 e 48 como medido por: CT \geq 200 mg/dL: 2,0 % x 14,4% (P < .0001), LDL \geq 130 mg/dL: 1,3% x 6,0% (P = .002) e LDL \geq 160 mg/dL: 0,3% x 2,9 % (P = .007). A proporção de pacientes que excedeu os limites dos triglicérides não foi significativamente diferente entre os grupos. Foi observado um baixo risco relativo de evento cardiovascular em 10 anos com Maraviroque e Efavirenz nas semanas 24 e 48. Na semana 24 o risco absoluto de um evento cardiovascular em 10 anos com Maraviroque x Efavirenz de 2,1% x 3,0% e na semana 48 de 2,2% x 3,3%.

Outros achados: 17 pacientes trocaram a dose fixa do NRTI para tenofovir/emtricitabina (Braço do Maraviroque 7 pacientes e Efavirenz 10 pacientes).

Conclusões: O Maraviroque foi associado a menores efeitos lipídicos do que o Efavirenz em pacientes em uso de Zidovudina/Lamivudina. Na semana 48, o regime com Efavirenz esteve associado com um maior aumento no colesterol total, LDL, HDL e triglicérides.

A infecção pelo HIV está associada com aterosclerose subclínica através de fatores de risco independente da HAART e replicação viral. Hsue P, Hunt P, Martin J, Schnell A, Kalapus C, Deeks S. Resumo 951.

Estudo prospectivo de pacientes matriculados no estudo das consequências da era dos Inibidores da Protease (SCOPE) em uma coorte no Hospital Geral de São Francisco.

INTRODUÇÃO:

A contribuição relativa da infecção pelo HIV e da terapia anti-retroviral para o risco cardiovascular ainda não estão bem definidas. Pacientes controlados de "elite" mantêm carga viral indetectável sem o uso de anti-retroviral. Este estudo avaliou os efeitos da infecção pelo HIV, replicação do HIV e do tratamento anti-retroviral no risco cardiovascular e comparou os

fatores de risco entre os grupos:

Controlados de elite

Pacientes sem tratamento com carga viral detectável

Pacientes em uso de anti-retroviral com carga viral indetectável

Pacientes em uso de anti-retroviral com carga viral detectável

Controles não infectados

Resumo do estudo:

Os pacientes da coorte SCOPE foram alocados em quatro grupos.

Controlados de elite: carga viral persistentemente < 75 cópias/mL, sem tratamento anti-retroviral.

HIV não controlados: carga viral persistentemente > 75 cópias/mL, sem tratamento anti-retroviral

Suprimidos com terapia anti-retroviral de alta potência (HA-ART): carga viral persistentemente < 75 cópias/mL na terapia anti-retroviral combinada.

Não respondedores a HAART: carga viral persistentemente > 75 cópias/mL, com tratamento anti-retroviral combinado.

Os pacientes responderam um questionário sobre dados sócio-demográficos, histórico sobre a infecção pelo HIV, comportamento de saúde e fatores de risco para doença cardiovascular.

Modelos de regressão linear não ajustados e ajustados foram utilizados para calcular os fatores associados com o espessamento (IMT) de carótida.

Características:

387 pacientes infectados pelo HIV

Controlados de elite: n = 28

HIV não controlados: n = 87

Suprimidos com HAART: n = 180

Não respondedores a HAART: n = 92

Controles não infectados: n = 93

Os fatores de risco cardiovascular eram maiores nos pacientes infectados pelo HIV quando comparados aqueles não infectados (Tabela 4).

Características	Pacientes infectados pelo HIV N = 387	Controles não infectados N = 93
Sexo masculino %	88	77
Média de idade (anos)	48 (42-53)	43 (38-49)
História de doença cardiovascular %		
Tabagismo	66	53
Diabetes	6	2
Hipertensão Arterial	27	5
História familiar de doença arterial coronariana	20	17
Média dos valores laboratoriais (mg/dL)		
HDL	42(35-51)	47 (42-60)
LDL	103 (79-126)	112(93-142)
Triglicérides	138 (91-227)	99 (71-143)
Proteína C reativa ultrasensível	2.0 (0.8 – 4.9)	1.1 (0.4 – 3.1)
Glicose	87 (81-96)	85 (79-90)

Tabela 3.

