

Tendências

em

HIV • AIDS

VOLUME 5 - NÚMERO 3 - 2010



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

TENDÊNCIAS EM HIV/AIDS

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

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

Categorias:

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

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

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

Artigos de revisão e atualização:

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

Relatos de Caso:

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

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

Normas para preparação dos artigos

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

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

O protocolo estabelece que:

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

e) A publicação do artigo, quando aceita, obedecerá à programação editorial.

Página de rosto

A página de rosto deve conter:

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

Segunda página

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

Referências Bibliográficas

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

Revistas Científicas

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

Livros

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

Capítulos de Livro

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

Anais de Congressos

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

Dissertações e Teses

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

Tabelas e Ilustrações

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

Conflito de Interesses

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

Reprodução

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

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

Dúvidas e sugestões também podem ser resolvidas através da editora:

Atha Comunicação e Editora

A/C: Fernanda Colmatti/ Arthur T. Assis

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

Tendências em HIV•AIDS

Volume 5 - Número 3 - 2010

Editor chefe

Ricardo Sobhie Diaz – *Universidade Federal de São Paulo*

Corpo editorial

Adauto Castelo Filho – *Universidade Federal de São Paulo*

André Lomar – *Hospital Israelita Albert Einstein*

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

Artur Timerman – *Hospital Heliópolis*

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

Celso Spada – *Universidade Federal de Santa Catarina*

Celso Ramos – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

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

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

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

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

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

Estevão Portella – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

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

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

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

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

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

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

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

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

Marcos Vitória – *Organização Mundial de Saúde*

Marinella Della Negra – *Instituto de Infectologia Emílio Ribas*

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

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

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

Ricardo Pio Marins – *Organização Panamericana de Saúde*

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

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

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

Unaí Tupinambás – *Universidade Federal de Minas Gerais*

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

ÍNDICE

RISCO RESIDUAL DA TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA POR TRANSFUSÃO DE SANGUE E HEMOCOMPONENTES NO BRASIL	5
<i>Cesar de Almeida-Neto, Alfredo Mendrone-Jr, Nanci Alves Salles, Ester Cerdeira Sabino</i>	
ALTERAÇÕES NO METABOLISMO DE LÍPIDIOS E O PAPEL DA PARAOXONASE-1 NO CONTEXTO DA INFECÇÃO PELO HIV	9
<i>Celso Spada e Giovana L. Baggio-Zappia</i>	
A INFECÇÃO PELO HSV EM PACIENTES HIV SOROPOSITIVOS.....	15
<i>Eliana Nogueira</i>	
VIROSES DE DNA ONCOGÊNICAS E INFECÇÃO PELO HIV-1: UMA ASSOCIAÇÃO PERIGOSA	19
<i>Mariana Leão de Lima, Luiz Mario Ramos Janini</i>	
RESUMOS DE DISSERTAÇÕES E TESES	27
DESTAQUES.....	29



Atha Comunicação & Editora

Planejamento Editorial, Diagramação e Produção Gráfica

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

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

EDITORIAL

O periódico *Tendências em HIV e AIDS* circula desde o início de 2006, no seu quinto ano portanto, apresentando artigos de revisão escritos em português por especialistas nacionais, disponibilizando o acesso à informações recentes a um número considerável de pessoas que atuam neste área. Estes artigos têm a pretensão de mesclar temas que podem ter repercussões diretas no atendimento de pacientes, com outros artigos que sejam de área básica, estes últimos com o objetivo de ilustrar o estado da arte neste ramo da ciência. Este fascículo, por exemplo, apresenta artigos versando sobre (i) risco transfusional do HIV escrito por profissionais do maior banco de sangue da América Latina, (ii) alterações metabólicas relacionada à lipídios entre pessoas portadoras do HIV, (iii) co-infecção pelo vírus herpes simplex e (iv) um artigo um pouco mais árido discorrendo sobre o papel dos vírus oncogênicos em presença do HIV em hospedeiros humanos.

Outra importante seção deste periódico são destaques de congressos e reuniões importantes nacionais e internacionais. Na impossibilidade de participarmos de congressos, sempre é interessante observar a revisão e opinião de algum especialista brasileiro sobre os assuntos discutidos nestes congressos. Neste fascículo, por exemplo, os Drs Abreu e Dantas do Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais apresentam comentário sobre a perspectiva do governo brasileiro em estratégia de combate às hepatites virais apresentados no Congresso Hepatoaids, reunião esta que ganha crescente destaque em nível nacional, abordando os temas AIDS, hepatites virais e co-infecções pelos vírus das hepatites e HIV.

Gostaria de ressaltar, entretanto uma seção de nossa revista que nunca foi alvo de um editorial: os resumos de teses. É importante termos consciência, que mesmo em um país em desenvolvimento como o Brasil, conhecimento científico de qualidade é gerado em diversas áreas, incluindo as relacionadas ao HIV e AIDS, com produção crescente de artigos científicos e teses de mestrado e doutorado. Temos consciência de que, infelizmente, nem todas as teses são publicadas em periódicos científicos, ou se o são, acabam não sendo adequadamente divulgadas pelos meios de comunicação nacional. Desta forma, torna-se interessante e importante o conhecimento desta produção nacional, nem que seja pela sua divulgação parcial por meio dos resumos em uma das últimas seções deste periódico. Podemos observar que ciência de qualidade tem sido produzida na área, o que muito nos orgulha. Os resumos apresentados aqui versam sobre resposta imune em pessoas infectadas pelo HIV que controlam espontaneamente a infecção (Tarosso), expressão dos genes APOBEC e sua relação com a progressão da doença (Afonso), expressão de proteínas plunc em glândulas salivares de pessoas com AIDS (Silva) e até mesmo estudos sobre candidatos vacinais e sua imunogenicidade em camundongos (Goldoni). O combate à epidemia pelo HIV passa por uma fase em que cada vez mais se busca a prevenção, através de estímulo à pesquisa básica utilizando vacinas ou outras estratégias inovadoras. Dentre estas estratégias, foi com muita excitação que se acompanhou os resultados apresentadas na Conferência Internacional de AIDS-2010 em Viena sobre o estudo CAPRISA, que demonstrou a eficiência de gel microbicida para prevenção da transmissão do HIV-1 em mulheres africanas, um subgrupo populacional extremamente vulnerável para a aquisição do HIV. Outras estratégias inovadoras para a prevenção urgentemente precisam ser exploradas. Dentre elas temos a circuncisão masculina cujas análises retrospectivas indicam que existe uma considerável diminuição na aquisição e transmissão do HIV-1 e estudos utilizando medicamentos antirretrovirais para profilaxia pré/pós-exposição aos HIV entre grupos vulneráveis como pessoas engajadas em atividades de alto risco para aquisição do HIV. Torna-se popular também a expansão do tratamento antirretroviral entre pessoas infectadas como estratégias de redução da transmissão da infecção. Assim, prioriza-se tratamento mais precocemente, além da boa vontade em iniciar o tratamento entre pessoas que fazem parte dos assim chamados casais discordantes. Considera-se, portanto, que não se deve mais dicotomizar temas como “tratamento” e “prevenção”, posto que tratamento seja de fato prevenção.

Ricardo Sobhie Diaz

RISCO RESIDUAL DA TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA POR TRANSFUSÃO DE SANGUE E HEMOCOMPONENTES NO BRASIL

RESIDUAL RISK OF TRANSFUSION-TRANSMITTED HIV IN BRAZIL

Cesar de Almeida-Neto, Alfredo Mendrone-Jr, Nanci Alves Salles, Ester Cerdeira Sabino

Fundação Pró-Sangue, Hemocentro de São Paulo

Endereço para correspondência: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 1º andar, bloco 12. Cerqueira Cesar. São Paulo, SP, Brasil – CEP 05403-000 – E-mail – cesarnt@uol.com.br

RESUMO

A transmissão do HIV por transfusão sanguínea é rara nos países em que todo sangue doado é triado por meio de testes de anticorpos. Entretanto, mesmo com testes de biologia molecular o risco residual da transmissão deste agente permanece. Os fatores mais relevantes que contribuíram para a diminuição da incidência do HIV transfusional, no nosso meio, foram a fidelização de doadores de sangue, a normatização da triagem clínica e sorológica dos doadores, a melhora nos métodos de detecção de agentes transmissíveis pelo sangue, a implantação do controle de qualidade e informatização dos serviços de hemoterapia. Apresentamos uma revisão das boas práticas em hemoterapia necessárias para reduzir cada vez mais o risco residual da transmissão de HIV por transfusões de sangue e hemocomponentes.

Descritores: Sorodiagnóstico da AIDS; Doadores de sangue; Comportamento de redução do risco; Transmissão; Prevenção; Controle.

ABSTRACT

The transmission of HIV by blood transfusion is rare in countries where all collected blood units are screened using antibody tests. However, even with molecular biology tests, the residual risk of HIV transmission persists. The most relevant factors that contributed to the reduction of the incidence of the HIV transfusion-transmission were the retention of blood donors, the standardization of the interview process to the predonation, serologic blood screening, and improvement in the methods for the detection of the transfusion-transmitted agents, implementation of quality control and computerization of blood services. We present a review of the best practices in transfusion medicine, necessary to reduce the residual risk of HIV transmission through blood transfusions and blood products.

Keywords: HIV; Risk reduction; Disease transmission; Infectious; Blood donors; Prevention and control.

INTRODUÇÃO

Os benefícios e os riscos das transfusões de sangue e hemocomponentes já estão bem estabelecidos na prática clínica. Apesar dos avanços obtidos no controle de qualidade e segurança de todo o processo hemoterápico, a transmissão de doenças por transfusões de sangue ainda é um problema mundial. Nos países em desenvolvimento, a triagem sorológica universal e o aumento do número de doadores, constituem o grande desafio para a obtenção de estoques de sangue e hemocomponentes adequados e seguros. Recentemente, a Organização Mundial de Saúde avaliou 162 países, correspondentes a 92% da população mundial, e

concluiu que a taxa de doação de sangue era em média de 2,3 doações para cada 100.000 habitantes nesses países. Além disso, em 41 países em desenvolvimento, a triagem sorológica para sífilis, hepatites B e C e HIV, não era rotineiramente realizada¹. Diferentemente, nos países desenvolvidos, esforços são concentrados na prevenção da transmissão de novos agentes, como o XMRV, retrovírus implicado na etiologia do câncer de próstata e presente no sangue de doadores com Síndrome da Fadiga Crônica², assim como de agentes emergentes, tais como os arbovírus³.

Os casos de transmissão de HIV por transfusão sanguínea tornaram-se raros nos países em que todo sangue doado é triado através de testes de anticorpos. Os primeiros casos

de transmissão de HIV/AIDS em amostras soronegativas para anticorpos anti-HIV foram publicados em 1988^{4,5} comprovando que, apesar da melhora na segurança do sangue nas últimas décadas, o risco residual da transmissão de doenças permanece. Em 1997, foram notificados no Brasil, 251 casos de transmissão do HIV por transfusão sanguínea. Doze anos depois, em 2009, apenas quatro casos foram notificados⁶. Importante ressaltar que a verdadeira incidência de HIV transfusional permanece incerta em nosso meio. A incidência tanto pode ser subestimada, tendo em vista que doentes que recebem transfusões de sangue geralmente são mais graves, com maior probabilidade de morte, quanto superestimada, pois a notificação para os órgãos competentes não exige rastreabilidade da unidade transfundida e confirmação da infecção também no doador.

Os fatores mais relevantes que contribuíram para a diminuição da incidência do HIV transfusional, no nosso meio, foram a fidelização de doadores de sangue, a normatização da triagem clínica e sorológica dos doadores, a melhora nos métodos de detecção de agentes transmissíveis pelo sangue, a implantação do controle de qualidade e informatização dos serviços de hemoterapia⁷.

Tendo em vista a necessidade de transfusões sanguíneas cada vez mais seguras, nos propomos a apresentar uma revisão das boas práticas em hemoterapia necessárias para reduzir, cada vez mais, o risco residual da transmissão de HIV por transfusões de sangue e hemocomponentes.

RECRUTAMENTO DE DOADORES DE SANGUE

As mudanças nas categorias dos doadores de sangue foram essenciais para a melhora na qualidade das transfusões de sangue. No Brasil evoluímos de doadores pagos, entre os anos de 50 a 70, para doadores voluntários, no final da década de 70. Naquela ocasião, para manter os estoques em níveis adequados, os serviços de hemoterapia iniciaram a captação de doadores entre parentes e familiares de pacientes, os chamados doadores vinculados ou de reposição. Nos anos 90, as iniciativas para fidelizar os doadores vinculados, mudaram o perfil desta população. Os doadores passaram a ser altruístas, ou comunitários, e de repetição⁸. Entre 2007 e 2008, Carneiro-Proietti e equipe⁹, estudaram o perfil demográfico dos doadores de sangue dos três maiores hemocentros brasileiros e demonstrou que entre 410.423 doadores, 61% deles eram altruístas e 69,2% de repetição.

TRIAGEM CLÍNICA DE DOADORES DE SANGUE

Os critérios de triagem clínica são baseados em dois princípios, a proteção ao doador e a proteção ao receptor, e têm por objetivo garantir que a doação de sangue seja um ato médico seguro e que o sangue humano não seja um veículo de transmissão de agentes biológicos que poderão infectar o receptor¹⁰.

A norma vigente no nosso país¹¹ estabelece que, antes da triagem clínica, seja entregue ao candidato material informativo sobre as condições básicas para a doação e sobre as doenças transmissíveis pelo sangue. Esse material deve também mostrar ao candidato a importância de suas respostas na triagem clínica e os riscos de transmissão de enfermidades infecciosas pelas transfusões de sangue e com-

ponentes. Além disso, o doador potencial não deve apresentar nenhuma enfermidade infecciosa aguda, nem deve ter antecedentes de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue. O interrogatório do doador é confidencial e deve incluir perguntas vinculadas aos sintomas e sinais da aids, sarcoma de Kaposi e situações ou comportamento de risco acrescido para a infecção pelo HIV, devendo ser excluído quem os apresentar (Tabela 1).

Tabela 1: Situações de risco aumentado para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) de acordo com recomendações da Resolução da Diretoria Colegiada, nº 153 do Ministério da Saúde (11)

Risco	Tempo de recusa
Candidatos com evidências clínicas ou laboratoriais de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue	Definitiva
Candidato que tenham doado uma única unidade cuja transfusão promoveu soroconversão do receptor para hepatite B ou C, HIV e vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV), sem ter outra causa provável para a infecção	Definitiva
Candidatos que tiveram doença sexualmente transmissível há menos que 12 meses	12 meses
Homens e mulheres que fizeram sexo por dinheiro ou droga há menos que 12 meses e os parceiros sexuais destes	12 meses
Pessoas que tenham feito sexo com um ou mais parceiros ocasionais ou desconhecidos, sem uso do preservativo, há menos que 12 meses	12 meses
Vítimas de estupro há menos que 12 meses	12 meses
Homens que mantiveram relações sexuais com outros homens há menos que 12 meses e as parceiras sexuais destes	12 meses
Candidatos que tenham tido relação sexual há menos que 12 meses com parceiro portador do HIV, hepatite B ou C ou outra infecção de transmissão sexual e sanguínea	12 meses
Candidatos detidos em instituição carcerária ou policial há menos que 12 meses	12 meses
Candidatos que realizaram "piercing" ou tatuagem sem condições de avaliação quanto à segurança há menos que 12 meses	12 meses
Candidatos parceiros sexuais de hemodialisados e de pacientes com histórico de transfusão sanguínea há menos que 12 meses	12 meses
Candidatos que sofreram acidentes com material biológico com contato de mucosa e ou pele com o material há menos que 12 meses	12 meses

Entretanto a triagem clínica tem suas limitações. De Almeida Neto e equipe¹², estudando doadores de sangue HIV-positivos, observaram que metade destes indivíduos sabia ter exposição a situações de risco para infecção pelo HIV e não revelaram esta condição na entrevista pré-doação.

Um dos pontos mais polêmicos da triagem clínica que vêm sendo discutido ultimamente é a recusa de homens que mantêm ou mantiveram relações sexuais com outros homens (HSH) nos 12 meses antes da doação. Na literatura médica há poucas publicações sobre este tema. Germain e cols.¹³ avaliaram o impacto da política de recusa temporária de HSH por 12 meses em relação ao risco de transmissão de HIV por transfusões e os benefícios desta política no estoque de sangue. Caso esta medida fosse adotada, resultaria no acréscimo em 8% de risco de uma unidade contaminada pelo HIV não ser detectada, o que equivale ao escape de uma unidade a cada 16 anos no Canadá e uma unidade a cada 1,1 ano nos EUA. Em contrapartida, o número de doações aumentaria em 1,3% ao ano. Os autores argumentam que embora o risco seja pequeno, o atual paradigma da segurança transfusional reza que qualquer mínimo aumento de risco de transmissão de doenças é inaceitável mesmo que haja um aumento dos

estoques de sangue. Soldan e Sinka¹⁴ avaliaram se a recusa por 12 meses de HSH ou a não recusa de HSH interferem na segurança transfusional. O modelo estipulado pelos autores mostra que caso os HSH fossem recusados por 12 meses ou fossem aceitos, sem restrições, o aumento no risco de uma unidade infectada pelo HIV ser liberada para uso seria de 60% e de 500% respectivamente. O aumento na quantidade de doações seria relativamente pequeno, ou seja, menos que 2% ao ano. A probabilidade de outras doenças transmissíveis por sangue como, por exemplo, o herpesvírus simples ou o do tipo 8 e as hepatites A e B, aumentaria caso a recusa definitiva de HSH fosse abolida. Adotando-se como critério a recusa definitiva de HSH, a estimativa dos autores é que a liberação de uma doação infectada a cada três anos é prevenida quando comparada com a recusa de HSH por 12 meses, e uma unidade infectada pelo HIV a cada seis meses é prevenida quando comparada com a não recusa de HSH. Em resumo, as evidências mostram que em países desenvolvidos, a abolição do critério de recusa de HSH ou a recusa temporária destes por 12 meses aumenta as chances de transmissão de HIV.

TRIAGEM SOROLÓGICA DE DOADORES DE SANGUE

O teste utilizado para a identificação da infecção pelo HIV é de extrema importância para a medicina transfusional, não somente na triagem de doadores como na notificação e aconselhamento dos soropositivos e no diagnóstico de pacientes infectados. Desde o surgimento dos primeiros testes, em 1985, novas tecnologias foram implantadas para incrementar a sensibilidade e especificidade dos testes anti-HIV para triagem de doadores de sangue¹⁵.

Uma limitação dos testes de detecção de anticorpos anti-HIV consiste no período conhecido como “janela imunológica”. Quando são utilizados testes de anticorpos sensíveis, estima-se que o período de “janela imunológica” é de 20 a 22 dias¹⁶. Com o objetivo de encurtar cada vez mais este período, testes de detecção do genoma do HIV, chamados testes de ácidos nucleicos, mais conhecidos pela sigla em inglês “NAT”, foram implantados na triagem sorológica em vários países desenvolvidos. Estes testes são capazes de detectar o genoma viral do HIV de 10 a 15 dias após a infecção¹⁷. No Brasil, a triagem de doadores de sangue por testes de biologia molecular ainda não é rotineiramente empregada. O Ministério da Saúde prevê a introdução do NAT para 2011.

RISCO RESIDUAL DA TRANSMISSÃO TRANSFUSIONAL DO HIV

Em países desenvolvidos, o risco residual de transmissão do HIV na era pré-NAT variou de 1/524.000 na Itália¹⁸ a 1/10.000.000 no Canadá¹⁹. Na era pós-NAT, o risco residual diminuiu de 1/600.000²⁰ para 1/2.000.000²¹ nos Estados Unidos.

Nos países em desenvolvimento, o risco residual estimado da transmissão sanguínea do HIV é bem maior. Por exemplo, na África do Sul e no Brasil o risco residual é de 1/11.000²² e 1/60.000²³ respectivamente (Tabela 2).

DOADORES DE RISCO

A vigilância contínua do perfil dos doadores de risco é necessária para direcionar as ações dos serviços de hemote-

Tabela 2: Risco residual da transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) por transfusões sanguíneas em países desenvolvidos e em desenvolvimento

Data do estudo	País	Risco residual	Referência
Era Pré-NAT			
1999-2001	Itália	1/524.000	Gonzales e cols., 2005(18)
1999-2000	Canadá	1/10.000.000	Chiavetta e cols., 2003(19)
1999	África do Sul	1/11.000	Fang e cols., 2003(22)
1996-1998	Brasil	1/60.000	Sabino e cols., 1999(23)
1991-1996	Estados Unidos	1/600.000	Glynn e cols., 2000 (20)
2000-2003	Austrália	1/7.299.000	Seed e cols., 2005 (39)
2001-2003	França	1/3.070.000	Pillonel e cols., 2005 (40)
2001-2004	China	1/903.498	Shang e cols., 2007 (41)
Era Pós-NAT			
2000	Estados Unidos	1/2.000.000	Stramer e cols., 2004 (21)

NAT = testes de ácidos nucleicos.

rapia e da saúde pública da nossa população. Os estudos de prevalência de HIV entre doadores de sangue mostraram que doadores vinculados têm menor prevalência de HIV que doadores altruístas²⁴. Acredita-se que entre os doadores altruístas podemos encontrar com maior frequência doadores de risco, também denominados como *test-seekers* ou buscadores-de-testes. Estes doadores expõem-se a situações de risco para a infecção pelo HIV e procuram os bancos de sangue a fim de ter o seu sangue testado. Embora no Brasil os Centros de Testagem e Aconselhamentos para o HIV/aids (CTAs), realizem exames confidenciais e gratuitos, os hemocentros brasileiros foram pioneiros na implantação do teste anti-HIV, possuem uma imagem de eficiência aos olhos do público e não estão associados aos estigmas negativos dos CTA-Aids. Além disso, o ato de doar sangue é incentivado pela sociedade e o doador é bem visto pela comunidade²⁵. Os buscadores-de-teste podem ser encontrados entre 15% a 54% dos doadores HIV-positivos²⁶⁻²⁸ e entre 1% a 15% na população geral de doadores de sangue^{27,29-32}. Gonzalez e cols.²⁵ encontraram 8,8% de buscadores-de-teste em 1.600 candidatos a doação de sangue da Fundação Pró-Sangue, Hemocentro de São Paulo. Os buscadores-de-testes foram mais frequentemente encontrados entre homens e indivíduos com menor escolaridade. Além disso, foram associados com a positividade para o herpesvírus tipo 2 (utilizado como marcador indireto de risco para a infecção sexual pelo HIV), antígeno da hepatite B (HBsAg) e vírus linfotrópico de células T humanas tipo I e II (HTLV I/II). Estes doadores acreditam que os testes dos bancos de sangue são 100% eficientes e consideram correto uma pessoa com risco doar sangue para obter seus resultados³³.