Características da doença pelo HIV entre os grupos

Duração média da infecção pelo HIV: 14 anos
Média de nadir de células CD4+ maior nos controlados de elite.
Controlados de elite: 494 células/mm³
Não controlados: 361 células/mm³
Respondedores a HAART: 110 células/mm³
Não respondedores a HAART: 70 células/mm³
Duração média da HAART: 5,8 anos em respondedores versus 4,9 anos nos não respondedores.

Principais Achados:

A média do IMT foi maior em cada subgrupo infectado pelo HIV versus o controle (P ,001)
Controles: 0.72 mm
Controladores de elite: 0.87 mm
HIV não controlado: 0.84 mm
Suprimidos com HAART: 0.96 mm
Não respondedores a HAART: 0.90 mm
As diferenças permaneceram significantes na análise multivariada ajustada para os fatores de risco tradicionais. Fatores preditivos de um alto IMT entre todos os pacientes infectados pelo HIV foram: idade avançada, circunferência abdominal, colesterol total, LDL, duração da infecção pelo HIV, duração da HAART, doença arterial coronariana prévia, hipertensão arterial e glicemia.
Fatores de risco independentemente associados a um alto IMT entre os pacientes que recebem HAART (n = 272): duração da HAART, duração do uso de inibidor de protease (p = .004), duração do tratamento com análogo de nucleosídeo, perda de gordura. A perda de gordura também foi preditiva da média do IMT entre todos os pacientes infectados pelo HIV (p < .001)

Conclusões: a aterosclerose subclínica avaliada através do espessamento da camada íntima da carótida é significativamente maior nos pacientes infectados pelo HIV quando comparada a controles não infectados. Este fenômeno é independente da HAART e da replicação do HIV ou progressão da doença. Isto sugere outros mecanismos responsáveis pela aterosclerose subclínica. A duração da exposição a HAART pode ser preditiva de um maior IMT.

Prever o risco de Doença Cardíaca Coronariana em pacientes infectados pelo HIV: a equação de risco do D:A:D.

Nina Friis-Møller, R Thiébaud, P Reiss, W El-Sadr, S Worm, O Kirk, A Phillips, C Sabin, J Lundgren, M Law, and The D:A:D

Study Group. Resumo 145.

Introdução: as estratégias de prevenção para doença cardíaca coronariana (DCA) necessitam de estimativas confiáveis de risco. Não foi descrita até o momento nenhuma equação para pessoas infectadas pelo HIV, aonde os componentes da terapia anti-retroviral podem contribuir para este risco. Neste estudo foi desenvolvida uma escala para esta população de pacientes.

Métodos: Estudo prospectivo, multi-cêntrico de indivíduos HIV+. Primeiro passo: Desenvolvimento de um modelo baseado em 9023 sujeitos, os quais completaram os dados das co-variáveis e não apresentavam DCA no momento da entrada no estudo. A equação de risco para prever a DCA foi baseada em modelos paramétricos de sobrevivência. A performance da equação foi avaliada no desenvolvimento de um conjunto de dados através do teste do sistema prognóstico de discriminação, calibração e acurácia. A performance preditiva também foi comparada ao modelo de predição convencional (Framingham). O passo 2 é validar o modelo em um conjunto de dados separados (D:A:D coorte II).