Na prática diária, é muito difícil eliminar os buscadores-de-teste do *pool* de doadores de sangue. Medidas educacionais explicando sobre o risco residual da transmissão de HIV por transfusões sanguíneas e orientando esses indivíduos a procurarem os CTA-Aids podem surtir efeitos²⁰. A Fundação Pró-Sangue tentou educar seus doadores, mas um estudo inicial sugeriu que estes eram capazes de melhorar o seu entendimento sobre a janela imunológica para o HIV, mas não parecem mudar o seu comportamento³⁴. A experiência na Tailândia mostrou que campanhas governamentais e dos hemocentros alertando sobre a epidemia de HIV/aids e desestimulando candidatos de risco a doarem sangue foram ca-

pazes de diminuir a prevalência de doadores HIV positivos³⁵. Em suma, precisamos entender melhor porque os doadores HIV-positivos procuram os bancos de sangue para a doação, para que possamos desenvolver campanhas mais efetivas.

ATUAÇÃO DO MÉDICO NA REDUÇÃO DO RISCO

A classe médica tem papel essencial na prevenção da transmissão do HIV por transfusões sanguíneas.

Diante do exposto, propomos algumas medidas que podem ser sistematicamente adotadas pelos médicos, a fim de reduzir ainda mais o risco residual da transmissão do HIV em nosso meio:

Estimular a doação voluntária de sangue, principalmente entre candidatos sadios que não apresentem o perfil de risco para infecção pelo HIV.

Não incentivar a doação de sangue com o objetivo de obter resultados sorológicos.

Indicar precisamente as transfusões de sangue e hemocomponentes, sempre considerando os riscos e os benefícios desta. Consultar as diretrizes preestabelecidas sobre o uso racional de sangue e componentes³⁶⁻³⁸.

Participar das comissões de hemoterapia das instituições em que trabalha.

Notificar os serviços hemoterápicos no caso de suspeita de doenças transmissíveis por transfusão de sangue ou hemocomponentes.

Disseminar a cultura de que os CTAs, e não os bancos de sangue, são os locais adequados para realização de teste diagnóstico para o HIV e demais doenças transmissíveis pelo sangue. Orientar membros da sua comunidade quanto às medidas de prevenção do HIV/AIDS.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global blood safety and availability. Facts and figures from the 2007 Blood Safety Survey: World Health Organization (WHO); 2009. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs279/en>. Acessado em 2010 (22 jul).
2. Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfost MA, Hagen KS, Peterson DL, et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009;326(5952):585-9.
3. Petersen LR, Busch MP. Transfusion-transmitted arboviruses. *Vox Sang* 2010;98(4):495-503.
4. Jullien AM, Courouze AM, Richard D, Favre M, Lefrere JJ, Habibi B. Transmission of HIV by blood from seronegative donors. *Lancet* 1988;2(8622):1248-9.
5. Ward JW, Holmberg SD, Allen JR, Cohn DL, Critchley SE, Kleinman SH, et al. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. *N Engl J Med* 1988;318(8):473-8.
6. Boletim-Epidemiológico Aids e DST. Ano VI - nº27ª a 52ª semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2008; 01ª a 26ª semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2009. <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BAECBB9D-25EF-4846-8DFA-44FFFFFC17713%7D/Boletim2010.pdf>. Acessado em 2010 (23 jul).
7. Almeida Neto C. Perfil epidemiológico de doadores de sangue com diagnóstico sorológico de sífilis e HIV [Tese de Doutorado]. São Paulo(SP): Universidade de São Paulo; 2007.
8. Gonzalez T, Sabino EC, Chamone DF. Trends in the profile of blood donors at a large blood center in the city of São Paulo, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2003;13(2-3):144-8.
9. Carneiro-Proietti AB, Sabino EC, Sampaio D, Proietti FA, Gonzalez TT, Oliveira CD, et al. Demographic profile of blood donors at three major Brazilian blood centers: results from the International REDS-II study, 2007 to 2008. *Transfusion*;50(4):918-25.
10. Lucena IA. Triagem clínica de doadores. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editors. *Hematologia Fundamentos e Prática*. São Paulo: Editora Atheneu; 2001. p. 991-9.
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. Resolução RDC nº 153, de 14 de junho de 2004. In: *Saúde Md, editor. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Diário Oficial da União*; 24 jun. 2004. p. 68-83.
12. de Almeida Neto C, McFarland W, Murphy EL, Chen S, Nogueira FA, Mendrone A, Jr, et al. Risk factors for human immunodeficiency virus infection among blood donors in São Paulo, Brazil, and their relevance to current donor deferral criteria. *Transfusion* 2007;47(4):608-14.
13. Germain M, Remis RS, Delage G. The risks and benefits of accepting men who have had sex with men as blood donors. *Transfusion*. 2003;43(1):25-33.
14. Soldan K, Sinka K. Evaluation of the de-selection of men who have had sex with men from blood donation in England. *Vox Sang* 2003;84(4):265-73.
15. Chamone DA, Sáez-Alquezar A, Salles N, Bassit L, Sabino EC. Triagem Sorológica em Bancos de Sangue. In: Chamone DAF, Novaretti MCZ, Dorlhiac Llacer PE, editors. *Manual de Transfusão Sanguínea*. São Paulo: Editora Roca; 2001. p. 227-56.
16. Petersen LR, Doll LS, White CR, Johnson E, Williams A. Heterosexually acquired human immunodeficiency virus infection and the United States blood supply: considerations for screening of potential blood donors. *HIV Blood Donor Study Group. Transfusion* 1993;33(7):552-7.
17. Busch MP, Kleinman SH, Jackson B, Stramer SL, Hewlett I, Preston S. Committee report. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases: Report of the Interorganizational Task Force on Nucleic Acid Amplification Testing of Blood Donors. *Transfusion* 2000;40(2):143-59.
18. Gonzalez M, Regine V, Piccinini V, Vulcano F, Giampaolo A, Hassan HJ. Residual risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infections in Italy. *Transfusion* 2005;45(10):1670-5.
19. Chiavetta JA, Escobar M, Newman A, He Y, Driezen P, Deeks S, et al. Incidence and estimated rates of residual risk for HIV, hepatitis C, hepatitis B and human T-cell lymphotropic viruses in blood donors in Canada, 1990-2000. *Cmaj* 2003;169(8):767-73.
20. Glynn SA, Kleinman SH, Schreiber GB, Busch MP, Wright DJ, Smith JW, et al. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. *Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS)*. *Jama* 2000;284(2):229-35.
21. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med* 2004;351(8):760-8.
22. Fang CT, Field SP, Busch MP, Heyns Adu P. Human immunodeficiency virus-1 and hepatitis C virus RNA among South African blood donors: estimation of residual transfusion risk and yield of nucleic acid testing. *Vox Sang* 2003;85(1):9-19.
23. Sabino EC, Salles N, Sáez-Alquezar A, Ribeiro-dos-Santos G, Chamone DF, Busch MP. Estimated risk of transfusion-transmitted HIV infection in São Paulo, Brazil. *Transfusion* 1999;39(10):1152-3.
24. Barreto CC, Sabino EC, Gonzalez TT, Laycock ME, Pappalardo BL, Salles NA, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus among community and replacement first-time blood donors in São Paulo, Brazil. *Transfusion* 2005;45(11):1709-14.
25. Gonzalez TT, Sabino EC, Murphy EL, Chen S, Chamone DA, McFarland W. Human immunodeficiency virus test-seeking motivation in blood donors, São Paulo, Brazil. *Vox Sang* 2006;90(3):170-6.
26. Lefrere JJ, Elghouzi MH, Paquez F, N'Dalla J, Nubel L. Interviews with anti-HIV-positive individuals detected through the systematic screening of blood donations: consequences on predonation medical interview. *Vox Sang* 1992;62(1):25-8.
27. Doll LS, Petersen LR, White CR, Ward JW. Human immunodeficiency virus type 1-infected blood donors: behavioral characteristics and reasons for donation. *The HIV Blood Donor Study Group. Transfusion* 1991;31(8):704-9.
28. Almeida Neto C, Cliquet MG, Sabino EC, Dorlhiac Llacer PE, Chamone DA. Interview of anti-HIV positive blood donors in São Paulo-Brazil. *Blood* 1996;88 [Suppl]:88b.
29. Chiavetta J, Ennis M, Gula CA, Baker AD, Chambers TL. Test-seeking as motivation in volunteer blood donors. *Transfus Med Rev*. 2000 Jul;14(3):205-15.
30. Lau JT, Thomas J, Lin CK. HIV-related behaviours among voluntary blood donors in Hong Kong. *AIDS Care* 2002;14(4):481-92.
31. Stigum H, Bosnes V, Magnus P, Orjasaeter H. Risk behaviour among blood donors who give blood in order to be tested for the human immunodeficiency virus. *Vox Sang* 2001;80(1):24-7.
32. Mvere D, Shamu R, Makoni R, Lloyd S, Nhau E, McFarland W. Strong preference "to donate" among HIV-positive blood donors in Zimbabwe. *Lancet* 1996;347(9005):902.
33. Gonzalez TT, Sabino EC, Chen S, Salles NA, Chamone DA, McFarland W, et al. Knowledge, attitudes and motivations among blood donors in São Paulo, Brazil. *AIDS Behav* 2008;12(4 Suppl):S39-47.
34. Gonzalez TT, Sabino EC, Salles NA, de Almeida-Neto C, Mendrone-Jr A, Dorlhiac-Llacer PE, et al. The impact of simple donor education on donor behavioral deferral and infectious disease rates in São Paulo, Brazil. *Transfusion*;50(4):909-17.
35. Nantachit N, Robison V, Wongthane A, Kamtorn N, Suriyanon V, Nelson KE. Temporal trends in the prevalence of HIV and other transfusion-transmissible infections among blood donors in northern Thailand, 1990 through 2001. *Transfusion* 2003;43(6):730-5.
36. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122(1):10-23.
37. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F, Bruce M, Cohen H, et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001;113(1):24-31.
38. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
39. Seed CR, Kiely P, Keller AJ. Residual risk of transfusion transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and human T lymphotropic virus. *Intern Med J* 2005;35(10):592-8.
40. Pillonel J, Laperche S. Trends in risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT). *Euro Surveill* 2005;10(2):5-8.
41. Shang G, Seed CR, Wang F, Nie D, Farrugia A. Residual risk of transfusion-transmitted viral infections in Shenzhen, China, 2001 through 2004. *Transfusion* 2007;47(3):529-39.

ALTERAÇÕES NO METABOLISMO DE LIPÍDIOS E O PAPEL DA PARAOXONASE-1 NO CONTEXTO DA INFECÇÃO PELO HIV

ALTERATIONS IN THE LIPID METABOLISM AND THE ROLE OF PARAOXONASE 1 IN THE CONTEXT OF HIV INFECTION

Celso Spada¹ e Giovana L. Baggio-Zappia²

1 - Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia e Bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina;

2 - Laboratório de Virologia e Imunologia, Disciplina de Infectologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

Endereço de correspondência: Departamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Caixa Postal 476, CEP 88040-900, Trindade - Florianópolis, SC - Laboratório de Virologia e Imunologia I, Universidade Federal de São Paulo, Rua Pedro de Toledo 781, 15º andar frente, CEP: 04039-032, V. Clementino - São Paulo, SP.

RESUMO

O advento da terapia antirretroviral altamente potente modificou drasticamente a história natural da infecção pelo HIV-1. O emprego de combinações terapêuticas aumentou significativamente a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes infectados pelo HIV-1, em contrapartida, o uso prolongado desses medicamentos resulta no desenvolvimento de distúrbios metabólicos, principalmente em alterações no metabolismo lipídico. Adicionalmente, estudos demonstram que a síndrome lipodistrófica, observada em indivíduos em tratamento, também pode ser observada em indivíduos sem histórico de uso de antirretrovirais. A importância clínica dessas alterações metabólicas é demonstrada pela elevada prevalência de diabetes e doenças cardiovasculares entre os pacientes HIV soropositivos. A doença cardiovascular é multifatorial, no entanto, a relação entre níveis diminuídos de colesterol HDL e doença coronariana é bem estabelecida. Dentre as funções da HDL está o seu efeito antioxidante, mediado por uma enzima associada, a paraoxonase-1. Esta atualização, além de revisitar as alterações no metabolismo de lipídios e a relação entre os antirretrovirais, aborda os estudos mais recentes, que relacionam a atividade da enzima antioxidante paraoxonase-1, no contexto da infecção pelo HIV.

Descritores: Metabolismo de Lipídios; HDL; HIV-1; Paraoxonase-1; PON-1

ABSTRACT

The advent of highly active antiretroviral therapy dramatically changed the natural history of HIV-1. The use of combination therapy significantly increased the quality and life expectancy of the HIV infected patients, however, prolonged use of these drugs results in the development of metabolic disorders, mainly in changes in lipid metabolism. Additionally, studies show that the lipodystrophy syndrome, observed in individuals under treatment, can also be observed in individuals with no history of antiretroviral use. The clinical importance of these metabolic changes is demonstrated by the high prevalence of diabetes and cardiovascular disease among HIV positive patients. Cardiovascular disease is multifactorial, nevertheless, the relationship between decreased levels of HDL cholesterol and coronary heart disease is well established. Among the functions of HDL is its antioxidant effect mediated by paraoxonase-1, an associated enzyme. This update, in addition to revisiting the changes in lipid metabolism and its relationship between HAART, discusses the latest studies, which correlate the antioxidant enzyme paraoxonase-1 in the context of HIV infection.

Keywords: Lipid Metabolism; HDL; HIV-1; Paraoxonase-1; PON-1

INTRODUÇÃO

O advento da terapia antirretroviral altamente potente, mais conhecida por seu acrônimo em inglês HAART (*highly active antiretroviral therapy*), modificou drasticamente a história natural da infecção pelo HIV-1. O emprego de combinações terapêuticas incluindo fármacos da classe dos inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN), inibidores de protease (IP) ou inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN) e, mais recentemente, de inibidores de fusão e inibidores da integrase viral, aumentaram significativamente a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes infectados pelo HIV-1. Em contrapartida, o uso prolongado desses medicamentos resulta no desenvolvimento de distúrbios metabólicos, principalmente em alterações no metabolismo lipídico. A importância clínica dessas alterações metabólicas é demonstrada pela elevada prevalência de diabetes e doenças cardiovasculares entre os pacientes HIV soropositivos em uso de antirretrovirais (ARV).

Uma elevada parcela dos indivíduos HIV soropositivos em uso de HAART apresenta mudanças na distribuição da gordura corporal, que pode ser lipoatrofia, lipohipertrofia ou uma alteração mista, chamada lipodistrofia. A lipoatrofia é caracterizada por perda de gordura subcutânea na face, braços e pernas, enquanto a lipohipertrofia se caracteriza pelo acúmulo de gordura no pescoço e abdômen, aumento do tamanho dos seios ou ginecomastia algumas vezes são também observados¹. Inicialmente consideradas manifestações clínicas de mesma origem, dados do estudo FRAM (*Fat Redistribution and Metabolic Complications of HIV*) demonstraram que a lipoatrofia e a lipohipertrofia são condições independentes e que podem ocorrer ao mesmo tempo no indivíduo infectado pelo HIV²⁻³.

Embora fortemente associada ao uso de inibidores de protease (IP), alguns inibidores de transcriptase reversa nucleosídicos (ITRN) e não nucleosídicos (ITRNN) também podem estar associados com a gênese da síndrome lipodistrófica⁴. Enquanto a maioria dos regimes terapêuticos que incluem IPs estão associados a um aumento nas concentrações plasmáticas de triglicerídeos, colesterol total e colesterol LDL, os NNRTI estão mais frequentemente associados a um aumento da fração HDL do colesterol⁵⁻⁹. Alguns mecanismos pelos quais a exposição aos ITRN pode levar ao desenvolvimento da síndrome incluem: a) alterações das funções mitocondriais e interferência no mecanismo de replicação do DNA mitocondrial; b) regulação negativa dos receptores PPAR- γ (*Peroxisome Proliferator Activator Receptor- γ*) e SREBP-1 (*Steroid Regulatory Element Binding Protein type 1*). Esses mecanismos interferem na diferenciação dos adipócitos e na produção de ATP pelos tecidos¹⁰⁻¹¹. Os IPs podem contribuir para a gênese da lipoatrofia pela depleção do receptor SREBP-1, levando a uma diminuição na expressão de PPAR- γ , inibindo a diferenciação dos adipócitos, além de induzir a apoptose dessas células¹². Como o PPAR- γ é predominantemente expresso no tecido gorduroso subcutâneo periférico, a depleção desse receptor afeta principalmente o tecido adiposo do rosto, braços e pernas, preservando os depósitos de gordura visceral¹³. A lipohipertrofia parece ser independente do uso do IPs e se caracteriza pela obesidade intra-abdomi-

nal central, acompanhada pelo aumento da deposição de gordura no fígado e resistência à insulina e dislipidemia¹⁴⁻¹⁸. É importante salientar que o risco de desenvolver síndrome lipodistrófica aumenta com a duração e esquema da terapia antirretroviral, idade e o nível de imunodeficiência.

Os distúrbios metabólicos associados à HAART aumentam o risco para doenças cardiovasculares e podem também dificultar a adesão ao tratamento. O desenvolvimento de doença cardiovascular geralmente é multifatorial; níveis elevados de colesterol LDL e níveis diminuídos de HDL colesterol estão dentre os fatores relacionados¹⁹⁻²⁰.

ALTERAÇÕES NO METABOLISMO DE LIPÍDIOS NA INFECÇÃO PELO HIV

Na infecção pelo HIV, os pacientes geralmente apresentam dislipidemia, incluindo diminuição dos níveis plasmáticos de HDL e aumento de triglicerídeos do plasma. Estudos demonstram que a síndrome lipodistrófica, observada em indivíduos em tratamento, também pode ser observada em indivíduos sem histórico de uso de antirretrovirais²¹⁻²², sugerindo que o HIV *per se* é capaz de induzir a alterações metabólicas²³.

Mudanças no metabolismo das lipoproteínas, com decréscimo dos níveis de colesterol HDL, podem ocorrer durante a resposta do hospedeiro às infecções. A infecção e a inflamação são processos acompanhados pelo aumento de proteínas de fase aguda, produzidas em resposta a estímulos antigênicos. Em estudos de microarrays cerca de 7% dos genes do tecido hepático respondem a uma única dose de LPS²⁴, mostrando que existe reprogramação celular, com aumento da síntese de proteínas de fase aguda como proteína C reativa, citocinas como IL-6 e TNF- α e quimiocinas quimiotáticas como IL-8. Essa reprogramação tem como objetivos neutralizar o microrganismo invasor, minimizar os danos aos tecidos, causados pela inflamação, e a reposição das proteínas consumidas durante o processo infeccioso. Durante o processo infeccioso e inflamatório, citocinas como TNF- α , IFN- α , IFN- β e IFN- γ produzidas em resposta a essa ativação gênica, induzem alterações no metabolismo dos lipídios²⁵. Essas alterações são claramente evidenciadas na infecção causada pelo HIV-1. Em concordância, em uma publicação recente, pesquisadores do SMART (*Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy*)²⁶ comparando pacientes infectados pelo HIV sem doença avançada, com pacientes da mesma faixa etária, não infectados pelo HIV e pertencentes aos estudos MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)²⁷ e CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*)²⁸, reportaram níveis elevados de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa, IL-6, cistatina C e D-dímero. No estudo SMART os níveis de proteína C reativa são mais elevados entre os homens, quando comparados às mulheres e, diminuídos, quando comparados os pacientes HIV soropositivos e os pacientes do MESA e do CARDIA com os pacientes HIV co-infectados pelo HCV. Os pesquisadores do SMART também demonstraram que a elevação dos níveis de proteína C reativa ocorre independente do uso de terapia antirretroviral. Embora o papel na gênese da doença coronária em pacientes infectados pelo HIV pos-

sa, ainda, ser objeto de discussões, níveis elevados desses marcadores estão associados a efeitos clínicos adversos em indivíduos não infectados, como doença cardiovascular e diabetes²⁹. Consistente com os achados do SMART, estudos demonstram que os níveis de IL-6 e D-dímero aumentam após a interrupção da HAART baseada na contagem de células T CD4³⁰. Dessa forma, os níveis elevados desses marcadores inflamatórios podem estar associados ao aumento de ocorrência de doenças cardiovasculares em pacientes infectados pelo HIV; o uso de terapia antirretroviral, com o desenvolvimento de drogas menos tóxicas, associada a intervenções com antiinflamatórios poderia ser mais bem explorado no contexto da prevenção de doença cardiovascular nesses pacientes.

Estudos também demonstraram diminuição dos níveis séricos de colesterol total e da fração lipoprotéica LDL com a progressão da infecção pelo HIV para AIDS³¹⁻³², enquanto níveis aumentados de triglicerídeos e colesterol VLDL são encontrados no início da infecção, indicando que os distúrbios do metabolismo lipídico estão associados à ativação imunológica decorrente da infecção pelo HIV. As causas de aumento de triglicerídeos nesses pacientes incluem: a) o aumento da síntese de ácidos graxos no fígado e, conseqüentemente, aumento na produção de VLDL, o aumento da lipólise no tecido adiposo, o que levaria a reesterificação dos ácidos graxos mobilizados e formação de triglicerídeos no fígado; b) a diminuição da atividade da lipase lipoprotéica ou, ainda, c) a diminuição da depuração de triglicerídeos em resposta à ação de citocinas inflamatórias como IL-1 e IFN- α ³³⁻³⁴. Além disso, alguns estudos relatam níveis mais elevados de triglicerídeos na fase aguda da infecção, quando o sistema imune está menos debilitado, enquanto a diminuição do colesterol total, e da fração HDL, são mais evidentes com contagens mais baixas de células T CD4³⁵. Estudos também relatam diminuição da fração LDL do colesterol em pacientes HIV soropositivos. A redução progressiva dos níveis séricos de colesterol total e de colesterol da fração lipoprotéica LDL, observada em pacientes infectados pelo HIV, também pode ser decorrente do aumento da síntese de receptores de LDL pelos hepatócitos, em consequência da ação de citocinas como IL-1 e TNF- α ³⁶. De acordo, resultados obtidos por Treitinger e cols.³⁷ demonstram aumento dos níveis séricos de proteínas de fase aguda, acompanhados por alterações no metabolismo de lipídios em indivíduos infectados pelo HIV. Os pacientes incluídos nesse estudo apresentaram níveis elevados de triglicerídeos e diminuição dos níveis de colesterol total e da fração HDL, acompanhados de alterações na resposta imune celular.

A relação entre o desenvolvimento de doença cardiovascular e o uso de terapia antirretroviral tem sido investigada em uma série de estudos que apresentam resultados conflitantes³⁸⁻⁴⁰. A dislipidemia é um achado frequente entre pacientes HIV soropositivos em uso de IP, enquanto a hipertrigliceridemia é mais frequente entre indivíduos tratados com ritonavir, saquinavir/r ou lopinavir/r. Estudos também relatam o aumento da inflamação e de condições favoráveis ao desenvolvimento de doença cardiovascular após a descontinuação da HAART³⁰.

Dados do estudo DAD (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*) demonstraram um aumento de 16% no risco de desenvolver infarto agudo do miocárdio (IAM) para cada ano de tratamento com IP⁴¹. Em uma análise exploratória subsequente, utilizando os mesmos dados, os autores do estudo DAD registraram aumento de 1,9 vezes do risco de desenvolver infarto agudo do miocárdio (IAM) naqueles pacientes em uso de abacavir (ABC), quando comparados àqueles indivíduos recebendo HAART sem abacavir (95% IC: 1,47; 2,45) (P=0,0001)⁴².

Em um estudo subsequente, Brothers e cols. compilaram dados de estudos da GlaxoSmithKline que incluíram 14.174 pacientes HIV soropositivos, seguidos por um período superior ou igual a 24 semanas. As características demográficas e os níveis de glicose e lipídios foram similares quando os pacientes foram incluídos no estudo, sendo que não houve diferenças significativas nas taxas de IAM entre os pacientes expostos e os não expostos ao ABC⁴³.

Estudos observacionais de *coorte* associaram o ABC a um maior risco de desenvolvimento de lipoatrofia⁴⁴⁻⁴⁵, este efeito, no entanto, não foi confirmado em estudos posteriores que utilizaram desenho randomizado⁴⁶⁻⁴⁸. Em um estudo prospectivo, randomizado, estratificado pela contagem de células T CD4, conduzido de 2001 a 2004, Podzamczer e cols.⁴⁹ associaram o ABC a menores alterações do perfil lipídico quando comparado com a estavudina. Os autores relataram que durante o estudo, a proporção de pacientes recebendo agentes hipolipemiantes no grupo tratado com ABC foi menor do que no grupo tratado com estavudina (17% vs 4%; P=0,002). Da mesma forma, uma menor proporção de pacientes no grupo em uso de abacavir desenvolveu sinais clínicos de lipoatrofia, quando comparados aos indivíduos que desenvolveram essa alteração no grupo utilizando estavudina (4,8% vs 38,3%; P=0,001). Neste estudo, as respostas virológicas e imunológicas foram semelhantes entre os dois grupos.

O ABC costumava ser uma droga de segunda escolha, utilizado geralmente em pacientes com desordens metabólicas e com problemas de adesão ao tratamento, fatores que podem estar associados a um risco aumentado de desenvolvimento de doença cardiovascular. Nesse contexto, alguns estudos podem apresentar viés pela indicação, no qual pacientes já com maior risco de desenvolver doença cardiovascular recebiam o ABC como parte do regime antirretroviral. Dessa forma, estudos controlando os fatores interferentes se fazem necessários para um melhor entendimento do papel do abacavir nas dislipidemias e na doença cardiovascular.

HDL, PARAOXONASE-1 E A INFECÇÃO PELO HIV

Uma das características marcantes da infecção pelo HIV é o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio, com conseqüente elevação do consumo das reservas antioxidantes, caracterizando um estado crônico de estresse oxidativo⁵⁰. Estudos demonstram a natureza multifatorial da doença cardiovascular e reportam, dentre outros fatores, que a concentração da fração HDL do colesterol correlaciona-se negativamente com a incidência de doença cardiovascular. Estudos demonstram que os níveis circulantes de colesterol

HDL estão diminuídos na infecção pelo HIV⁵¹, sendo que níveis elevados de HDL têm sido associados a um melhor prognóstico em pacientes HIV soropositivos em uso de terapia antirretroviral⁵².

Além do transporte reverso do colesterol, a HDL atua como anti-inflamatória e antioxidante e participa de mecanismos de defesa na imunidade inata. Estudos demonstram que a oxidação da LDL é um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose⁵³⁻⁵⁴, evidenciando o papel da HDL na proteção das células endoteliais.

A HDL desempenha um papel fundamental no transporte reverso do colesterol, o que evita o acúmulo de colesterol nas células. Na sua forma esterificada, o colesterol, assim como os triglicerídeos, se localiza no núcleo da lipoproteína, enquanto o colesterol livre se posiciona na superfície, entre moléculas de fosfolípidios que formam a camada que envolve a partícula. A forma esterificada do colesterol não tende a sair espontaneamente da lipoproteína; proteínas especializadas, as chamadas proteínas de transferência, promovem a movimentação de lipídios como éster de colesterol, triglicerídeos e fosfolípidios, retirando essas moléculas de uma classe de lipoproteínas e reposicionando-as em outra classe. Um estudo recente⁵⁵ demonstrou que em pacientes infectados pelo HIV, a habilidade da HDL em receber lipídios de outras lipoproteínas está prejudicada, provocando alterações no circuito do transporte reverso do colesterol. Além disso, o estudo demonstrou que a atividade da enzima PON-1 está alterada nesses pacientes, modificando as propriedades antioxidantes das partículas de HDL. Essas alterações podem ser importantes na gênese de doenças cardiovasculares no paciente infectado pelo HIV.

O efeito antioxidante da HDL é mediado por uma enzima associada, a paraoxonase-1 (PON-1). A PON-1 é uma esterase/lactonase sintetizada no fígado e secretada no plasma, onde se associa preferencialmente à fração lipoprotéica HDL e catalisa a degradação dos fosfolípidos oxidados da lipoproteína de baixa densidade (LDL), bem como da HDL. Além de sua função antioxidante, a PON-1 está ligada ao controle da inflamação e por isso é considerada um fator importante de proteção contra o desenvolvimento de aterosclerose. Macrófagos de camundongos *knockout* para o gene *PON1* apresentam índices mais elevados de estresse oxidativo e são mais suscetíveis ao desenvolvimento de aterosclerose quando comparados aos outros camundongos⁵⁶. No contexto da infecção, as citocinas produzidas durante a fase aguda, como TNF- α , IL-1 e IL-6, acarretam diminuição da síntese de mRNA da PON-1 e diminuição da sua atividade enzimática⁵⁷, favorecendo o desbalanço entre o sistema oxidante-antioxidante, contribuindo para o desenvolvimento de doença cardiovascular.

A família de genes da paraoxonase (PON) possui 3 membros, PON-1, 2 e 3, alinhados próximos uns dos outros no braço longo do cromossomo 7, na posição q21.3-22.1⁵⁸. As 3 enzimas possuem similaridade estrutural e apresentam 65% de homologia na sequência de aminoácidos⁵⁹, sendo a PON-1 a mais bem descrita na literatura. O gene *PON1* apresenta polimorfismos na região codificante e no promotor; esses polimorfismos determinam os níveis e a atividade da enzima,

ou seja, sua capacidade de proteção contra a peroxidação lipídica. De acordo, estudos demonstraram que os níveis de PON-1 estão inversamente correlacionados com o desenvolvimento de aterosclerose⁶⁰⁻⁶¹. O equilíbrio da relação PON-1/HDL pode ser alterado em condições patológicas como câncer, diabetes e doença coronariana⁶²⁻⁶³.

Estudos recentes demonstram que os níveis e a atividade da PON-1 estão alterados na infecção pelo HIV. Parra e cols.⁶⁴ estudaram uma *coorte* de 212 pacientes HIV soropositivos e verificaram que os níveis séricos da PON-1 estavam aumentados ($P=0,017$), enquanto a sua atividade enzimática estava diminuída ($P<0,001$) nesses pacientes, quando comparados com a *coorte* de 409 indivíduos saudáveis. Essas alterações podem promover modificações das atividades biológicas normais das partículas de HDL, fazendo com que se tornem partículas não-funcionais; dessa forma, a HDL perderia sua capacidade protetora. Este estudo também demonstrou que os níveis séricos de colesterol HDL e apolipoproteína A-I (Apo A-I) estavam diminuídos nos pacientes infectados pelo HIV.

Mudanças na proporção dos componentes da HDL, como a PON-1 e a Apo A-I, são observadas em infecções⁶⁵⁻⁶⁶. Estudos demonstram que a Apo-I é capaz de bloquear passos que envolvem a fusão do HIV à membrana celular *in vitro*⁶⁷ e, conseqüentemente, níveis elevados de Apo-I poderiam estar associados à menor infectividade viral. Existem hipóteses de que a PON-1 também possa exibir atividade anti-infecciosa, uma vez que essa enzima aumenta o efluxo do colesterol HDL da célula e sua ligação ao seu receptor ABCA1⁶⁸. Esse fenômeno poderia influenciar a replicação do HIV, uma vez que o vírus necessita de domínios ricos em colesterol presentes na membrana celular, para completar seu processo de fusão⁶⁹⁻⁷⁰.

A replicação do HIV e algumas manifestações clínicas da infecção estão associadas a um desequilíbrio no sistema redox, com aumento da geração de radicais livres e diminuição das reservas antioxidantes. Parra e equipe⁶⁴ sugerem que o ambiente oxidante promovido pela infecção pode ser responsável pela diminuição da atividade da PON-1. O mecanismo envolveria o aumento da ligação de radicais livres, resultando em uma enzima circulante menos ativa. Além disso, os autores apontam que os níveis diminuídos de colesterol HDL e Apo A-I também poderiam ser uma causa da diminuição da atividade enzimática da PON-1. Em concordância, o estudo demonstrou níveis elevados de ox-LDL (LDL oxidado) na circulação, quando comparado aos indivíduos saudáveis ($P<0,001$). Nesse estudo⁶⁴ a presença de lipodistrofia nos pacientes infectados pelo HIV esteve associada com níveis diminuídos de colesterol HDL ($P=0,024$) e níveis elevados de ox-LDL ($P=0,001$), sendo que pacientes com regimes incluindo IP não apresentaram diferenças na atividade da PON-1 quando comparados àqueles tratados somente com ITRN.

Além de sua função antioxidante, a PON-1 desempenha um papel anti-inflamatório, inibindo a produção de MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1* – proteína quimiotática de monócitos-1), uma quimiocina pró-inflamatória envolvida nos processos iniciais da aterosclerose⁷¹. Estudos demonstraram que em pacientes infectados pelo HIV a atividade da enzima PON-1 estão diminuídos quando comparados aos contro-

les não infectados (atividade de esterase [U/L]: 410 ± 132 e 336 ± 115 , respectivamente) ($P=0,001$) (atividade de lactonase [U/L]: $6,8 \pm 3$ e $5,3 \pm 1,6$, respectivamente) ($P=0,001$) e estão inversamente correlacionados aos níveis de MCP-1 ($61 \pm 1,9$ e $71 \pm 2,8$ ng/L, respectivamente) ($P=0,003$)⁷² e, juntamente com o polimorfismo *MCP-1*₋₂₅₁₈, associados à presença de aterosclerose sub-clínica⁷¹. A atividade de esterase também apresentou correlação com a concentração de colesterol HDL ($r=0,217$; $P=0,004$).

Em um estudo recente, Parra e cols.⁷³ investigaram a relação entre estresse oxidativo, polimorfismos do gene *PON1* e o desenvolvimento de aterosclerose em uma coorte de 234 pacientes infectados pelo HIV-1 e 633 indivíduos saudáveis. Os autores observaram diferenças na distribuição dos haplotipos entre os pacientes infectados pelo HIV quando comparados com os controles; o haplotipo H10 foi mais prevalente em pacientes HIV soropositivos (6,4% vs 0,64%) enquanto o haplotipo H5 foi mais prevalente entre os voluntários saudáveis (42,9% vs 27,7%). O haplotipo H7 da *PON1* carrega o alelo Q na posição 192 o que confere maior capacidade antioxidante e maior proteção contra o desenvolvimento de aterosclerose. De acordo, nesse estudo⁷³, o H7 se associou com melhores níveis basais de células T CD4 e melhor recuperação do número dessas células após o início do tratamento, possivelmente, devido aos menores níveis de apoptose. Os pacientes portadores do alelo H7 também apresentaram níveis mais elevados de colesterol HDL e apo A-I, níveis diminuídos de triglicérides e menores taxas de aterosclerose sub-clínica.

Embora os mecanismos envolvidos nas alterações metabólicas ainda não estejam completamente elucidados, uma série de estudos demonstram o efeito desses medicamentos no metabolismo das lipoproteínas. Recentemente, estudos têm focado no efeito dos antirretrovirais sobre os níveis e a

atividade da enzima *PON1*. Nesse sentido, Pereira e cols. avaliariam o efeito da atividade da *PON1* em uma coorte de 46 indivíduos HIV soropositivos, dos quais, 25 estavam em uso de efavirenz (EFV) (600 mg/dia) como primeiro regime antirretroviral e 21 não estavam em uso de antirretrovirais⁷⁴. O estudo demonstrou que a atividade da enzima *PON1* estava aumentada nos indivíduos tratados com EFV quando comparados aos indivíduos sem tratamento. Os autores não avaliaram os mecanismos que estariam envolvidos no efeito do EFV sobre a *PON1*, no entanto, a atividade diminuída da enzima nos pacientes sem terapia pode estar relacionada a um aumento do estresse oxidativo causado pela infecção pelo HIV. Além disso, o EFV pode atuar como *scavenger* de espécies reativas de oxigênio ou mesmo, pode induzir a atividade enzimática, potencializando seu efeito antioxidante. Estudos também já associaram o EFV a níveis mais elevados de HDL⁷⁵. Dessa forma, o EFV poderia atuar na estabilização da ligação entre a HDL e a *PON1*, favorecendo a atividade da enzima.

A inflamação constante e as alterações na atividade da enzima *PON1* podem contribuir para o desenvolvimento de doença cardiovascular. Considerando seu papel anti-inflamatório e antioxidante, mais estudos são necessários para que se defina o papel dessa enzima nas alterações do metabolismo de lipídios em pacientes infectados pelo HIV. É digno de nota, o fato de que resultados conflitantes podem ser obtidos de acordo com a metodologia empregada para avaliação da atividade enzimática da *PON1*⁷². Além disso, poucos estudos avaliaram a atividade da enzima *PON1* em pacientes HIV soropositivos em uso de diferentes regimes antirretrovirais. Percebe-se, portanto, que a pesquisa dos mecanismos envolvidos nas alterações metabólicas no paciente HIV ainda é um campo aberto e que comporta inúmeras perguntas ainda não respondidas.

REFERÊNCIAS

- Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004;350:1220-34.
- Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, et al. Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:121-31.
- Fat distribution in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:562-71.
- Sudano I, Spieker LE, Noll G, Corti R, Weber R, Luscher TF. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J* 2006;151:1147-55.
- van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med* 2004;1:e19.
- van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253-63.
- Negredo E, Ribalta J, Ferre R, et al. Efavirenz induces a striking and generalized increase of HDL-cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:819-21.
- Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005;19:917-25.
- van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001;15:2407-14.
- Ross SE, Hemati N, Longo KA, et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* 2000;289:950-3.
- Reiss P, Casula M, de Ronde A, Weverling GJ, Goudsmit J, Lange JM. Greater and more rapid depletion of mitochondrial DNA in blood of patients treated with dual (zidovudine+didanosine or zidovudine+zalcitabine) vs. single (zidovudine) nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *HIV Med* 2004;5:11-4.
- Kim RJ, Wilson CG, Wabitsch M, Lazar MA, Steppan CM. HIV protease inhibitor-specific alterations in human adipocyte differentiation and metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:994-1002.
- Adams M, Montague CT, Prins JB, et al. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest* 1997;100:3149-53.
- Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999;13:2493-505.
- Yarasheski KE, Tebas P, Sigmund C, et al. Insulin resistance in HIV protease inhibitor-associated diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:209-16.
- Sherer R. HIV, HAART, and hyperlipidemia: balancing the effects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34 Suppl 2:S123-9.
- Yarasheski KE, Tebas P, Stanerson B, et al. Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy. *J Appl Physiol* 2001;90:133-8.
- Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, et al. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *AIDS* 2002;16:2183-93.
- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-96.
- Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol* 2000;86:19L-22L.
- Maggi P, Serio G, Epifani G, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000;14:F123-8.
- Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001;15:231-9.