Resultados: Em 33,594 pessoas-ano, ocorreram 157 casos de DAC. A melhor medida do modelo paramétrico foi log-logística, e incluiu os fatores de risco convencionais (coeficiente β do modelo log-logístico com constante = 11.498 e $\delta = 0,933$, Razão de chances do modelo Cox): idade (acima de cinco anos - 0.334;1.42), sexo (masculino - 0.796; 2.35) história familiar de DAC (- 0.478;1.66), pressão arterial sistólica (por 10 mmHg ou mais - 0.050;1.05) e tabagismo (atual - 1.042, ex fumante 0.456.2.97,1.78), a proporção CT/HDL (por unidade elevada - 0.144;1.16), diabetes (medida separadamente por sexo devido a interação (em homens - 0.683, mulheres - 1.349;1.94 e 4.04), e em acréscimo a duração da exposição aos inibidores da protease (IP) (por ano adicional - 0.114;1.13). Idade, exposição aos IP e tabagismo foram adaptados ao tempo atual, enquanto que as outras co-variáveis foram avaliadas com valores fixos basais para a análise. A área sobre a curva característica estatisticamente foi de 0,78 (IC 95%, 0.75 a 0.82). De modo geral, a equação do D:A:D previu 153 eventos de DAC comparada com 187 eventos com o Framingham. A previsões foram acuradas em sub-grupos de pacientes de acordo com o sexo e tabagismo.

Conclusões: a escala de risco de Framingham super estimou os eventos de DAC nesta coorte. Em contraste, a equação do D:A:D desenvolvida para pacientes infectados pelo HIV e que incorporou a exposição aos IP bem como os parâmetros de risco para DAC convencionais, previu de modo mais exato os achados de DAC.

Resumo de Teses

Aluna: Aline de Jesus Barbosa

Orientador: Celso Francisco Hernandez Granato

Dissertação de Mestrado

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Título: Identificação do GBV-C nos compartimentos hepático e linfocitário em pacientes HIV-1 soropositivos co-infectados pelo vírus da Hepatite C

Resumo:

O GBV-C está intimamente relacionado ao vírus da Hepatite C. Diferente do HCV, o GBV-C não parece ser hepatotrópico e não causa Hepatite aguda ou crônica. Devido a similaridade nas vias de transmissão, a co-infecção HIV-GBV-C é extremamente comum; além disso, estudos demonstraram que a viremia pelo GBV-C apresenta efeito benéfico na progressão e mortalidade em relação a doença causada pelo HIV. O objetivo deste estudo foi identificar os compartimentos infectados pelo GBV-C em pacientes HIV soropositivos co-infectados pelo HCV e estabelecer relações quanto à presença de marcadores de infecção pelo GBV-C e correlacioná-los com os parâmetros laboratoriais e achados histológicos na tripla infecção. Um total de 20 pacientes HIV-HCV co-infectados submetidos à biópsia hepática no Hospital São Paulo entre maio de 2006 e maio de 2007 foram incluídos no estudo. O plasma desses pacientes foi testado para a presença de marcadores de replicação ativa (GBV-C RNA) e anticorpos contra a proteína E2 do GBV-C (anti-E2 HGV). Foram coletados dados demográficos e realizadas a contagem de células T CD4/CD8, quantificação da carga viral do HIV, HCV e do GBV-C. Os espécimes de biópsia hepática foram analisados no Departamento de Patologia da UNIFESP e corados pela Hematoxilina-Eosina e Tricômio de Masson. Nas biópsias com diagnóstico de hepatite crônica e fígado reacional foram avaliados o estadiamento e as atividades peri-portal e parenquimatosa utilizando os critérios de semi-quantificação recomendados pelo Consenso Nacional sobre a Classificação das Hepatites Crônicas. Foram desenvolvidas as metodologias de RT-PCR *in situ* e Imunofluorescência Indireta *in house* (IFI) para identificar possíveis compartimentos infectados pelo GBV-C. A média de idade dos pacientes incluídos foi de 43,0 (6,2) anos, 55% (11/20) eram do gênero masculino e 40% (8/20) tinham exposição parenteral. Destes, 30% (6/20) possuíam algum marcador de infecção pelo GBV-C, sendo que 15% (3/20) apresentavam positividade ao teste de ELISA para determinação qualitativa de anticorpos contra a proteína E2 do GBV-C e, os outros 15% (3/20) foram positivos quanto à presença de RNA do GBV-C em plasma. A detecção do GBV-C RNA pelo RT-PCR *in situ* foi limitada, possivelmente por não ser mesmo um vírus hepatotrópico ou devido a degradação de RNA, assim como, a IFI *in house* com difícil interpretação devido a discordância nos resultados. As correlações entre níveis de cargas virais de HIV e GBV-C foram prejudicadas, provavelmente devido ao número de pacientes incluídos. Os pacientes HIV-HCV com replicação ativa do GBV-C apresentaram uma tendência a um menor grau de acometimento hepático e menor carga viral do HCV, quando comparados aos pacientes HIV-HCV.