23. Umpleby AM, Das S, Stolinski M, et al. Low density lipoprotein apolipoprotein B metabolism in treatment-naive HIV patients and patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005;10:663-70.
24. Yoo JY, Desiderio S. Innate and acquired immunity intersect in a global view of the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:1157-62.
25. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;45:1169-96.
26. Neuhaus J, Jacobs DR, Jr., Baker JV, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis* 2010;201:1788-95.
27. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002;156:871-81.
28. Cutter GR, Burke GL, Dyer AR, et al. Cardiovascular risk factors in young adults. The CARDIA baseline monograph. *Control Clin Trials* 1991;12:1S-77S.
29. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008;5:e78.
30. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;5:e203.
31. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med* 1993;94:515-9.
32. Zangerle R, Sarcelletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter H, Fuchs D. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:1149-56.
33. Grunfeld C, Feingold KR. The role of the cytokines, interferon alpha and tumor necrosis factor in the hypertriglyceridemia and wasting of AIDS. *J Nutr* 1992;122:749-53.
34. Feingold KR, Doerrler W, Dinarello CA, Fiers W, Grunfeld C. Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1, and the interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis. *Endocrinology* 1992;130:10-6.
35. Fernandez-Miranda C, Pulido F, Carrillo JL, et al. Lipoprotein alterations in patients with HIV infection: relation with cellular and humoral immune markers. *Clin Chim Acta* 1998;274:63-70.
36. Stopeck AT, Nicholson AC, Mancini FR, Hajjar DP. Cytokine regulation of low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993;268:17489-94.
37. Treitinger A, Spada C, da Silva LM, Hermes EM, Amaral JA, Abdalla DS. Lipid and acute-phase protein alterations in HIV-1 infected patients in the early stages of infection: correlation with CD4+ lymphocytes. *Braz J Infect Dis* 2001;5:192-9.
38. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-10.
39. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP, Jr., Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:471-7.
40. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479-86.
41. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.
42. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-26.
43. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:20-8.
44. Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, Skinner S, Gorbach S, Wanke C. Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2005;40:1837-45.
45. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:50-5.
46. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002;288:207-15.
47. Moyle GJ, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48-week, randomized, open-label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:22-8.
48. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006;20:2043-50.
49. Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, et al. Less lipodystrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:139-47.
50. Jaruga P, Jaruga B, Gackowski D, et al. Supplementation with antioxidant vitamins prevents oxidative modification of DNA in lymphocytes of HIV-infected patients. *Free Radic Biol Med* 2002;32:414-20.
51. Rose H, Woolley I, Hoy J, et al. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism* 2006;55:90-5.
52. Alonso-Villaverde C, Segues T, Coll-Crespo B, et al. High-density lipoprotein concentrations relate to the clinical course of HIV viral load in patients undergoing antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:1173-8.
53. Navab M, Van Lenten BJ, Reddy ST, Fogelman AM. High-density lipoprotein and the dynamics of atherosclerotic lesions. *Circulation* 2001;104:2386-7.
54. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006;58:342-74.
55. Daminelli EN, Spada C, Treitinger A, Oliveira TV, Latriha Mda C, Maranhao RC. Alterations in lipid transfer to high-density lipoprotein (HDL) and activity of paraoxonase-1 in HIV+ patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008;50:223-7.
56. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2003;34:774-84.
57. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998;139:307-15.
58. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res* 2005;46:1239-47.
59. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996;33:498-507.
60. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:473-80.
61. Mackness B, Davies GK, Turkie W, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1451-7.
62. Jayakumari N, Thejaseebai G. High prevalence of low serum paraoxonase-1 in subjects with coronary artery disease. *J Clin Biochem Nutr* 2009;45:278-84.
63. Hofer SE, Bennetts B, Chan AK, et al. Association between PON 1 polymorphisms, PON activity and diabetes complications. *J Diabetes Complications* 2006;20:322-8.
64. Parra S, Alonso-Villaverde C, Coll B, et al. Serum paraoxonase-1 activity and concentration are influenced by human immunodeficiency virus infection. *Atherosclerosis* 2007;194:175-81.
65. Asztalos BF, Mujawar Z, Morrow MP, et al. Circulating Nef Induces Dyslipidemia in Simian Immunodeficiency Virus-Infected Macaques by Suppressing Cholesterol Efflux. *J Infect Dis* 2010.
66. Satoh H, Saijo Y, Yoshioka E, Tsutsui H. Helicobacter Pylori Infection is a Significant Risk for Modified Lipid Profile in Japanese Male Subjects. *J Atheroscler Thromb* 2010.
67. Srinivas RV, Birkedal B, Owens RJ, Anantharamaiah GM, Segrest JP, Compans RW. Antiviral effects of apolipoprotein A-I and its synthetic amphipathic peptide analogs. *Virology* 1990;176:48-57.
68. Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: relevance to diabetes. *Atherosclerosis* 2006;187:74-81.
69. Nguyen DH, Hildreth JE. Evidence for budding of human immunodeficiency virus type 1 selectively from glycolipid-enriched membrane lipid rafts. *J Virol* 2000;74:3264-72.
70. Liao Z, Graham DR, Hildreth JE. Lipid rafts and HIV pathogenesis: virion-associated cholesterol is required for fusion and infection of susceptible cells. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19:675-87.
71. Alonso-Villaverde C, Coll B, Parra S, et al. Atherosclerosis in patients infected with HIV is influenced by a mutant monocyte chemoattractant protein-1 allele. *Circulation* 2004;110:2204-9.
72. Parra S, Marsillach J, Aragones G, et al. Methodological constraints in interpreting serum paraoxonase-1 activity measurements: an example from a study in HIV-infected patients. *Lipids Health Dis* 2010;9:32.
73. Parra S, Marsillach J, Aragones G, et al. Paraoxonase-1 gene haplotypes are associated with metabolic disturbances, atherosclerosis, and immunologic outcome in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2010;201:627-34.
74. Pereira SA, Batuca JR, Caixas U, et al. Effect of efavirenz on high-density lipoprotein antioxidant properties in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:891-7.
75. Pereira SA, Branco T, Corte-Real RM, et al. Long-term and concentration-dependent beneficial effect of efavirenz on HDL-cholesterol in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:601-4.

A INFECÇÃO PELO HSV EM PACIENTES HIV SOROPOSITIVOS

HSV INFECTION AMONG HIV SEROPOSITIVE PATIENTS

Eliana Nogueira

Laboratório de Imunologia Clínica e Experimental (LICE), Disciplina de Nefrologia, Departamento de Medicina, UNIFESP

Endereço de correspondência: LICE - Laboratório de Imunologia Clínica e Experimental, Nefrologia – UNIFESP. Rua Pedro de Toledo, 781, 13º andar frente - Vila Clementino, São Paulo – SP, CEP: 04039-032

RESUMO

Os vírus HSV-1 e HSV-2 são vírus DNA pertencentes à família *Herpesviridae*, subfamília *alphaviridae*. Esses vírus causam infecção latente e podem ser reativados ao longo da vida. No Brasil, a incidência está em torno de 50% para o HSV-1 e 11% para o HSV-2 em populações saudáveis, mas em se tratando de populações de alto risco, a incidência de HSV-2 sobe para até 90%. Em pacientes saudáveis, a ocorrência de infecção labial está relacionada ao HSV-1, enquanto o HSV-2 está mais relacionado à infecção genital. Em pacientes HIV soropositivos, no entanto, manifestações clínicas mais graves, como retinite, podem ocorrer. Nesses pacientes, a interação viral pode levar ao agravamento das duas infecções, contribuindo para a progressão da doença pelo HIV. O aciclovir é a droga de escolha para o tratamento do HSV e pode ser dado profilaticamente em populações de alto risco, ou somente quando ocorrem episódios de reativação.

Descritores: HSV, HIV/AIDS, Co-infecção, Interação viral.

ABSTRACT

The HSV-1 and HSV-2 are DNA viruses belonging to the family *Herpesviridae*, subfamily *alphaviridae*. These viruses can cause latent infection and can be reactivated throughout life. In Brazil, the incidence in healthy populations is around 50% for HSV-1 and 11% for HSV-2, however, it rises up to 90% in high-risk populations. In healthy patients, the infection by HSV-1 is related to the lips while HSV-2 is more often related to genital infection. Among those HIV seropositive, however, more severe clinical signs of infection such as retinitis, can occur. In these patients, viral interaction may lead to aggravation of the two infections, contributing to the progression of HIV disease. Acyclovir is the drug of choice for treatment of HSV and may be given prophylactically in high risk populations, or only when there are episodes of reactivation.

Keywords: HSV, HIV/AIDS, Co-infection, Viral interaction.

INTRODUÇÃO

A família *Herpesviridae*, compreende um grande grupo de mais de 120 vírus adaptados para muitas espécies animais, embora somente 8 infectem humanos. Dentre os herpesvírus que acometem humanos estão os vírus Herpes simples 1 e 2, varicela-zoster, citomegalovírus, epstein-barr, herpesvirus humano 6 (variantes A e B), herpesvirus humano 7, e herpesvirus humano 8 (vírus do Sarcoma de Kaposi). A principal característica dos herpesvirus é que podem estabelecer infecção latente em tecidos específicos, conforme característica de cada vírus¹. Os vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1) e tipo 2 (HSV-2) são vírus DNA, pertencentes à família *Herpesviridae* e subfamília *alphaviridae*. Pertencem a essa subfamília, além dos vírus herpes simples tipo 1 e 2, o vírus varicela zoster. Os herpesvírus α possuem um ciclo replicativo curto, induzem efeito citopático em cultura de células e tem ampla gama de hospedeiros¹.

O HSV-1 e o HSV-2 podem causar várias infecções ao longo da vida, uma vez que podem permanecer em estado de latência. Dentre todos os herpesvírus, os vírus herpes simples tipo 1 e tipo 2 são os que possuem maior grau de similaridade; possuem quase 70% de homologia genômica. Estes dois vírus podem ser distinguidos de forma mais confiável pela composição do DNA, embora diferenças na expressão de antígenos e propriedades biológicas podem também servir como métodos de diferenciação².

A transmissão do HSV é dependente de contato íntimo. Assim, o HSV-1 normalmente é transmitido pelo beijo ou outro contato com a saliva, enquanto o HSV-2 é geralmente uma consequência do contato sexual³.

Vários estudos tem sido feitos para determinar a soroprevalência de HSV1 e 2 em diversas populações no Brasil⁴⁻⁶. Para investigar a transmissão do herpes genital no Brasil, a prevalência de anticorpos específicos para HSV-2 em

população de alto e baixo risco para DST foram avaliadas. Na população de alto risco houve prevalência de mais de 72% de infecção por HSV-2⁶.

Anticorpos contra o HSV-1 foram detectados em 66.3% dos estudantes avaliados, em 97.1% das prostitutas, e em 99.0% dos pacientes com DST. Anticorpos contra HSV-2 foram detectados em 6.9% dos estudantes, 22.6% das prostitutas, e em 53.1% dos pacientes com DST⁵.

Já em outro estudo realizado no estado do Rio de Janeiro em pacientes HIV positivos, a prevalência de HSV-2 foi de 52%⁶.

Em uma publicação recente, em que quatro regiões do Brasil foram avaliadas, a soroprevalência de HSV-1 foi de 67.2%, enquanto a de HSV-2 foi de 11.3%, sem diferença entre os sexos e incidência maior na região Norte do Brasil⁷.

Clinicamente, o HSV-1 provoca lesões orolabiais, enquanto HSV-2 está mais associado ao desenvolvimento de lesões genitais. Outras manifestações clínicas relacionadas ao tipo 1 também podem ocorrer, entre elas a gengivoestomatite, ceratoconjuntivite, eczema variceliforme de Kaposi e meningoencefalite herpética. A manifestação neonatal está relacionada, em 70% dos casos, com o tipo 2, sendo que esta manifestação da doença, quando acompanhada de doença disseminada, é a forma mais grave, com morte em 60% dos casos. A encefalite herpética é caracterizada por necrose hemorrágica da porção inferiomedial do lóbulo temporal. A maioria dos casos de encefalite é causada pelo HSV-1⁸.

Após a transmissão viral, ocorre a replicação inicial do vírus em células epiteliais, produzindo uma característica vesícula sobre uma base eritematosa. Após a infecção primária, o vírus percorre os nervos sensoriais até o gânglio da raiz dorsal, onde, após um período inicial de replicação, estabelece latência. Os gânglios trigeminal, cervical e sacral abrigam o vírus no estado latente. Na sua forma latente, o DNA viral permanece intracelular, na forma circular e, dessa forma, não pode ser detectado rotineiramente⁹. Durante a reativação da infecção, o vírus propaga-se distalmente a partir do gânglio, para causar novas lesões cutâneas e/ou lesões da mucosa.

Estudos identificaram efeito sinérgico entre o HIV e vírus herpes simplex (HSV). O comprometimento do sistema imune, em decorrência da infecção pelo HIV pode causar doença frequente e persistente pelo HSV, este, por sua vez, quando não controlado pode influenciar a replicação do HIV, favorecendo a sua transmissão. O HSV-2 está entre os agentes mais frequentemente associados à doença ulcerativa genital, sendo que a presença dessas ulcerações está associada ao aumento das taxas de transmissão do HIV. A infecção persistente pelo HSV-2 foi uma das infecções oportunistas que resultou na identificação do HIV. Desde os relatos iniciais, em 1988, estudos avaliando coortes de homens que fazem sexo com homens têm mostrado a associação entre a prevalência e a incidência de infecção pelo HSV-2 e o risco de aquisição do HIV¹⁰. O HSV apresenta elevada soroprevalência em diversas coortes de indivíduos infectados pelo HIV, com taxas de mais de 80% para o HSV-1 e variando de 33% a 80% para o HSV-2¹¹⁻¹². A infecção pelo HSV-2 está associada ao gênero feminino, idade e raça negra¹³.

A doença pelo HSV-2 é comumente sub-diagnosticada em indivíduos infectados pelo HIV; o emprego de técnicas como PCR em amostras de swabs e sorologia tipo-específico para o HSV pode melhorar o diagnóstico. Em pacientes HIV soropositivos, a terapia antirretroviral pode auxiliar no controle da doença pelo HSV, diminuindo a frequência de episódios de reativação.

INTERAÇÃO ENTRE O HSV-1/2 E HIV

Estudos demonstram que em indivíduos HIV-HSV co-infectados as taxas de replicação são positivamente correlacionadas¹⁴. Em um estudo que avaliou casais discordantes, a presença de ulcerações genitais em um dos parceiros foi associada a um risco 5 vezes maior para transmissão do HIV¹⁵. Esse fato pode ser decorrente da exposição da mucosa inflamada, quando da presença de úlceras em pacientes HIV soronegativos, aumentando as chances de contrair o HIV ou, devido à replicação aumentada e concentração do HIV em lesões ulcerosas de pacientes infectados, favorecendo a transmissão do vírus ao parceiro. Em concordância, Schacker e cols.¹⁶ avaliaram uma *coorte* de 20 homens HIV soropositivos com infecção sintomática pelo HSV-2, submetidos a uma coleta diária de amostra das regiões genitais ulceradas. A presença de RNA do HIV-1 foi detectada nos 25 dos 26 episódios de HSV-2 estudados consecutivamente e em 67% dos dias nos quais as lesões genitais eram visíveis. A estimulação antigênica nos sítios onde ocorre reativação da infecção pelo HSV-2 pode aumentar a replicação do HIV nesses locais. Um estudo conduzido em uma *coorte* de 300 mulheres africanas demonstra a forte associação entre a presença de HSV-2 e HIV¹⁷. Do total da *coorte*, 58 tiveram diagnóstico de infecção pelo HIV e destas, 90% (53) estavam também infectadas pelo HSV-2, sendo que a carga viral (CV) plasmática e da região cervical do HIV apresentou correlação positiva com a CV do HSV-2. Vários estudos reportam aumento da replicação do HIV durante os episódios de reativação do HSV e mesmo, dificuldades de retorno da CV plasmática aos níveis pré-reativação¹⁸⁻²⁰.

Estudos demonstram que o aumento CV plasmática do HIV durante os episódios de reativação do herpes genital é independente do nível de imunossupressão, sugerindo que ocorram interações diretas entre os dois vírus²¹.

A interação entre o HSV e o HIV pode ser direta, ou seja, ocorre uma interação viral ou indireta, por meio da ativação imune e da inflamação provocada pela infecção pelo HSV.

O estado de imunodeficiência decorrente da infecção pelo HIV, com distúrbios da resposta imune celular, favorece episódios de reativação da doença pelo HSV. A depleção das células T CD4 e a disfunção das células T CD8, são, em grande parte, responsáveis por esse quadro. Episódios de reativação do HSV ocorrem em indivíduos sem outras infecções concomitantes, devido a baixas da imunidade celular, no paciente co-infectado pelo HIV, no entanto, esses episódios costumam ser mais graves e com maiores taxas de recorrência. Nesses pacientes, o quadro de retinite por HSV é comum²².

A reativação do HSV *per se* provoca desarranjos na estrutura das mucosas, comprometendo a integridade dessas barreiras naturais contra as infecções. Além disso, a inflamação localizada, com recrutamento massivo de células T, liberação de citocinas e quimiocinas, promove um ambiente ideal para a infecção pelo HIV ou mesmo, para o aumento da replicação viral nesses sítios. As ulcerações decorrentes da infecção pelo HSV se constituem, portanto, em portas de entrada para o HIV e para outras doenças sexualmente transmissíveis. A produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias contribui para um estado de ativação imune, sabidamente um dos maiores fatores de depleção das células T CD4 e progressão da infecção pelo HIV.

Estudos *in vitro* demonstraram que o HSV e o HIV infectam as mesmas células; embora diferentes estudos tenham apresentado resultados controversos, existem evidências de que dessa co-infecção surjam pseudovírus, ou seja, um novo vírus formado pelo envelope do HSV e o conteúdo genômico do HIV^{3,19,23-24}. Essa hipótese precisa ser mais bem estudada, no entanto, caso se confirme, esse seria mais um mecanismo pelo qual o HSV favoreceria a infecção de novas células pelo HIV. Dados mais consistentes de estudos *in vitro* desvendaram alguns dos mecanismos pelos quais o HSV interfere com o ciclo de vida do HIV. As proteínas ICP0, ICP4 e ICP27 interagem com as LTRs (Long Term Repeats) do HIV aumentando a replicação do HIV, induzindo os fatores de transcrição NF- κ B e SP-1²⁵⁻²⁷.

A baixa na imunidade celular, que ocorre na reativação do HSV pode levar ao desenvolvimento de infecções do trato genital com aumento da inflamação, recrutamento de células T, células dendríticas e células NK, produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-8²⁸, proporcionando um ambiente ideal para a infecção pelo HIV, em pacientes soronegativos e aumentando a replicação viral e a diminuição da contagem de células T CD4 nos pacientes co-infectados.

TRATAMENTO DO HSV-1/2 EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV

Para o tratamento de pacientes soropositivos para HSV-1 e HSV-2, o aciclovir é mais comumente utilizado, embora outros antivirais como valganciclovir, penciclovir, famciclovir, também sejam utilizados com eficácia²⁹. O aciclovir pode ser recomendado para profilaxia em pacientes com infecção genital recorrente. Outros antivirais como valaciclovir ou famciclovir são eficazes na redução da frequência e da gravidade dos sintomas³⁰. Também tem sido demonstrado que a utilização de valaciclovir pode reduzir o risco de transmissão sexual do HSV³¹⁻³². A terapia antiviral supressiva com valaciclovir 1,0 g/dia, para pacientes com herpes

genital recentemente adquirida, preveniu surtos sintomáticos de herpes genital recorrente resultante da infecção por HSV-2³⁰.

Em pacientes HIV-HSV co-infectados a terapia diária com aciclovir é preconizada, com o objetivo de diminuir a carga viral do HIV. Estes dados indicam que é necessária mais atenção à co-infecção HIV1 e HSV2 no diagnóstico e tratamento, especialmente naqueles que continuam sexualmente ativos, ou que não estão em terapia antirretroviral, ou ainda, naqueles em que os antirretrovirais não estão contendo a doença³³.

Novas drogas antivirais, como os compostos de quinolona, podem neutralizar a sinergia entre HSV/HIV-1, diminuindo a carga viral de ambos os vírus assim como a sinergia entre estes vírus²³. Modelos matemáticos estimam que uma vacina preventiva contra HSV2, com alta eficiência, possa reduzir a incidência de HIV-1 em 25%³³.

A combinação do uso prolongado de profilaxia ou tratamento antiviral em indivíduos imunossuprimidos pode levar ao desenvolvimento de resistência ao antiviral, que tem sido relatada em até 27% dos beneficiários de transplante de células tronco; em pacientes infectados pelo HIV ou com doenças hematológicas malignas, níveis inferiores de resistência têm sido relatados, enquanto a resistência é muito pouco frequente em pacientes imunocompetentes³⁴⁻³⁶. A maioria das mutações que conferem resistência ao aciclovir ocorre na timidina quinase viral, tornando a dosagem de aciclovir e seus análogos, ineficaz³⁷. Estes vírus são tipicamente sensíveis ao tratamento com cidofovir e foscarnet, no entanto, essas drogas podem causar nefrotoxicidade; resistência ao foscarnet pode ser desenvolvida após curto período de uso³⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência de HSV é alta no Brasil e no mundo. Estudos têm demonstrado que a terapia antirretroviral aplicada em pacientes HIV soropositivos pode auxiliar no controle da doença pelo HSV, diminuindo a frequência de episódios de reativação e a gravidade das manifestações clínicas, além disso, a terapia antiviral para HSV pode diminuir a carga viral do HIV. Estes estudos demonstram que existe sinergia entre os dois vírus e que esta interação deve ser mais bem estudada, pois vários pontos ainda não estão totalmente compreendidos. As lesões decorrentes da infecção ou reativação da doença pelo HSV rompem as barreiras primárias de defesa e causam inflamação local, favorecendo a infecção pelo HIV em indivíduos soronegativos. Em indivíduos co-infectados pelo HIV, o efeito sinérgico entre os vírus pode aumentar a carga viral do HIV e aumentar a progressão da doença. O uso profilático de aciclovir deve ser considerado nesses pacientes sempre lembrando que o uso por longos períodos de tempo pode resultar em resistência antiviral.

REFERÊNCIAS

1. Roizman B, Carmichael LE, Deinhardt F, et al. Herpesviridae. Definition, provisional nomenclature, and taxonomy. The Herpesvirus Study Group, the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Intervirology* 1981;16:201-17.
2. Dolan A, Jamieson FE, Cunningham C, Barnett BC, McGeoch DJ. The genome sequence of herpes simplex virus type 2. *J Virol* 1998;72:2010-21.
3. Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V, et al. Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *Lancet Infect Dis* 2008;8:490-7.
4. Da Rosa-Santos OL, Goncalves Da Silva A, Pereira AC, Jr. Herpes simplex virus type 2 in Brazil: seroepidemiologic survey. *Int J Dermatol* 1996;35:794-6.
5. Carvalho M, de Carvalho S, Pannuti CS, Sumita LM, de Souza VA. Prevalence of herpes simplex virus type 2 antibodies and a clinical history of herpes in three different populations in Campinas City, Brazil. *Int J Infect Dis* 1998;3:94-8.
6. Santos FC, de Oliveira SA, Setubal S, et al. Seroepidemiological study of herpes simplex virus type 2 in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in the city of Niteroi, Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101:315-9.
7. Clemens SA, Farhat CK. [Seroprevalence of herpes simplex 1-2 antibodies in Brazil.]. *Rev Saude Publica* 2010;44:726-34.
8. Wilson SS, Fakioglu E, Herold BC. Novel approaches in fighting herpes simplex virus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:559-68.
9. Kriebs JM. Understanding herpes simplex virus: transmission, diagnosis, and considerations in pregnancy management. *J Midwifery Womens Health* 2008;53:202-8.
10. Corey L. Synergistic copathogens--HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med* 2007;356:854-6.
11. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14-49 years--United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:456-9.
12. Arama V, Cercel AS, Vladareanu R, et al. Type-specific herpes simplex virus-1 and herpes simplex virus-2 seroprevalence in Romania: comparison of prevalence and risk factors in women and men. *Int J Infect Dis* 2010.
13. Pouget ER, Kershaw TS, Blankenship KM, Ickovics JR, Niccolai LM. Racial/Ethnic Disparities in Undiagnosed Infection With Herpes Simplex Virus Type 2. *Sex Transm Dis* 2010.
14. McClelland RS, Wang CC, Overbaugh J, et al. Association between cervical shedding of herpes simplex virus and HIV-1. *AIDS* 2002;16:2425-30.
15. Latif AS, Katzenstein DA, Bassett MT, Houston S, Emmanuel JC, Marowa E. Genital ulcers and transmission of HIV among couples in Zimbabwe. *AIDS* 1989;3:519-23.
16. Schacker T, Ryncarz AJ, Goddard J, Diem K, Shaughnessy M, Corey L. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA* 1998;280:61-6.
17. Mbopi-Keou FX, Gresenguet G, Mayaud P, et al. Interactions between herpes simplex virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 infection in African women: opportunities for intervention. *J Infect Dis* 2000;182:1090-6.
18. Mole L, Ripich S, Margolis D, Holodniy M. The impact of active herpes simplex virus infection on human immunodeficiency virus load. *J Infect Dis* 1997;176:766-70.
19. Heng MC, Heng SY, Allen SG. Co-infection and synergy of human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus-1. *Lancet* 1994;343:255-8.
20. Kucera LS, Leake E, Iyer N, Raben D, Myrvik QN. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and herpes simplex virus type 2 (HSV-2) can coinfect and simultaneously replicate in the same human CD4+ cell: effect of coinfection on infectious HSV-2 and HIV-1 replication. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1990;6:641-7.
21. LeGoff J, Weiss HA, Gresenguet G, et al. Cervicovaginal HIV-1 and herpes simplex virus type 2 shedding during genital ulcer disease episodes. *AIDS* 2007;21:1569-78.
22. Tornerup NR, Fomsgaard A, Nielsen NV. HSV-1--induced acute retinal necrosis syndrome presenting with severe inflammatory orbitopathy, proptosis, and optic nerve involvement. *Ophthalmology* 2000;107:397-401.
23. Zhu ZH, Chen SS, Huang AS. Phenotypic mixing between human immunodeficiency virus and vesicular stomatitis virus or herpes simplex virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3:215-9.
24. Legoff J, Bouhlal H, Lecerf M, et al. HSV-2- and HIV-1- permissive cell lines co-infected by HSV-2 and HIV-1 co-replicate HSV-2 and HIV-1 without production of HSV-2/HIV-1 pseudotype particles. *Virology* 2007;4:2.
25. Mosca JD, Bednarik DP, Raj NB, et al. Activation of human immunodeficiency virus by herpesvirus infection: identification of a region within the long terminal repeat that responds to a trans-acting factor encoded by herpes simplex virus 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7408-12.
26. Mosca JD, Bednarik DP, Raj NB, et al. Herpes simplex virus type-1 can reactivate transcription of latent human immunodeficiency virus. *Nature* 1987;325:67-70.
27. Margolis DM, Rabson AB, Straus SE, Ostrove JM. Transactivation of the HIV-1 LTR by HSV-1 immediate-early genes. *Virology* 1992;186:788-91.
28. Hedges SR, Barrientes F, Desmond RA, Schwebke JR. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. *J Infect Dis* 2006;193:556-62.
29. Balfour HH, Jr. Antiviral drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1255-68.
30. Handsfield HH, Warren T, Werner M, Phillips JA. Suppressive therapy with valacyclovir in early genital herpes: a pilot study of clinical efficacy and herpes-related quality of life. *Sex Transm Dis* 2007;34:339-43.
31. Gupta R, Wald A, Krantz E, et al. Valacyclovir and acyclovir for suppression of shedding of herpes simplex virus in the genital tract. *J Infect Dis* 2004;190:1374-81.
32. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:11-20.
33. Stevens M, Balzarini J, Tabarrini O, et al. Cell-dependent interference of a series of new 6-aminoquinolone derivatives with viral (HIV/CMV) transactivation. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:847-55.
34. Bacon TH, Levin MJ, Leary JJ, Sarisky RT, Sutton D. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:114-28.
35. Morfin F, Thouvenot D. Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. *J Clin Virol* 2003;26:29-37.
36. Chen Y, Scieux C, Garrait V, et al. Resistant herpes simplex virus type 1 infection: an emerging concern after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2000;31:927-35.
37. Darville JM, Ley BE, Roome AP, Foot AB. Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in a bone marrow transplant population. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:587-9.
38. Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D, et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *J Clin Microbiol* 2004;42:242-9.

VIROSES DE DNA ONCOGÊNICAS E INFECÇÃO PELO HIV-1: UMA ASSOCIAÇÃO PERIGOSA

DNA ONCOGENIC VIRUSES AND HIV-1 INFECTION: A DANGEROUS ASSOCIATION

Mariana Leão de Lima¹, Luiz Mario Ramos Janini¹

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Laboratório de Retrovirologia

Endereço de correspondência: Rua Pedro de Toledo, 781, 16º andar, Vila Clementino; 04039-032 – São Paulo (SP).

E-mail: mariana.leao@unifesp.br, janini@unifesp.br

RESUMO

Após a introdução dos antiretrovirais, houve importante diminuição da morbidade e mortalidade dos pacientes HIV-positivos em decorrência da restauração parcial do sistema imunológico proporcionada por esses medicamentos. Entretanto, seguiu-se um aumento na incidência de alguns cânceres nestes pacientes, particularmente aqueles associados a viroses oncogênicas. Esta revisão objetiva abordar mecanismos de carcinogênese por viroses cujo material genético é o DNA, discutindo mecanismos moleculares e dados epidemiológicos da incidência de câncer na população portadora do HIV-1.

Descritores: HIV-1, Oncoviroses, Co-infecção, Neoplasias malignas, Proteínas.

ABSTRACT

After the advent of therapy, there was a significant decrease in morbidity and mortality among HIV-positive patients due to the partial restoration of the immune system provided by these drugs. However, it was followed by an increased incidence of some cancers, particularly those associated with oncogenic viruses. This review aims to address the mechanisms of viral carcinogenesis by DNA viruses, discussing the molecular mechanisms and epidemiological data on cancer incidence in the population harbouring HIV-1.

Keywords: HIV-1, Oncoviruses, Coinfection, Malignant neoplasm, Proteins.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos foi verificado aumento notável da sobrevida destes indivíduos em função do desenvolvimento de novas abordagens antiretrovirais que diminuem a carga viral e retardam a progressão para a AIDS¹. Por outro lado, o aumento de sobrevida dos indivíduos infectados pelo HIV foi seguido de elevação na incidência de doenças crônico-degenerativas, incluindo certas neoplasias malignas². Dentre os cânceres mais frequentemente observados em pacientes HIV-positivos destacam-se o sarcoma de Kaposi (SK)³, alguns linfomas não-Hodgkin (LNH)⁴, além de neoplasias cervicais e anais^{5,6}. Sabidamente, estas neoplasias estão associadas a co-infecção por outras viroses, como vírus de Epstein-Barr (EBV), herpes vírus humano tipo 8 (HHV-8) e vírus do papiloma humano (HPV).

Objetivo da revisão é discutir brevemente co-infecção como as estratégias de replicação e manutenção de algumas viroses de DNA podem estar relacionadas ao desenvolvimento de neoplasias malignas em pacientes infectados pelo HIV-1 do ponto de vista epidemiológico e molecular.

Em 1908, Bang e cols. descreveram que a leucemia podia ser transmitida entre aves por fluido resultante de filtrado celular (denominados “agentes filtráveis”, os quais hoje sabemos serem partículas retrovirais). Em um estudo subsequente, realizado em 1910, Rous e cols. amplificaram os achados de Bang, ao demonstrarem que o sobrenadante do filtrado celular de aves com sarcomas era capaz de ocasionar sarcomas em outras aves previamente saudáveis⁷, no entanto, foi somente em 1964 que Anthony Epstein e Yvonne Barr identificaram em células de linfoma de Burkitt um herpesvírus, posteriormente denominado vírus de Epstein-Barr (EBV), e corroboraram evidências de etiologia infecciosa para esta neoplasia maligna em humanos⁸. Estudos epidemiológicos posteriores passaram a associar a presença de estas e outras viroses com o desenvolvimento de tumores, cunhando o termo oncovírus⁹. Atualmente, acredita-se que entre todos os cânceres humanos, cerca de 12% está etiológicamente associado a viroses¹⁰, entretanto, entende-se que a maior parte das infecções por oncoviroses apresentam-se como condição necessária, mas insuficiente, para ocasionar estas neopla-

sias às quais se associam e que talvez a origem da neoplasia esteja num eventual desbalanço entre a replicação das viroses e o sistema imunológico do hospedeiro. Neste contexto, a supressão imunológica que ocorre em presença da infecção pelo HIV-1 e mesmo a interação entre proteínas do HIV-1 e dos oncovírus são fatores que se somam e que são críticos, sinalizando especificamente para a importância dos estudos de carcinogênese viral em indivíduos HIV-positivos. Os vírus que comumente estão associados a neoplasias malignas em indivíduos portadores do HIV-1 estabelecem latência nas células infectadas. Esse mecanismo, que é utilizado por estas viroses para escape imunológico e que pressupõe a expressão de algumas proteínas que são pouco imunogênicas e servem para a manutenção do vírus na célula hospedeira, relaciona-se diretamente, em grande parte das hipóteses, aos eventos da carcinogênese viral¹¹. Adicionalmente, sabe-se que os tumores ocasionados por oncovírus em geral possuem perfil agressivo e não apresentam boa resposta às terapias-padrão de tratamento. Por isso, o entendimento do ponto de vista molecular destes tumores dentro do contexto do indivíduo imunossuprimido possa contribuir com conhecimentos sobre a biologia tumoral e para o tratamento de outros tipos de câncer não associados a vírus.

Conceitualmente, o fenótipo de uma célula transformada resulta do acúmulo de alterações a nível genético, destacando-se as mutações nos oncogenes e genes supressores tumorais, que culminam em desregulação epigenética, alteração de vias bioquímicas normais, descontrole da proliferação, da morte celular e da apoptose, com possibilidade de neovascularização e extravasamento das células transformadas para tecidos adjacentes (invasão)^{12,13,14}. Como será discutido, na vigência da infecção, dadas as estratégias de replicação e latência viral, escape imunológico e controle da célula hospedeira, proteínas oncovirais são capazes de interagir com proteínas de todas as vias supracitadas, podendo culminar na gênese da neoplasia. Quando ocorre co-infecção HIV-oncovírus, considera-se ainda um nível mais complexo e amplo, em que pode ocorrer interação entre proteínas de ambos os vírus e interações das mesmas com as proteínas do hospedeiro^{15,16,17}.

Segundo o National Institutes of Health (NIH, acessível em <http://www.nih.gov/>) e National Cancer Institute (NCI, acessível em http://oham.cancer.gov/aids_research/HIV/), alguns co-fatores devem ser considerados quando se avalia o risco de um indivíduo desenvolver uma neoplasia maligna associada a um oncovírus. Entre eles, podemos considerar a susceptibilidade genética do hospedeiro, o genótipo da cepa infectante, a idade da primeira aquisição do vírus oncogênico e a associação do mesmo com o tempo que o paciente se encontra portador do HIV-1, eficiência da resposta imunológica do hospedeiro e fatores comportamentais, incluindo, por exemplo, a dieta do paciente, uso de tabaco ou orientação sexual¹⁸⁻²¹.

As oncoviroses que ocasionam neoplasias malignas em pacientes HIV-positivos frequentemente estabelecem latência (e.g. HHV-8, EBV e HPV). Estas viroses são capazes de infectar a célula e persistir como epissomas circulares

ou plasmídeos, replicando independentemente do DNA do hospedeiro^{22,23,24}. Um mecanismo direto de oncogênese viral envolve a inserção de genes virais em genes que regulam a proliferação celular (proto-oncogenes) ou genes que controlam alterações genéticas (genes supressores tumorais)²⁵. Um mecanismo indireto de oncogenicidade envolve inflamação crônica e inespecífica, em que proteínas virais interagem constantemente com proteínas do hospedeiro, resultando em alterações de vias metabólicas e lesões pré-neoplásicas. Atualmente são ainda conhecidos mecanismos epigenéticos e microRNAs virais, que são utilizados pelo vírus para evasão do sistema imunológico²⁶, por exemplo, mas que também são suspeitos de atuarem no processo de carcinogênese^{27,28}. Exemplo clássico de um destes mecanismos é um micro RNA (miRNA) codificado pelo HHV-8 que induz a reprogramação de células endoteliais, atuando no sentido de interromper sua diferenciação e silenciando um fator de transcrição celular (MAF)²⁹ ou a atuação dos miRNA codificados pelo EBV os quais desregulam a expressão de miRNA endógenos no linfoma de Burkitt³⁰.

Assim, embora não sejam somente viroses de DNA que se mostram oncogênicas de maneira importante nos pacientes HIV-positivos (como o vírus da hepatite C – HCV- e o vírus da leucemia de células T do adulto – HTLV-1- são suspeitos de causarem, respectivamente carcinoma hepatocelular^{31,32} e leucemia de células T do adulto³³ e são viroses cujo material genético é constituído por RNA), citaremos os mecanismos mais relevantes das viroses cujo genoma é constituído por DNA no processo de carcinogênese nestes indivíduos.

No Brasil, em 2007, a prevalência de anticorpos contra o HHV-8 em doadores de sangue foi em média de 21,7% em mulheres e 31,7% em homens³⁴. Epidemiologicamente, os pacientes HIV-positivos, a probabilidade de desenvolver sarcoma de Kaposi (SK) é cerca de 20.000 vezes maior que a probabilidade da população geral e cerca de 300 vezes superior à de indivíduos com outros tipos de imunossupressão³⁵. Com relação à incidência de linfomas não-Hodgkin (LNH), alguns estudos indicam que indivíduos HIV-positivos têm risco de 150 a 250 vezes superior de desenvolver este tipo de neoplasia em relação a indivíduos HIV-negativos³⁶.

A despeito da expectativa de aumento na incidência de neoplasias malignas em pacientes HIV-positivos, tem sido relatada diminuição na incidência de SK associado à AIDS com o advento da HAART³⁷. Até a década de 1980, o SK era considerado condição rara, restrita a indivíduos idosos de países da Europa Ocidental (SK forma clássica), mas o súbito aumento da incidência de SK observado com o surgimento da AIDS³⁸, levantou a possibilidade de etiologia infecciosa para essa neoplasia, o que se confirmou em 1994 com a descoberta do herpesvírus humano tipo 8 (Human Herpesvirus type 8 – HHV-8)³⁹. Estudos têm demonstrado cada vez mais sinergia entre as infecções pelo HHV-8 e pelo HIV, o que deve favorecer o desenvolvimento de neoplasias associadas ao HHV-8 em pacientes HIV-positivos⁴⁰.

O genoma do HHV-8 é constituído por DNA de fita dupla com aproximadamente 170kb, no qual há cerca de 90 seqüências abertas de leitura (*Open Ready Frames* - ORFs)⁴¹. Este vírus chama a atenção pelo número elevado de genes

cujos produtos possuem homologia com proteínas celulares importantes no controle da proliferação e ativação de células humanas. A ORF72 do HHV-8, por exemplo, codifica proteína semelhante à ciclina D humana⁴². O vírus também é capaz de expressar produto homólogo à Interleucina 6 (IL-6)⁴³, além de proteínas importantes no mecanismo de bloqueio da morte celular por apoptose, tais como a bcl-2 viral (vbcl-2) e o receptor viral acoplado à proteína G (vGCR)⁴⁴. Alguns produtos virais, embora sem equivalência com proteínas de células humanas, parecem possuir propriedades oncogênicas graças à interação com moléculas que participam do controle do ciclo celular. Enquadra-se nessa categoria, por exemplo, o antígeno nuclear associado à latência (LANA) do HHV-8, que é capaz de interagir com o produto do gene supressor tumoral *TP53*, inibindo sua atividade transcricional e dificultando a expressão de genes relacionados ao reparo de DNA. LANA é um produto viral pleiotrópico grande (222-243 kDa) que participa de diversas vias celulares e virais graças aos domínios de interação que apresenta⁴⁵. LANA aumenta a expressão da survivina no linfoma de células B associado ao HHV-8, contribuindo para a proliferação celular⁴⁶, induz a COX-2 e ativa a emprina (extracellular matrix metalloproteinase inducer) que contribuem para a invasibilidade e angiogênese local em células endoteliais e no microambiente tumoral em linfomas de efusão primária, respectivamente^{47,48}, aumenta a infectividade do HHV-8⁴⁹ e ainda capaz de interferir no controle da segregação e manutenção cromossômica na mitose, devido à capacidade interagir com proteínas do fuso mitótico⁵⁰. Como dito anteriormente, no contexto da infecção pelo HIV-1, ocorre sinergismo entre proteínas do HIV-1 e do HHV-8, potencializando os eventos que estão envolvidos na origem da neoplasia maligna. A proteína Tat do HIV-1, por exemplo, aumenta a ação da proteína Kaposina A do HHV-8, que tem função pró-mitótica e tumorigênica em fibroblastos, aumentando o risco de SK⁵¹. Também o HHV-8 codifica produtos que são capazes de ativar a replicação do HIV-1. A v-FLIP (*Fas-associated death domain-like IL-1 beta-converting enzyme inhibitory protein*) do HHV-8 liga-se a LTR (*Long Terminal Repeat*) do HIV-1, ativando sua transcrição⁵². Interessantemente, nota-se que alguns medicamentos utilizados como antiretrovirais apresentam efeitos que diminuem o potencial oncogênico do HHV-8. Uma evidência interessante neste sentido é que após a HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) a incidência de SK nos pacientes em que a mesma foi administrada diminuiu em todo o mundo, que deve estar relacionada à restauração parcial do sistema imunológico do paciente (aumentando a imunidade celular) em que se especula haver, em algum momento, mudanças moleculares que interfiram na capacidade de sinergismo entre as duas viroses^{53,54,55}. O ritonavir atua na ativação do sistema imunológico do paciente, aumentando a contagem de linfócitos CD4-positivos. A droga inibiu a formação de tumor e a progressão de células derivadas de SK *in vitro*, mostrando-se como um possível co-adjuvante na prevenção do SK nos pacientes portadores de HIV-1⁵⁶. Outros estudos, como o do ACTG (Adult Clinical Trials Group), em que pacientes foram sub-

metidos a inibidores da protease do HIV-1 em combinação com inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos, resultaram em indetecção da carga viral do HHV-8 e remissão parcial ou total do SK⁵⁷. Assim, a evolução do paciente co-infectado, bem como o tratamento do mesmo, apresentam consequências notáveis no curso da infecção por ambas as viroses, HHV-8 e HIV-1.

Como manifestação precoce da infecção pelo HIV são verificados distúrbios linfoproliferativos comumente denominados de linfadenopatias associadas à AIDS (*AIDS-associated Lymphadenopathies* - AALs)⁵⁸. Em seus estágios mais precoces, as AAL se manifestam clinicamente como linfadenomegalias. Histologicamente é verificada hiperplasia linfóide folicular nos nódulos linfáticos acometidos. Lenta e progressivamente, esse quadro evolui para depleção linfóide, evidenciada pela perda dos linfócitos da região paracortical, ausência da zona do manto e hialinização variável dos centros germinativos. Com relação aos distúrbios linfoproliferativos, é importante notar que indivíduos imunossuprimidos apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de linfomas, notadamente aqueles associados à infecção viral, onde se destacam associações com HHV-8 e EBV⁵⁹. Linfomas em pacientes HIV-positivos são caracteristicamente do tipo não-Hodgkin, apresentam imunofenótipo B, alto grau histológico e tendem a surgir em localização extranodal, notadamente em sistema nervoso central, trato gastrointestinal, fígado e medula. Recentemente um estudo avaliou a presença de co-infecção EBV-HIV em nódulos linfáticos extraídos de pacientes HIV-positivos com quadro de AAL e encontrou, a partir de imunohistoquímica, cerca de 52% (46/90) positivos para ambos os vírus⁶⁰. Esta constante associação entre os centros germinativos hiperplásicos de pacientes portadores do HIV e presença de EBV é sugestiva de preceder a origem de linfomas.

O EBV aparece associado a Linfoma de Burkitt, linfomas de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin em indivíduos imunossuprimidos e carcinoma nasofaríngeo^{61,62,63,64,65}. Adicionalmente, o EBV aparece associado a leiomiossarcoma em pacientes HIV-positivos⁶⁶ e a carcinoma gástrico⁶⁷.

Em pacientes infectados pelo HIV-1, a incidência de anticorpos anti-EBV detectada é de cerca de 26% a 90%^{68,69}, enquanto que na população não infectada pelo HIV-1, esse índice varia entre 50% e 90%^{69,70}. A prevalência do EBV em linfomas com os quais ele tem relação causal apresenta-se alta e ainda é causa importante de mortalidade e morbidade nestes pacientes. Num estudo realizado no Brasil com pacientes HIV-positivos, tecidos parafinados foram submetidos à detecção do produto viral EBER-1 por imunohistoquímica. Dos 24 casos avaliados, 20 eram linfoma não-Hodgkin e 4 linfoma de Hodgkin. Nos linfomas não-Hodgkin, o EBV foi detectado em 55% dos casos (11/20) e nos linfomas de Hodgkin, em 75% dos casos (3/4), determinando uma forte associação desta neoplasia maligna com o EBV nestes pacientes⁷¹. Num estudo recente para avaliar a presença do EBV em linfomas relacionados à AIDS realizado em Buenos Aires, foi detectada presença de EBV em 76% (16/21) dos casos de linfoma de células B grandes, em 75% (3/4) dos linfomas primários do sistema nervoso

central e em 33% (1/3) dos casos de linfoma de Burkitt. No mesmo estudo, observou-se que a utilização da HAART prolongou a sobrevida dos pacientes⁷². Neste sentido, um outro estudo recente sugeriu que a carga viral do EBV seja utilizada como marcador diagnóstico precoce de linfoma nestes pacientes⁷³.