Aluna: Maria Elvira Santos de Lucca

Orientador: Antonio Ruffino Netto

Dissertação de Mestrado

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP

Título: Análise epidemiológica da tuberculose e co-infecção HIV/TB, em Ribeirão Preto-SP, de 1998-2006.

Resumo:

A pesquisa teve como objetivo analisar o Programa de Controle da Tuberculose (PCT) no município de Ribeirão Preto -São Paulo, no período de 1998 a 2006. Utilizou-se para este propósito indicadores epidemiológicos e de desempenho construídos a partir de dados das fichas de notificação de tuberculose (TB) armazenadas no sistema de informação o EPI-Tb, da Secretaria municipal de saúde deste município e os dados populacionais de estimativas do DATASUS, do período de estudo. Selecionaram-se para o estudo casos novos de TB notificados e residentes no município, por ano de diagnóstico, excluindo-se casos atendidos em outros municípios e presidiários. No período compreendido entre 1998 a 2006 foram notificados no EPI-Tb da SMS/Ribeirão Preto 1623 casos novos de tuberculose, sendo que houve queda no número absoluto de casos e no coeficiente de incidência de 47,8% (50,01- 26,08) dos casos no período ou 5,3% ao ano. O risco de ser um caso novo de TB foi 2,4 vezes maior para homens que para as mulheres. Apesar do número de casos notificados serem maiores na faixa etária de 15 a 49 anos, o risco de adoecer por TB foi maior na faixa etária acima de 50 anos, a partir de 2001. O percentual de co-infecção HIV/TB ficou em 27,1% (prevalência mínima), mas a prevalência máxima foi de 32,7%. A forma clínica mais freqüente para os casos novos foi a pulmonar com 85%, enquanto para os casos co-infectados esta forma esteve presente em 58,3% deles e a extra pulmonar em 27,8%. O local de descoberta dos casos de TB foi 51% em ambulatoriais (públicos e privados), 39% em hospitais (universitários, público e privados) e 10% outras formas. Uma das fragilidades observadas foi a baixa detecção de casos de TB no município que nos últimos anos ficou próxima de 45% e que as unidades básicas de saúde e PCTs realizam apenas um quinto das baciloscopias de escarro para diagnóstico que deveriam realizar (segundo estimativas do MS). No entanto uma das fortalezas foi a implantação do tratamento supervisionado no município, que iniciou efetivamente em 1998, e foi aumentando gradativamente, chegando em 2006 a supervisionar 76% dos casos. Houve melhora nas taxas de cura, ficando próximo à 72% e 50,5%, para os casos novos sem co-infecção e com co-infecção HIV/TB, respectivamente. A taxa de mortalidade por TB no município apresentou ligeira tendência de queda no período. Apesar da baixa letalidade no período, 50,8% dos óbitos por TB só foram diagnosticados e notificados após o óbito; indicando dificuldade de acesso ao diagnóstico e tratamento da TB nestes casos. Conclui-se que para melhorar a detecção de casos de TB no município serão necessárias mudanças na forma de acolher os indivíduos suspeitos de TB na atenção básica de saúde, facilitando seu acesso a essas unidades, além de investigar mais sintomáticos respiratórios na comunidade. Algumas ações de controle da doença poderiam ser descentralizadas, como o tratamento supervisionado e controle de comunicantes. Para os pacientes co-infectados HIV/TB apenas o tratamento supervisionado não está sendo suficiente para alcançarem sucesso no tratamento.