No estado de replicação latente, o genoma do EBV encontra-se na forma de plasmídeo circular e fechado, comportando-se de maneira semelhante ao cromossomo da célula hospedeira^{74,75}. Por outro lado, na fase lítica de replicação, o genoma do EBV é amplificado entre 100 e 1.000 vezes pela maquinaria de replicação celular, controlada por proteínas virais^{76,77}. No ciclo latente ocorre expressão limitada de produtos virais, que são EBNA-1 (*EBV Nuclear Antigen 1*), EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, LMP-1 (*Latent Membrane Protein 1*), LMP-2A e pequenos RNAs EBER-1 (*EBV-encoded small RNA*) e EBER-2^{78,79,80}. Por outro lado, quando o vírus passa para o ciclo produtivo, as células infectadas são mantidas em constante proliferação e impedidas de entrarem em apoptose. Neste processo produtivo, estão envolvidas proteínas precocemente expressas, como BZLF1 e BZLF2^{81,82}, que atuam como promotores, ativando a replicação viral. Outras proteínas serão sequencialmente ativadas, como BALF5, BMRF1, BALF2 e BSLF1, as quais, ativadas, possuem atividade semelhante a helicase, primase e polimerase, sendo necessárias e suficientes para a replicação viral⁸³⁻⁸⁶.

O EBV expressa proteínas homólogas e proteínas não-homólogas a proteínas celulares que possuem potencial de ocasionar alterações de proliferação e morte celular. A LMP1 constitui um produto da fase latente do EBV com 63kDa e relaciona-se ao escape imunológico viral. LMP-1 ficou conhecida por transformar fibroblastos de ratos⁸⁷. Na infecção primária, a LMP1 promove ativação e proliferação dos linfócitos B que infecta. Esta proteína mimetiza a CD40 celular e funciona como um oncogene, afetando o contato célula-célula e os níveis de produção de citocinas e quimioquinas, sinalizando para crescimento e proliferação celular^{88,89}. LMP-1, juntamente com EBNA-1 (*EBV Nuclear Antigen 1*) podem conduzir células geneticamente instáveis à sobrevivência, tornando estas células insensíveis aos sinais de morte regulados pela expressão de p53⁹⁰ e possivelmente auxiliando no processo de linfomagenese. A LMP-1, juntamente com LMP-2, diminuem a expressão de moléculas de MHC classes I e II, facilitando a evasão do sistema imunológico pelas células infectadas pelo EBV⁹¹.

O produto viral EBNA-1 está expresso em todos os tumores EBV-positivos. EBNA-1 regula a expressão de outros genes de manutenção da latência do EBV e regula o número de cópias do genoma viral. Do ponto de vista da carcinogênese, EBNA-1 regula a expressão de genes celulares uma vez que se liga de maneira estável a seus promotores, desempenhando função na manutenção da latência e transformação celular⁹². A EBNA-1 relaciona-se à translocação comumente encontrada nos linfomas de Burkitt, entre um dos três *loci* da imunoglobulina e o *proto-oncogene c-myc* em linfócitos B⁹³. EBNA-1 também promove a sobrevivência de células de linfoma de Burkitt⁹⁴.

Recentemente foi descrita uma associação entre duas proteínas do EBV, a associação Wp/BHRF1, que contribui na linfomagenese e que é detectada constitutivamente em células de Linfoma de Burkitt⁹⁵. Essas proteínas ajudaram a entender que existem dois programas de latência distintos no EBV: um que expressa somente EBNA-1 e outro que expressa proteínas de latência adicionais. Ao avaliar como as células do linfoma de Burkitt resistiam à apoptose, detectou-se que uma fração das células tumorais apresentavam vírus mutantes que precocemente expressavam a proteína viral Wp, que funcionava como promotor viral. Detectou-se ainda que o EBV codifica uma homóloga à bcl-2 humana, a BHRF1, que pertence ao grupo de proteínas expressas no ciclo lítico do EBV⁹⁶. Interessantemente, foram detectados transcritos produtos de *splicing* em que aparecem fisicamente associados Wp e BHRF e atuando como complexo estável e perene pois a detecção da associação não se limitava ao linfoma, mas também estava presente integralmente da célula B normal até a célula transformada^{97,98}. Assim, acredita-se que o papel do EBV no linfoma de Burkitt parece ser antes anti-apoptótico que promotor do crescimento, devido à estabilização da expressão de BHRF1 pela Wp⁹⁹.

Também foram encontrados relatos na literatura de que o ritonavir auxiliou a remissão do crescimento e proliferação de células B transformadas por mecanismos que envolviam o nuclear factor KappaB (NF-KappaB)¹⁰⁰. Um achado interessante correspondeu à observação de que linfócitos B primários co-infectados por HIV-1 e EBV apresentavam maior expressão tanto da proteína celular proto-oncogênica *c-myc* quanto da proteína LMP do EBV, que é oncogênica¹⁰¹. Posteriormente foi descrito que a proteína do HIV-1 promotora da transcrição Tat era capaz de modular o ciclo celular e apoptose em células imortalizadas infectadas pelo EBV, sugerindo que a proteína do HIV-1 poderia estar envolvida na patogênese dos linfomas de células B¹⁰². Adicionalmente, a infecção pelo EBV, via EBNA-2, também potencializa a ação da Tat viral na ativação da LTR do HIV-1 numa relação sinérgica¹⁰³. Essas evidências sugerem que a presença da co-infecção HIV-EBV também deve ser crítica na indução de linfomas nestes indivíduos.

Uma outra virose importante no entendimento do processo de carcinogênese do paciente HIV-positivo é o HPV. O vírus do papiloma humano (HPV) é um vírus de importância mundial que está associado à formação de cânceres em indivíduos infectados. O HPV é um elemento determinante do desenvolvimento do câncer do colo uterino, além de ser também o responsável por outras doenças como o condiloma acuminado, câncer anal, vulvar e peniano. O HPV é um vírus que infecta os queratinócitos da pele ou mucosas, e possui mais de uma centena de sorotipos virais. A maioria dos subtipos está associada a lesões benignas, tais como verrugas, mas certos tipos são frequentemente encontrados em cânceres. O HPV constitui a infecção sexualmente transmissível mais ubíqua¹⁰⁴. Na fase pré-HAART, identificava-se infecção pelo HPV em praticamente todos os homens que praticavam sexo com homens¹⁰⁵. Atualmente, a prevalência de pacientes HIV-positivos infectados pelo HPV é maior que

na população HIV-negativa, em que a incidência do vírus nos portadores de HIV-1 chega a 91% enquanto que nos não-portadores varia entre 54% e 75%¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, incluindo casos em que ocorrem infecções múltiplas pelo HPV¹⁰⁹. De maneira correspondente, um estudo recente realizado no Kenia com homens corroborou achados anteriores, em que a presença da infecção por HPV aumenta o risco de infecção pelo HIV-1¹¹⁰. Esses achados também refletem o fato de a transmissão das duas viroses ser semelhante. A co-infecção HIV-HPV em homens aumenta em até 37 vezes o risco de neoplasia anal em relação a homens HIV-negativos, enquanto que em mulheres, o risco aumenta de 5 vezes para neoplasia cervical e 7 vezes para neoplasia anal em relação à população geral¹¹¹. E, uma vez que o risco aumenta conforme o grau de imunossupressão do paciente, sugere-se que os níveis de CD4 tenham papel importante na patogênese da neoplasia associada ao HPV^{112,113}. Em contraste com o SK e os linfomas não-Hodgkin, cuja incidência apresentou-se menor quando do advento da HAART, a história natural das neoplasias intraepiteliais associadas ao HPV apresenta um quadro diversificado. A diversificação resulta, em parte, dos diferentes desenhos dos estudos. Nestes relatos da literatura, há casos, por exemplo, em que se concluiu que a HAART auxiliou a regressão de lesões cervicais intraepiteliais de alto grau e outros relatos em que, mesmo sob HAART as lesões continuaram progredindo ou persistiram classificadas como alto grau^{114,115}.

No desenvolvimento de tumores é esperada uma combinação de fatores que, uma vez coordenados, podem resultar em transformação maligna da célula. A integração do DNA genômico do HPV ao genoma da célula hospedeira é um evento fundamental no processo de gênese de câncer cervical. Uma das consequências da integração viral ao genoma celular é a perda do controle da expressão gênica viral, que pode levar à expressão aumentada de genes virais importantes para o desenvolvimento do tumor¹¹⁶. Quando este acontecimento é associado a eventos como inativação insercional de genes supressores de tumor ou ativação insercional de proto oncogenes é permitido pensar-se que a célula onde tais eventos ocorreram pode se encaminhar em direção à malignização.

Em termos gerais, na grande maioria dos tumores associados à infecção pelo HPV, a integração do genoma viral ao da célula hospedeira se dá através de regiões localizadas entre os genes precoces E1 e E2, havendo conseqüentemente um quebra genômica nesta região. O gene E2 notadamente exerce o controle transcricional dos genes precoces do HPV¹¹⁷. Isto resulta no descontrole da expressão dos genes precoces virais incluindo os genes E6 e E7¹¹⁸. O aumento na expressão de E6 e E7 já foi bastante correlacionado com o processo de malignização de células infectadas pelo HPV. Embora os genes E6 e E7 estejam correlacionados com a formação de tumores em decorrência das infecções pelo HPV, o processo através do qual isto ocorre não está totalmente compreendido. É evidente a associação dos produtos gênicos de E6 e E7 com proteínas que possuem papel no controle do ciclo celular e com proteínas supressoras tumorais com respectivamente a proteína do retinoblastoma (pRb) e p53¹¹⁹. Ao se

ligarem a estas proteínas os produtos gênicos de E6 e E7 impedem a ação, antagonizando suas funções ocorre pode resultar conseqüentes ciclos desregulados de proliferação celular e malignização¹²⁰.

O produto gênico do gene E7, a proteína E7 do HPV é capaz de se ligar à proteína do retinoblastoma. A proteína do retinoblastoma (pRb) quando hipofosforilada é capaz de se complexar com o fator de transcrição E2F, que é um fator transcricional de genes envolvidos na progressão do ciclo celular em direção à fase S do ciclo. Portanto a retenção de E2F regula a transição G1/S do ciclo celular. A proteína E7 se liga à pRb quando esta se encontra hipofosforilada, esta interação resulta na fosforilação de pRb. Quando fosforilada pRb não pode mais reter o fator E2F, que quando liberado permite que a célula progrida em direção à fase S do ciclo celular e em entre em estado de proliferação¹²¹.

O produto gênico de E6, a proteína E6 do HPV também já foi relacionada ao processo de transformação celular dependente da infecção por HPV. A proteína E6 pode se complexar à p53. P53 é uma proteína fundamental para a manutenção de um estado regular celular. A p53 já foi referida como a proteína "guardiã do genoma" celular antagonizando células que contenham alterações em seus genomas e levando estas células à morte celular programada ou apoptose. A proteína E6 do HPV pode se complexar à p53 e direcionar a p53 à degradação proteossomal por um mecanismo dependente de ubiquitinação. A redução dos níveis celulares de p53 pode resultar em células em estado de proliferação já que há um eixo de interação p53 e pRb de controle do ciclo celular¹²².

O produto do gene E5, a proteína E5 do HPV pode também estar envolvida com o processo de malignização celular. O gene E5 codifica um receptor celular capaz de promover uma magnificação da transdução de sinal celular na presença de fatores de crescimento epidermais ou derivado de plaquetas. Desta forma, os genes E5, E6 e E7 do HPV podem ser considerados oncogenes e estão envolvidos no processo de malignização celular associado à infecção por HPV¹²³.

Adicionalmente, estão envolvidos mecanismos epigenéticos afetando a expressão gênica. O gene IGSF4 é um gene supressor tumoral cujo promotor constantemente é encontrado hipermetilado e conseqüentemente hipoexpresso em neoplasias cervicais¹²⁴, mas ainda não foi determinado se a frequência de hipermetilação é maior nos pacientes HIV-positivos.

A distribuição dos genótipos mais prevalentes do HPV na população geral em estudo publicado nos Estados Unidos foi de 17% para o genótipo 6, 7,1% para o genótipo 11, 15,6% para o genótipo 16 e genótipo e 6,5% para o genótipo 18¹²⁵. O genótipo 16 é o mais oncogênico, sendo relacionado a metade dos cânceres cervicais em todo o mundo. Outro estudo realizado no mesmo país na população geral encontrou soroprevalência deste genótipo em 17,9% das mulheres e 7,9% dos homens¹²⁶. Quando se observam os genótipos oncogênicos 16 e 18 juntos, obtém-se que cerca de 80% das neoplasias cervicais estão relacionadas a estes dois genótipos. A prevalência do genótipo 18 é menor e aparece em cerca de 26% das lesões neoplásicas¹²⁷. Quando a população feminina portadora de HIV-1 é avaliada, encontra-se uma menor taxa de infecção por subtipos oncogênicos de

HPV. A maior parte das mulheres portadoras do HIV-1 tem apresentado maior prevalência dos genótipos 52 e 58 do HPV. Uma vez que pacientes HIV-positivos são mais susceptíveis a infecções oportunistas, não é surpreendente encontrar que subtipos menos virulentos mas bastante persistentes e comuns sejam mais prevalentes neste grupo¹²⁸. Esse dado é bastante importante porque as vacinas desenvolvidas contra o HPV contemplam os genótipos oncogênicos 16 e 18, que não são os mais comuns nas pacientes HIV-positivas. Assim, sendo, é necessário avaliar melhor a importância e a eficácia da vacinação nestas pacientes.

No contexto da interação entre proteínas do HIV-1 e do HPV, de acordo com o trabalho publicado por Vernon e colaboradores, em que a proteína *tat* do HIV-1 foi capaz de aumentar a transcrição dos oncogenes E6 e E7 *in vitro* em células co-infectadas¹²⁹. *Tat* também aumenta o potencial de proliferação de queratinócitos infectados com HPV genótipo 16¹³⁰. Para melhor avaliar este efeito, um estudo recente, transfectou células *HeLa* em cultura com vetor que expressava *tat* e avaliou também células cervicais tumorais HPV-positivas, co-infectadas ou não com HIV-1. O estudo encontrou que nas células que expressavam *Tat*, a expressão de reguladores e inibidores da progressão do ciclo celular passou a ser prejudicada e houve aumento dos níveis de proliferação celular. Uma vez que *tat* atua no ciclo celular, sugere-se que

possivelmente esta proteína possa atuar potencializando a carcinogênese cervical¹³¹. Além disso, recentes estudos relatam que importantes modificações na cérvice uterina de pacientes co-infectadas por HIV/HPV e estes dados sugerem que nestas pacientes a resposta imune parece estar diminuída, exceto a quimiocina RANTES, que compete com o HIV-1 para a interação com co-receptores, cuja regulação encontra-se aumentada¹³². RANTES apresenta expressão aumentada em casos de câncer cervical e de mama, sugerindo que essa molécula tem papel na carcinogênese¹³³. Assim sendo, a co-infecção HIV/HPV também é crítica no desenvolvimento de neoplasias malignas.

Em conclusão, uma vez que se assume que algumas neoplasias malignas estão associadas à etiologia viral, passa-se a buscar maneiras para prevenção do câncer via vacinação ou vigilância da própria infecção viral primária. Estratégias anteriormente aplicadas, como vacinação preventiva contra HBV e HPV apresentou importante impacto na saúde pública^{134,135}. Por outro lado, vacinas terapêuticas têm obtido menor sucesso contra oncoviroses ou contra as lesões ocasionadas em função da infecção pelos oncovírus e ainda não há exemplares liberados para administração¹³⁶. A informação e o comportamento preventivo também são importantes no contexto da prevenção de infecções pelas viroses carcinogênicas.

REFERÊNCIAS

1. Thorne AR, Rosenberg ES. Early versus delayed antiretroviral therapy in patients with HIV infection: a review of the current guidelines from an immunological perspective. *Drugs* 2003; 13: 1325-37.
2. Robkin CS. AIDS and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Eur J Cancer* 2001; 37: 1316-9.
3. Sarid R, Klepish A, Schattner A. Virology, Pathogenetic mechanisms and associated diseases of Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus (Human Herpesvirus 8). *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 941-9.
4. Franceschi S, Maso L Dal, La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer* 1999; 83: 481-5.
5. Moodley JR, Constant D, Hoffman M, Salimo A, Allan B, Rybicki E, Hitzeroth I, Williamson AL. Human papillomavirus prevalence, viral load and pre-cancerous lesions of the cervix in women initiating highly active antiretroviral therapy in South Africa: a cross-sectional study. *BMC Cancer* 2009; 9: 275.
6. Sendagorta E, Herranz P, Guadalajara H, Zamora FX, Gonzalez J. Anal carcinoma in an HIV-infected woman. *Sci World J* 2010; 10: 986-7.
7. Van Epps, Heather L. Peyton Rous: "father of the tumor virus". *The Journal of Experimental Medicine* 2005; 201 : 320. doi:10.1084/jem.2013fta.
8. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 15: 702-3.
9. Moore AE. Consideration of means for determining if viruses are causally related to cancer in man. *Prog Med Virol* 1963; 5:295-306.
10. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer* 2006; 118:3030-44.
11. Bajaj BG, Murakami M, Robertson ES. Molecular biology of EBV in relationship to AIDS-associated oncogenesis. *Cancer Treat Res* 2007; 133: 141-62.
12. Hahn WC, Weinberg RA. Modeling the molecular circuitry of cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 331-341.
13. Jones RG, Thompson CB. Tumor suppressors and cell metabolism: A recipe for cancer growth. *Genes Dev* 2009; 23: 537-548.
14. Heng HHQ, Stevens JB, Bremer SW, Ye KJ, Liu G, Ye CJ. The evolutionary mechanism of cancer. *Review. J Cell Biochem* 2010; 109: 1072-84.
15. Gupta S, Havens PL, Southern JF, Firat SY, Jugal SS. Epstein-Barr virus-associated intracranial leiomyosarcoma in an HIV-positive adolescent. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32:144-7.
16. Lemma E, Constantine NT, Kassa D, Messele T, Mindaye T, Taye G, Abebe A, et al. Human herpesvirus 8 infection in HIV-1-infected and uninfected pregnant women in Ethiopia. *Ethiop Med J* 2009; 47: 205-11.
17. Simbiri KO, Murakami M, Feldman M, Steenhoff AP, Nkomazana O, Bisson G, Robertson ES. Multiple oncogenic viruses identified in Ocular surface squamous neoplasia in HIV-1 patients. *Infect Agent Cancer*. 2010; 26: 5-6.
18. Cole SW. Psychosocial influences on HIV-1 disease progression: neural, endocrine, and virologic mechanisms. *Psychosom Med* 2008; 70: 562-8.
19. Leserman J. The effects of stressful life events, coping, and cortisol on HIV infection. *CNS Spectr* 2003; 8: 25-30.
20. Renwick N, Halaby T, Weverling GJ, Dukers NH, Simpson GR, Coutinho RA, Lange JM, et al. Seroconversion for human herpesvirus 8 during HIV infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12: 2481-8.
21. Melbye M, Cook PM, Hjalgrim H, Begtrup K, Simpson GR, Biggar RJ, Ebbesen P, Schulz TF. Risk factors for Kaposi's-sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) seropositivity in a cohort of homosexual men, 1981-1996. *Int J Cancer* 1998; 77: 543-8.
22. Ohsaki E, Yada K, Ueda K. Mechanism of the latency and reactivation of KSHV. *Review. Nippon Rinsho* 2006;64 (3):589-93.
23. Hoffmann R, Hirt B, Bechtold V, Beard P, Raj K. Different modes of human papillomavirus DNA replication during maintenance. *J Virol* 2006; 80: 4431-9.
24. Takacs M, Banati F, Koroknai A, Segesdi J, Salamon D, Wolf H, Niller HH, et al. Epigenetic regulation of latent Epstein-Barr virus promoters. *Review. Biochim Biophys Acta*. 2010;1799: 228-35.
25. Wood NH, Khammissa RA, Chikte UM, Meyerov R, Lemmer J, Feller L. The pathobiology and mechanisms of infection of HPV. *SADJ* 2010;65 (3):124-6.
26. Boss IW, Renne R. Viral miRNAs: tools for immune evasion. *Curr Opin Microbiol* 2010; 24 [Epub ahead of print].
27. Martin D, Gutkind JS. Human tumor-associated viruses and new insights into the molecular mechanisms of cancer. *Review. Oncogene* 2008; 27 (2): 31-42.
28. Tan HH, Goh CL. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. *Review. Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 13-29.
29. Hansen A, Henderson S, Lagos D, Nikitenko L, Coulter E, Roberts S, Gratrix F. KSHV-encoded miRNAs target MAF to induce endothelial cell reprogramming. *Genes Dev* 2010;24(2): 195-205.
30. De Falco G, Antonicelli G, Onnis A, Lazzi S, Bellan C, Leoncini L. Role of EBV in microRNA dysregulation in Burkitt lymphoma. *Semin Cancer Biol* 2009;19: 401-6..
31. Kasprzak A, Adamek A. Role of hepatitis C virus proteins (C, NS3, NS5A) in hepatic oncogenesis. *Hepatol Res* 2008; 38: 1-26.
32. Suriawinata A, Thung SN. Hepatitis C virus and malignancy. *Hepatol Res* 2007; 37: 397-401.

33. Yasunaga J, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I induces adult T-cell leukemia: from clinical aspects to molecular mechanisms. Review. *Cancer Control* 2007; 14: 133-40.
34. Nascimento MC, de Souza VA, Sumita LM, Freire W, Weiss HA, Sabino EC, Franceschi S, et al. Prevalence of, and risk factors for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection among blood donors in Brazil: a multi-center serosurvey. *J Med Virol* 2008; 80: 1202-10.
35. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990; 335: 123-8.
36. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 2000; 27: 390-401.
37. Appeby P, Beral V, Newton R, Reeves G. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1823-30.
38. Haverkos HW, Drotman DP, Morgan M. Prevalence of Kaposi's sarcoma among patients with AIDS. *N Engl J Med* 1985; 311: 1518.
39. Foreman KE, Friberg Jr J, Kong WP, Woffendin C, Polverini B, Nickoloff BJ, et al. Propagation of a human herpesvirus from AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 163-71.
40. Varthakavi V, Smith RM, Deng H, Sun R, Spearman P. Human immunodeficiency virus type-1 activates lytic cycle replication of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus through induction of KSHV Rta. *Virology* 2002; 2: 270-80.
41. Russo JJ, Bohenzky RA, Chien MC, Chen J, Yan M, Maddalena D, et al. Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8). *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14862-7.
42. Chang Y, Moore OS, Talbot SJ, Boshoff C, Zarkowska T, Godden-Kent, et al. The cyclin encoded by KS herpesvirus. *Nature* 1996; 382: 410.
43. Wan X, Wang H, Nicholas J. Human herpesvirus 8 interleukin-6 (vIL-6) signals through gp130 but has structural and receptor binding properties distinct from those of human IL-6. *J Virol* 1999; 73: 8268-78.
44. Cheng EH, Nicholas J, Bellows DS, Hayward GS, Guo HG, Reitz MS, et al. A Bcl-2 homolog encoded by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus, human herpesvirus 8, inhibits apoptosis but does not heterodimerize with Bax or Bak. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 690-4.
45. Verma SC, Lan K, Robertson E. Structure and function of latency-associated nuclear antigen. *Curr Top Microbiol Immunol* 2007; 312: 101-36.
46. Lu J, Verma SC, Murakami M, Cai Q, Kumar P, Xiao B, Robertson ES. Latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) upregulates survivin expression in KSHV-Associated B-lymphoma cells and contributes to their proliferation. *J Virol* 2009; 83: 7129-41.
47. Qin Z, Dai L, Slomiany MG, Toole BP, Parsons C. ct activation of emmprin and associated pathogenesis by an oncogenic herpesvirus. *Cancer Res* 2010; 70: 3884-9.
48. Sharma-Walia N, Paul AG, Bottero V, Sadagopan S, Veettil MV, Kerur N, Chandran B. Kaposi's sarcoma associated herpes virus (KSHV) induced COX-2: a key factor in latency, inflammation, angiogenesis, cell survival and invasion. *PLoS Pathog* 2010; 6:e1000777.
49. Aoki Y, Tosato G. HIV-1 Tat enhances Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) infectivity. *Blood* 2004; 104: 810-4.
50. Si H, Verma SC, Lampson MA, Cai Q, Robertson ES. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded LANA can interact with the nuclear mitotic apparatus protein to regulate genome maintenance and segregation. *J Virol* 2008; 82: 6734-46.
51. Chen X, Cheng L, Jia X, Zeng Y, Yao S, Lv Z, Qin D, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Tat accelerates Kaposi sarcoma-associated herpesvirus Kaposin A-mediated tumorigenesis of transformed fibroblasts in vitro as well as in nude and immunocompetent mice. *Neoplasia* 2009; 11: 1272-84.
52. Sun Q, Matta H, Chaudhary PM. Kaposi's sarcoma associated herpes virus-encoded viral FLICE inhibitory protein activates transcription from HIV-1 Long Terminal Repeat via the classical NF-kappaB pathway and functionally cooperates with Tat. *Retrovirology* 2005; 2: 9.
53. Feller L, Khammissa RA, Gugushe TS, Chikte UM, Wood NH, Meyerov R, Lemmer J. HIV-associated Kaposi sarcoma in African children. *SADJ* 2010; 65: 20-2.
54. Bihl F, Mosam A, Henry LN, Chisholm JV 3rd, Dollard S, Gumbi P, Cassol E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-specific immune reconstitution and antiviral effect of combined HAART/chemotherapy in HIV clade C-infected individuals with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2007; 21: 1245-52.
55. Bourboulia D, Aldam D, Lagos D, Allen E, Williams I, Cornforth D, Copas A, Boshoff C. Short- and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus immune responses and viraemia. *AIDS* 2004; 18: 485-93.
56. Pati S, Pelsler CB, Dufraigne J, Bryant JL, Reitz MS Jr, Weichold FF. Antitumorigenic effects of HIV protease inhibitor ritonavir: inhibition of Kaposi sarcoma. *Blood* 2002; 99: 3771-9.
57. Gill J, Bourboulia D, Wilkinson J, Hayes P, Cope A, Marcelin AG, Calvez V, et al. Prospective study of the effects of antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in patients with and without Kaposi sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 384-90.
58. Centers of Disease Control. Persistent generalized lymphadenopathy among homosexual males. *Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31: 249.
59. Weiss RA. Viruses, cancer and aids. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 227-32.
60. Kalungi S, Wabinga H, Bostad L. Reactive lymphadenopathy in Ugandan patients and its relationship to EBV and HIV infection. *APMIS* 2009; 117: 302-7.
61. D.A. Thorley-Lawson and A. Gross, Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004; 350: 1328-37.
62. Tumwine LK, Orem J, Kerchan P, Byarugaba W, Pileri SA. EBV, HHV8 and HIV in B cell non Hodgkin lymphoma in Kampala, Uganda. *Infect Agent Cancer* 2010; 5: 12.
63. Mwakigonja AR, Kaaya EE, Heiden T, Wannhoff G, Castro J, Pak F, Porwit A, et al. Tanzanian malignant lymphomas: WHO classification, presentation, ploidy, proliferation and HIV/EBV association. *BMC Cancer* 2010; 10: 344.
64. Corti M, Villafañe MF, Solari R, De Carolis L, Cangelosi D, Santoro J, Schtirbu R, et al. Non-Hodgkin Lymphomas of the Oral Cavity in AIDS Patients in a Reference Hospital of Infectious Diseases in Argentina: Report of Eleven Cases and Review of the Literature. *J Gastrointest Cancer* 2010 [In press].
65. Pai S, O'Sullivan B, Abdul-Jabbar I, Peng J, Connolly G, Khanna R., et al. Nasopharyngeal carcinoma-associated Epstein-Barr virus-encoded oncogene latent membrane protein 1 potentiates regulatory T-cell function. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 370-7.
66. Sivendran S, Vidal CI, Barginear MF. Primary intracranial leiomyosarcoma in an HIV-infected patient. *Int J Clin Oncol* 2010; 30. [In press].
67. Kim J, Kim KM, Noh JH, Park CK. EBV-associated lymphoepithelioma-like gastric carcinoma in a patient with HIV. *Pathology* 2009; 41: 593-5.
68. Chakraborty N, Bhattacharyya S, De C, Mukherjee A, Bhattacharya D, Santra S, Sarkar RN, et al. Incidence of multiple Herpesvirus infection in HIV seropositive patients, a big concern for Eastern Indian scenario. *Virol J* 2010; 7: 147.
69. Miller CS, Berger JR, Mootoor Y, Avdiushko SA, Zhu H, Kryscio RJ. High prevalence of multiple human herpesviruses in saliva from human immunodeficiency virus-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2409-15.
70. G. Cho, A.V. Gordadze, PD. Ling and F. Wang, Evolution of two types of rhesus lymphocryptovirus similar to type 1 and type 2 Epstein-Barr virus. *J Virol* 1999: 73: 9206-12.
71. Bacchi CE, Bacchi MM, Rabenhorst SH, Soares FA, Fonseca LE Jr, Barbosa HS, Weiss LM, et al. AIDS-related lymphoma in Brazil. Histopathology, immunophenotype, and association with Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 230-7.
72. Corti M, de Dios Soler M, Bare P, Villafañe MF, De Tezanos Pinto M, Perez Bianco R, Narbaitz M. AIDS related lymphomas: Histopathological subtypes and association with Epstein Barr virus and Human Herpes virus type-8. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 151-8.
73. Navarro JT, Hernández A, Rodríguez-Manzano J, Mate JL, Grau J, Morgades M, Martró E, et al. Plasma Epstein-Barr viral load measurement as a diagnostic marker of lymphoma in HIV-infected patients. *Med Clin* 2010. [In press]
74. Dyson PJ, Farrell PJ. Chromatin structure of Epstein-Barr virus. *J Gen Virol* 1985; 66: 1931-1940.
75. Yates JL, Warren N, Sugden B. Stable replication of plasmids derived from Epstein-Barr virus in various mammalian cells. *Nature* 1985; 313: 812-815.
76. Hammerschmidt W, Sugden B. Identification and characterization of oriLyt, a lytic origin of DNA replication of Epstein-Barr virus. *Cell* 1988; 55: 427-33.
77. Flemington EK. Herpesvirus lytic replication and the cell cycle: arresting new developments. *J Virol* 2001; 75: 4475-4481.
78. Adams A. Replication of latent Epstein-Barr virus genomes in Raji cells. *J Virol* 1987; 61: 1743-1746.
79. Rawlins DR, Milman G, Hayward SD, et al. Sequence-specific DNA binding of the Epstein-Barr virus nuclear antigen (EBNA-1) to clustered sites in the plasmid maintenance region. *Cell* 1985; 42: 859-68.
80. Faulkner GC, Krajewski AS, Crawford DH. The ins and outs of EBV infection. *Trends Microbiol* 2000; 8: 185-9.
81. Packham G, Economou A, Rooney CM, et al. Structure and function of the Epstein-Barr virus BZLF1 protein. *J Virol* 1990; 64: 2110-2116.
82. Schepers A, Pich D, Hammerschmidt W. Activation of oriLyt, the lytic origin of DNA replication of Epstein-Barr virus, by BZLF1. *Virology* 1996; 220: 367-76.
83. Tsurumi T. Purification and characterization of the DNA-binding activity of the Epstein-Barr virus DNA polymerase accessory protein BMRF1 gene products, as expressed in insect cells by using the baculovirus system. *J Virol* 1993; 67: 1681-7.
84. Tsurumi T, Daikoku T, Kurachi R, et al. Functional interaction between Epstein-Barr virus DNA polymerase catalytic subunit and its accessory subunit in vitro. *J Virol* 1993; 67: 7648-53.
85. Tsurumi T, Kishore J, Yokoyama N, et al. Overexpression, purification and helix-destabilizing properties of Epstein-Barr virus ssDNA-binding protein. *J Gen Virol* 1998; 79: 1257-64.
86. Tsurumi T. EBV replication enzymes. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 258: 65-87.
87. Wang D, Liebowitz D, Kieff E. An EBV membrane protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells. *Cell* 1985; 43: 831-40.
88. Middeldorp JM, Pegtel DM. Multiple roles of LMP1 in Epstein-Barr virus induced immune escape. Review. *Sem Can Biol* 2008; 18: 388-96.
89. M Cordier, Calender A, Billaud M, Zimmer U, Rousset G, Pavlish O, et al. Stable transfection of Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 2 in lymphoma cells containing the EBV P3HR1 genome induces expression of B-cell activation molecules CD21 and CD23. *J Virol* 1990; 64: 1002-13.
90. N. Holowaty , L. Frappier, HAUSP/USP7 as an Epstein-Barr virus target. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 731-2.
91. Dukers DF, Meij P, Vervoort MB, Vos W, Schepher RJ., Meijer CJ, et al. Direct immunosuppressive effects of EBV-encoded latent membrane protein 1. *J Immunol* 2000; 165: 663-70.

92. Canaan A, Haviv I, Urban AE, Schulz VP, Hartman S, Zhang Z, Palejev D, Deisseroth AB, et al. EBNA1 regulates cellular gene expression by binding cellular promoters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 22421-6.
93. Nagy N, Klein G, Klein E. To the genesis of Burkitt lymphoma: regulation of apoptosis by EBNA-1 and SAP may determine the fate of Ig-myc translocation carrying B lymphocytes. *Semin Cancer Biol* 2009; 19: 407-10.
94. Kennedy G, Komano J, Sugden B. Epstein-Barr virus provides a survival factor to Burkitt's lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 14269-74.
95. Kelly GL, Long HM, Stylianou J, Thomas WA, Leese A, Bell AI, Bornkamm GW, Mautner J, Rickinson AB, Rowe M. An Epstein-Barr virus anti-apoptotic protein constitutively expressed in transformed cells and implicated in burkitt lymphomagenesis: the Wp/BHRF1 link. *PLoS Pathog* 2009; 5:e1000341.
96. Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and co-operates with c-myc to immortalise pre-B cells. *Nature* 1998; 335: 440.
97. Bell AI, Groves K, Kelly GL, Croom-Carter D, Hui E, et al. Analysis of Epstein-Barr virus latent gene expression in endemic Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma tumour cells by using quantitative real-time PCR assays. *J Gen Virol* 2006; 87: 2885-90.
98. Bodescot M, Perricaudet M. Epstein-Barr virus mRNAs produced by alternative splicing. *Nucleic Acids Res* 1986; 14: 7103-14.
99. Polster BM, Pevsner J, Hardwick JM. Viral Bcl-2 homologs and their role in virus replication and associated diseases. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1644: 211-27.
100. Dewan MZ, Tomita M, Katano H, Yamamoto N, Ahmed S, Yamamoto M, Sata T, et al. An HIV protease inhibitor, ritonavir targets the nuclear factor-kappaB and inhibits the tumor growth and infiltration of EBV-positive lymphoblastoid B cells. *Int J Cancer* 2009; 124: 622-9.
101. Astrin SM, Laurence J. Human immunodeficiency virus activates c-myc and Epstein-Barr virus in human B lymphocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 651: 422-32.
102. Colombrino E, Rossi E, Ballon G, Terrin L, Indraccolo S, Chieco-Bianchi L, De Rossi. Human immunodeficiency virus type 1 Tat protein modulates cell cycle and apoptosis in Epstein-Barr virus-immortalized B cells. *Exp Cell Res* 2004; 295: 539-48.
103. Zhang RD, Guan M, Park Y, Tawadros R, Yang JY, Gold B, Wu B, Henderson EE. Synergy between human immunodeficiency virus type 1 and Epstein-Barr virus in T lymphoblastoid cell lines. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13: 161-71.
104. Schifman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 394-8.
105. Critchlow CW, Holmes KK, Wood R, Krueger L, Dunphy C, Vernon DA, et al. Association of human immunodeficiency virus and anal human papillomavirus infection among homosexual men. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1673-6.
106. Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T, Crowley-Nowick PA, Levin L, et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: impact of infection with human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 127-34.
107. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, Wright TC Jr. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283: 1031-7.
108. Low A, Didelot-Rousseau MN, Nagot N, Ouedraougo A, Clayton T, Konate I, Van de Perre P, et al. Cervical infection with human papillomavirus (HPV) 6 or 11 in high-risk women in Burkina Faso. *Sex Transm Infect* 2010 [In press].
109. Peedicayil A, Thiagarajan K, Gnanamony M, Pulimood SA, Jeyaseelan V, Kannangai R, Lionel J, Abraham OC, Abraham P. Prevalence and risk factors for human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-positive women at a tertiary level hospital in India. *J Low Genit Tract Dis* 2009; 13: 159-64.
110. Smith JS, Moses S, Hudgens MG, Parker CB, Agot K, Maclean I, Ndinya-Achola JO. Increased risk of HIV acquisition among Kenyan men with human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 1677-85.
111. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer* 2000; 89: 300-4.
112. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 577-86.
113. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1500-10.
114. Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antivir Ther* 2004; 9:13-22.
115. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Bonner H, Jay N, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal human papillomavirus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 422-8.
116. Skyldberg B, Fujioka K, Hellstrom AC, Sylven L, Moberger B, Auer G. Human papillomavirus infection, centrosome aberration, and genetic stability in cervical lesions. *Mod Pathol* 2001; 14: 279-84.
117. Cricca M, Venturoli S, Leo E, Costa S, Musiani M, Zerbini M. Disruption of HPV 16 E1 and E2 genes in precancerous cervical lesions. *J Virol Methods* 2009; 158: 180-3.
118. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 243:934-7.
119. Duensing S, Lee LY, Duensing A, Basile J, Piboonniyom S, Gonzalez S, et al. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:10002-7.
120. Duensing S, Munger K. Centrosome abnormalities, genomic instability and carcinogenic progression. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1471: M81-8.
121. Patel H, Polanco-Echeverry G, Segditsas S, Volikos E, McCart A, Lai C, Guenther T, et al. Activation of AKT and nuclear accumulation of wild type TP53 and MDM2 in anal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2007; 121: 2668-73.
122. Min BM, Baek JH, Shin KH, Gujuluva CN, Cherrick HM, Park NH. Inactivation of the p53 gene by either mutation or HPV infection is extremely frequent in human oral squamous cell carcinoma cell lines. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B: 338-45.
123. Hengge UR. Role of viruses in the development of squamous cell cancer and melanoma. *Review. Adv Exp Med Biol* 2008; 6241:79-86.
124. Li J, Zhang Z, Bidder M, Funk MC, Nguyen L, Goodfellow PJ, et al. IGSF4 promoter methylation and expression silencing in human cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 150-8.
125. Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis* 2009; 200: 1059-67.
126. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, McQuillan GM, Poon AD, Unger ER, Reeves WC. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis* 2002; 186: 1396-402.
127. Tang N, Huang S, Erickson B, Mak WB, Salituro J, Robinson J, Abravaya K. High-risk HPV detection and concurrent HPV 16 and 18 typing with Abbott RealTime High Risk HPV test. *J Clin Virol* 2009; 45: S25-8.
128. McKenzie ND, Kobetz EN, Hnatyszyn J, Twigg LB, Lucci JA 3rd. Women with HIV are more commonly infected with non-16 and -18 high-risk HPV types. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 572-7.
129. Vernon SD, Hart CE, Reeves WC, Icenogle JP. The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription. *Virus Res* 1993; 27: 133-45.
130. Kim RH, Yochim JM, Kang MK, Shin KH, Christensen R, Park NH. HIV-1 Tat enhances replicative potential of human oral keratinocytes harboring HPV-16 genome. *Int J Oncol* 2008; 33: 777-82.
131. Nyagol J, Leucci E, A Onnis, DeFalco G, Tigli C, Sanseverino F. The effect of HIV-1 Tat protein on cell cycle during cervical carcinogenesis. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 684-90.
132. Nicol AF, et al. Immune factors involved in the cervical immune response in the HIV/HPV co-infection. *J Clin Pathol* 2008; 6: 84-8.
133. Y. Niwa, H. Akamatsu, H. Niwa, H. Sumi, Y. Ozaki and A. Abe, Correlation of tissue and plasma RANTES levels with disease course in patients with breast or cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 285-9.
134. Schiller JT, Lowy DR. Vaccines to prevent infections by oncoviruses. *Annu Rev Microbiol* 2010; 64: 23-41.
135. Gilca V, Sauvageau C, McNeil S, Gemmill IM, Dionne M, Dobson S, Ouakki M, et al. *Vaccine* 2008; 26: 4204-9.
136. Kanodia S, Da Silva DM, Kast WM. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions. *Int. J. Cancer* 2008; 122: 247-59.

Resposta Vif- e Nef-específica mediada por células T CD8+ em indivíduos HIV-1-positivos que espontaneamente controlam a replicação viral

Aluno: Leandro Fagundes Tarosso

Orientador: Prof. Dr. Esper Georges Kallás

Instituição: Universidade de São Paulo

Indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) que controlam a replicação viral, mesmo na ausência de tratamento com drogas antirretrovirais, representam um exemplo de contenção bem sucedida do vírus. O entendimento das respostas imunes antivirais presentes nestes indivíduos pode auxiliar no delineamento de vacinas, particularmente no caso de estratégias vacinais desenvolvidas para induzir um fenótipo de controle da replicação viral e, assim, diminuir o ritmo da progressão à AIDS e/ou a taxa de transmissão para terceiros. A resposta imune celular contra HIV-1 é geralmente mapeada em ensaios de ELISPOT-IFN- γ empregando-se peptídeos pentadecâmeros sobrepostos por 11 aminoácidos sintetizados a partir de sequências consensuais do vírus. Contudo, este método pode subestimar a detecção da real amplitude da resposta imune celular contra epitopos contidos na sequência autóloga do vírus infectivo. Neste trabalho, foram comparadas respostas imunes celulares contra peptídeos 15-meros baseados nas sequências de *vif* e *nef* do consenso do subtipo B do HIV-1 e respostas imunes contra peptídeos HLA-restritos de nove ou 10 aminoácidos baseados tanto nas sequências de *vif* e *nef* do consenso do subtipo B do HIV-1, quanto nas sequências autólogas dos vírus sequenciados a partir de seis pacientes controladores da replicação do HIV-1. Nossa análise revelou que três dos seis pacientes investigados mostraram maior amplitude de resposta imune celular contra epitopos em Vif e Nef quando os peptídeos HLA-restritos foram empregados, tenham sido eles preditos a partir da sequência consensual ou a partir das sequências do vírus autólogo. O número de respostas positivas aumentou de quatro para 16 em Vif e de oito para 22 em Nef, com o uso dos reagentes HLA-restritos. Estes resultados sugerem que emprego de peptídeos 15-meros pode sub-representar a amplitude real da resposta imune celular envolvidas no controle da replicação do HIV-1 e que o conhecimento acerca das respostas imunes de sucesso em indivíduos controladores pode ser melhorado e ampliado com a revisão dos métodos empregados.

Expressão dos genes Apobec3G e Apobec3F e os níveis de hipermutação em pacientes infectados pelo HIV-1 com diferentes perfis de progressão da doença

Aluno: Adriana de Oliveira Afonso

Orientadores: Elizabeth Stankiewicz e Marcelo Alves

Instituição: Universidade Federal do Rio De Janeiro

APOBECs (apolipoprotein B editing catalytic polypeptide) intracelulares atuam na deaminação de citidina a uridina na fita de DNA viral de polaridade negativa e esse efeito é verificado pela presença de adeninas na fita complementar de DNA viral resultante do processo de transcrição reversa. Como estas mutações ocorrem usualmente em alta frequência nas sequências afetadas, elas são coletivamente denominadas de hipermutação e tipicamente resultam na inativação viral. APOBEC3G (A3G) e APOBEC3F (A3F) são os membros mais investigados da família; ambas exibem potente atividade antiviral contra o HIV-1 e são expressas em linfócitos, as células-alvo principais para a infecção pelo HIV-1. Motivos de dinucleotídeos presentes na fita simples de DNA são descritos como alvos preferenciais para ação de A3G/F, resultando em um DNA proviral com substituições GG-AG e GA-AA respectivamente. Uma vez que a hipermutação está associada à contenção da replicação viral, esforços recentes estão concentrados na caracterização da hipermutação em indivíduos infectados pelo HIV e na determinação da conexão com a progressão da doença. Os níveis de RNAm de A3G tem sido associado com o estágio, assim como diferenças nas taxas de progressão da doença, carga viral e transmissão. Entretanto, os níveis de expressão de A3G e A3F e seu papel de proteção no controle da progressão da doença pelo HIV *in vivo* permanecem controversos. Este estudo foi conduzido para determinar a relação entre os níveis de expressão de A3G/F com a progressão da doença *in vivo* em pacientes infectados pelo HIV-1. Nossa hipótese é que a expressão das duas proteínas pode estar relacionada com o nível de hipermutação em uma *coorte* de crianças infectadas pelo HIV em diferentes padrões de progressão da doença. Nossos resultados sugerem que o contexto de hipermutação não está relacionado com os níveis de expressão de A3G e A3F no grupo de crianças, independente do estágio da doença. Os níveis de expressão de A3G foram maiores que A3F em todos os pacientes ($p=0,0001$; teste Mann-Whitney), e identificamos níveis aumentados de mRNA de A3G/F em pacientes pediátricos quando comparados com pacien-

tes adultos infectados pelo HIV (A3G, $p = 0,0041$; A3F, $p = 0,02$; teste Mann-Whitney). Nossos resultados não permitiram determinar uma correlação entre os níveis de expressão de A3G/F e a progressão da doença pelo HIV-1. Embora a expressão dos genes Apobec3 possa contribuir para neutralização do HIV, não se pode explicar totalmente o controle da viremia *in vivo*.

Apoio financeiro: CNPq

Expressão das proteínas da família plunc nas glândulas salivares maiores de pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada e sem AIDS

Tese de Doutorado

Aluno (a): Andréia Aparecida da Silva

Orientador (a): Pablo Agustin Vargas

Instituição: Universidade Estadual de Campinas/Piracicaba

Inúmeras lesões de origem infecciosa, cística, neoplásica e inflamatória foram reportadas nas glândulas salivares de pacientes HIV+. Os objetivos deste trabalho foram analisar e comparar a resposta do sistema imune inato (proteínas da família PLUNC) em glândulas salivares maiores, provenientes de pacientes autopsiados com AIDS e sem AIDS (grupo controle) no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de São Paulo (FMUSP) no período de 1996 a 2000. **Material e Métodos:** Os pacientes autopsiados foram divididos em 05 grupos: grupo 01- controle (pacientes HIV negativos), grupo 02- HIV+ sem alterações nas glândulas salivares maiores, grupo 03- (micobacteriose), grupo 04 (citomegalovirose) e grupo 05 (sialadenite) para a realização de reações de imunohistoquímica para os anticorpos SPLUNC 1, SPLUNC 2 A, SPLUNC 2B e LPLUNC 1. Para o grupo controle foi realizada técnica de hibridização *in situ* para SPLUNC 2. **Resultados:** a média de idade dos pacientes selecionados para o grupo controle foi de 60,92 anos + 9,48 anos enquanto que a média de idade dos pacientes HIV positivos foi de 37,75 anos + 11,11. Nos casos de micobacteriose e citomegalovirose foi observada maior intensidade de marcação nas regiões próxima a área de infecção, quando comparada com áreas na periferia da lesão para os anticorpos

SPLUNC 2 A e 2B. O anticorpo LPLUNC 1 foi positivo apenas nos ductos salivares e apresentou positividade em 42,22%, 51,06% e 63,88% para as glândulas parótida, submandibular e sublingual respectivamente. Com relação à hibridização *in situ*, foi observado positividade em todos os casos. **Conclusão:** a família de proteínas PLUNC pode ter papel fundamental na proteção dos organismos frente a agentes infecciosos, no entanto são necessários maiores estudos.

Apoio Financeiro: CAPES-DS; CAPES-PROEX

Estudo da imunogenicidade da vacina de DNA quimérica LAMP/gag do HIV-1 em sítios de mucosa de camundongos imunizados no período neonatal

Tese de Doutorado

Aluno (a): Adriana Leticia Goldoni

Orientador (a): Maria Notomi Sato

Instituição: Universidade de São Paulo

O desenvolvimento de vacinas imunogênicas em mucosas é essencial na prevenção da infecção pelo HIV. A vacina LAMP/gag associa o gene LAMP murino com o gene gag do HIV-1, possibilitando a apresentação antigênica no contexto das moléculas de classe II do MHC. Os resultados mostraram que a imunização com vacina quimérica LAMP/gag induziu produção de anticorpos sIgA e IgG anti-GAG e associação das vias intranasal e intradérmica possibilitou a geração de resposta humoral de mucosa e sistêmica anti-GAG. Ambas as vacinas LAMP/gag e gag induziram resposta de células T CD8+ similares. Entretanto, a resposta T CD4+ foi mais pronunciada nos animais LAMP/gag, que reconheceram o dobro do número de pools de peptídeos da GAG e aumento da frequência de células proutoras de IFN- γ e IL-4. A associação do adjuvante ODN CpG A às vacinas regulou negativamente a resposta medida por células T CD4+ e a produção de anticorpos IgG2a. Os dados evidenciaram que apenas a vacina quimérica LAMP/gag foi capaz de induzir resposta imune celular e humoral e memória imunológica, por ativar mais eficazmente as células T CD4+.

Apoio Financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP

Destaques do 3º HepatoAIDS – III Workshop Brasileiro de Hepatopatias e HIV

O Dr. Ricardo Gadelha de Abreu é Coordenador do Programa Nacional para a Prevenção e Controle das Hepatites Virais do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais e a Dra. Eudóxia Rosa Dantas é Consultora do Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais do mesmo Departamento. A convite da Tendências em HIV AIDS esses dois especialistas falam da atuação do Ministério da Saúde e do papel dos Médicos e Profissionais de Saúde na prevenção e controle das hepatites virais, frequentes em indivíduos infectados pelo HIV. Esse tema foi debatido em mesa redonda no 3º HepatoAIDS, que aconteceu nos dias 25 e 26 de Julho de 2010, em São Paulo.

PROGRAMA NACIONAL PARA A PREVENÇÃO E CONTROLE DAS HEPATITES VIRAIS

As hepatites virais (HV) enquanto entidades nosológicas, tiveram importância em diferentes momentos históricos dentro de determinados contextos, exigindo respostas institucionais para seu controle. Entretanto, a maior visibilidade para o tema só se deu no final da década de 90, quando um número crescente de portadores do vírus da hepatite C foi sendo identificado e grupos da sociedade civil começam a se organizar, reivindicando respostas das esferas governamentais. A resposta institucional veio com a criação do Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV) pela portaria N°263/GM de 05/02/2002 e atualizada pela portaria N° 2080/GM de 31/10/2003.

O PNHV, a ser desenvolvido de forma articulada pelo Ministério da Saúde e pelas Secretarias da Saúde dos Estados, Municípios e Distrito Federal, tem por objetivos: o desenvolvimento de ações de promoção da saúde, prevenção, diagnóstico, vigilância epidemiológica e sanitária das hepatites virais, acompanhamento e tratamento dos portadores de hepatites virais detectadas e inseridas no Programa; a ampliação do acesso, o incremento da qualidade e da capacidade instalada dos serviços de saúde em todos os seus níveis de complexidade, bem como de centros de referência para o tratamento das hepatites; e a organização, regulação, acompanhamento e avaliação do conjunto destas ações de saúde para o efetivo controle das hepatites virais.

Em virtude dos diferentes níveis de organização das redes assistenciais existentes nos Estados e no Distrito Federal, da diversidade das características populacionais existentes no país, da variação da incidência e prevalência das hepatites nas diversas regiões e dos diferentes graus de necessidades assistenciais requeridos pelos portadores, o PNHV está constituído por três níveis assistenciais: Atenção Básica; Assistência Ambulatorial e Hospitalar de Média Complexidade; e Assistência Ambulatorial e Hospitalar de Alta Complexidade.

O maior objetivo do Ministério da Saúde (MS) no controle das HV é prevenir novas infecções e melhorar a qualidade de vida dos portadores das hepatites B, C e D. Conhecer o comportamento epidemiológico das HV quanto ao agente etiológico, pessoa, tempo e lugar; identificar os principais fatores de risco; ampliar estratégias de imunização da hepatite B; detectar, prevenir e controlar os surtos oportunamente; reduzir a prevalência de infecções e avaliar o impacto das medidas de controle são fatores fundamentais nessa resposta.

O enfrentamento das hepatites B e D acontece por meio da vacinação contra hepatite B e o incentivo ao uso do preservativo em todas as práticas sexuais, além de ações específicas direcionadas às populações mais vulneráveis. A vacina está disponível em todas as salas de vacina do Sistema Único de Saúde (SUS) para a população de 0 a 19 anos e grupos de maior vulnerabilidade conforme Parecer Técnico N° 04/2010. Em 2011, a vacinação será ampliada para a população de 20 a 24 anos; e, em 2012, para a faixa etária de 25 a 29 anos.

A vacinação contra a hepatite A está disponível nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) de todas as Unidades Federadas. Não existe vacina contra a hepatite C, o que reforça a necessidade de um controle adequado da cadeia de transmissão no domicílio e na comunidade.

Além das medidas de controle específicas para as HV, ações de educação em saúde, tanto para o desenvolvimento da capacidade técnica dos profissionais envolvidos nessas ações, bem como da comunidade em geral sobre as hepatites virais e sua prevenção, são continuamente implementadas. O PNHV tem buscado informar à comunidade em geral acerca da prevenção e do tratamento da doença por meio de materiais educativos e informações nos serviços de saúde do SUS. Busca, ainda, orientar profissionais de saúde, por meio de manuais e capacitações específicas sobre o tema, além de ter estabelecido critérios de diagnóstico e tratamento por meio da publicação dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para HV, revisadas no Comitê Assessor do PNHV.

Paralelamente, é de fundamental importância o desenvolvimento de ações que possibilitem o diagnóstico precoce, o tratamento oportuno e o acompanhamento dos portadores, garantindo a adesão e a redução do abandono do tratamento, fatores determinantes no sucesso terapêutico.

Uma importante característica das HV é sua distribuição heterogênea nas diferentes regiões brasileiras, dadas as especificidades dos agentes etiológicos, mecanismos de transmissão e evolução clínica.

O I Boletim Epidemiológico das HV de 2010 mostra 124.687 casos notificados e confirmados entre os anos de 1999 a 2009. Desses, 88.533 (71%) ocorreram em indivíduos de até 12 anos. Com relação à hepatite B, o número de casos confirmados cresceu no decorrer dos anos, passando de 473 em 1999 para 14.601, em 2009. Os casos acumulados resultaram em 96.044, ocorrendo, em sua maioria, nos adultos jovens. Os casos confirmados de hepatite C no Brasil entre 1999 e 2009 perfazem um total de 60.908 e são mais frequentes nos indivíduos de 30 a 59 anos. Ainda segundo o Boletim Epidemiológico, os casos da doença têm aumentado em todas as regiões do Brasil, particularmente nas Regiões Sul e Sudeste. A Região Norte detém 1.235 (77%) dos 1.605 casos de hepatite Delta confirmados no Brasil, entre 1999 a 2009. Cerca de metade dos casos estão concentrados em indivíduos com menos de 29 anos de idade. De modo geral, o que se observa no país é a redução do número de casos confirmados de hepatite A ao passo em que ocorre aumento dos casos das hepatites virais B, C e D.

Uma vez que as HV são doenças de notificação compulsória (desde 1996), o ato de notificar é obrigatório e deve ser entendido como apenas uma ação no processo de Vigilância. O rastreamento da fonte de infecção relacionada a cada caso é primordial na implantação de medidas de prevenção e controle adequadas.

Em 2009, o SUS realizou mais de nove milhões de testes para as hepatites virais. A aquisição de kits para a tria-

gem sorológica das hepatites em Centros de Testagem e Aconselhamento é realizada de forma centralizada pelo MS, bem como, a dos kits para biologia molecular da hepatite B. Já os kits para sorologia e biologia molecular da hepatite C são adquiridos de forma descentralizada pelos estados e municípios, sendo estes ressarcidos de acordo com a tabela SIA/SUS.

No terceiro trimestre de 2010, 8.018 pacientes estavam em tratamento para hepatite B e 10.507 em tratamento para hepatite C. Desde 2005, quando se iniciou a centralização dos medicamentos para hepatites virais, o MS já investiu quase 800 milhões de reais em aquisições.

Em relação ao tratamento, todo o arsenal terapêutico incorporado pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é adquirido e distribuído pelo MS de forma a garantir o acesso universal ao tratamento no SUS.

Foram adquiridos, em 2009, mais de 890 mil de frascos de medicamentos para as hepatites B e C, dentre eles, ribavirina e interferon. Também no mesmo ano, um novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da hepatite crônica B e coinfeções incluiu novos medicamentos, tenofovir, entecavir e adefovir, que passaram a ser disponibilizados pelo MS. No momento, o protocolo da hepatite C está em revisão. Em 2010, o MS irá gastar cerca de R\$ 234 milhões com medicamentos para hepatites. O MS também realiza a aquisição centralizada das agulhas de biópsia hepática.

A integração do PNHV ao Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, tem como objetivo, fortalecer a vigilância epidemiológica, a prevenção e a assistência desses agravos.

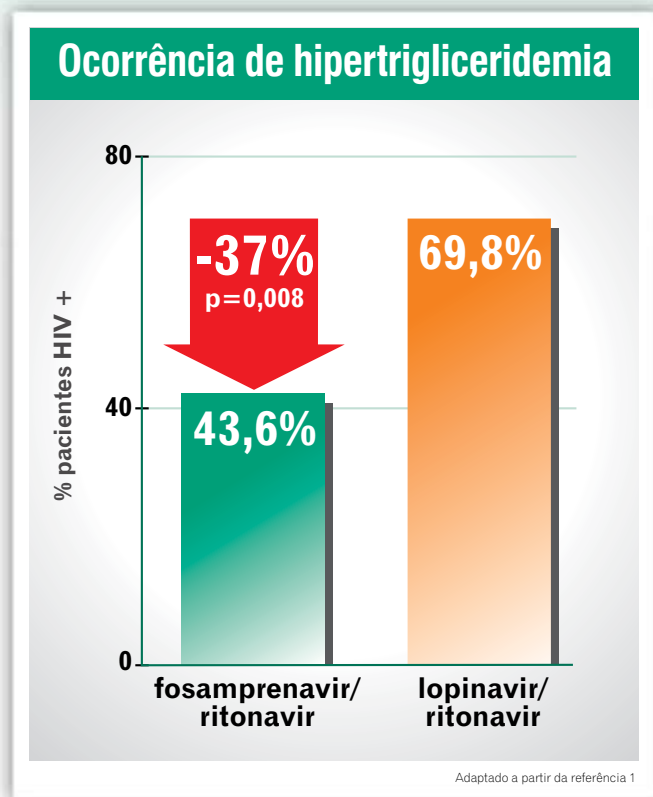
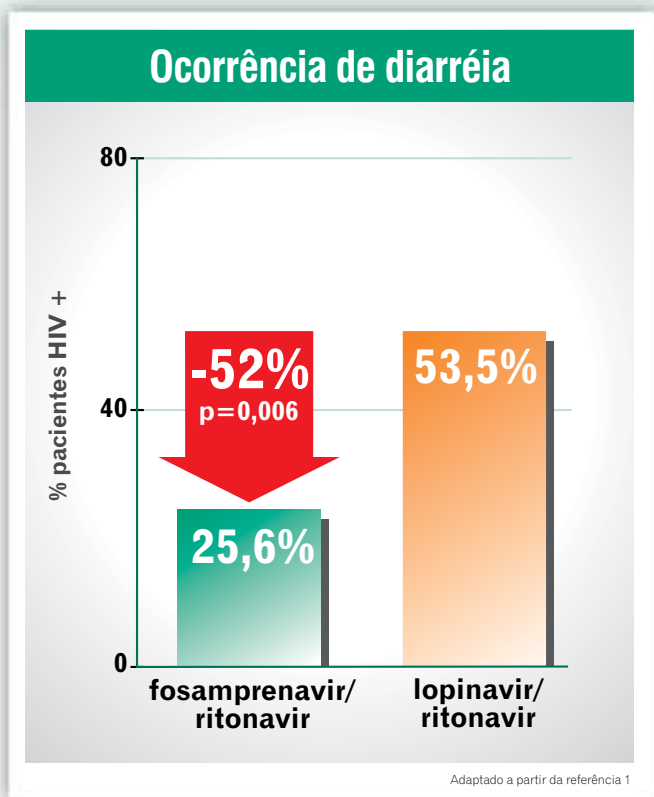
O aprimoramento das governanças dos programas estaduais e municipais de hepatites virais; a ampliação da rede de laboratórios para diagnóstico e acompanhamento dos casos e a melhoria da cobertura vacinal contra hepatite B, principalmente na faixa etária de 11 a 19 anos e populações de maior vulnerabilidade são os principais desafios a serem enfrentados pelo Programa Nacional de Hepatites Virais.

TELZIR® fosamprenavir cálcico. COMPOSIÇÃO: Comprimidos revestidos: 700 mg de fosamprenavir (como fosamprenavir cálcico), excipientes qsp 1 comp. **APRESENTAÇÃO:** Embalagem com 60 comprimidos. **INDICAÇÕES:** Telzir® em combinação com baixas doses de ritonavir é indicado para o tratamento de pacientes infectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), para uso em combinação com outros agentes anti-retrovirais. **POSOLOGIA:** Telzir® pode ser administrado com ou sem alimentos. Adultos (a partir de 18 anos de idade): Pacientes não submetidos a tratamento anterior podem utilizar uma das posologias a seguir: **Telzir® 1400 mg** uma vez ao dia + ritonavir 200 mg uma vez ao dia ou **Telzir® 700 mg** duas vezes ao dia + ritonavir 100 mg duas vezes ao dia. Pacientes já submetidos a tratamento com inibidores da protease: **Telzir® 700 mg** duas vezes ao dia + ritonavir 100 mg duas vezes ao dia. Todos os esquemas têm de ser administrados em combinação com outros agentes anti-retrovirais. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade conhecida a fosamprenavir, amprenavir e ritonavir ou a qualquer um dos excipientes incluídos nas formulações. Pacientes com insuficiência hepática severa. **Telzir®** em combinação com ritonavir não pode ser administrado simultaneamente com rifampicina, devido às grandes reduções previstas nas concentrações plasmáticas de amprenavir. **PRECAUÇÕES:** Os pacientes devem ser informados de que **Telzir®** em combinação com ritonavir ou qualquer outro tratamento anti-retroviral existente, não cura a infecção por HIV. Os estudos clínicos não demonstraram que os tratamentos anti-retrovirais existentes, previnam o risco de transmissão do HIV, incluindo a combinação de **Telzir®** /ritonavir. As precauções apropriadas devem continuar a ser tomadas. **Telzir®** contém um componente de sulfonamida. O potencial para sensibilidade cruzada entre fármacos da classe das sulfonamidas e fosamprenavir é desconhecido, portanto a combinação de **Telzir®** /ritonavir, deve ser usada com cautela em pacientes com uma alergia conhecida a sulfonamidas. A segurança e a eficácia de **Telzir®** em crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas. O uso de **Telzir®** com ritonavir em doses maiores que a usual resulta em aumento nos níveis de transaminases em alguns pacientes e seu uso não é recomendado. **Disfunção Hepática / Renal:** Deve-se ter cautela ao administrar a combinação de **Telzir®** /ritonavir, a pacientes com insuficiência hepática leve à moderada, e não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave. Os pacientes com hepatite B ou C subjacentes, ou elevações marcantes nas transaminases antes do tratamento podem correr maior risco de desenvolver elevações nas transaminases. Exames laboratoriais apropriados devem ser conduzidos previamente e a intervalos regulares, durante o tratamento. Como o amprenavir e o ritonavir exibem alta ligação a proteínas plasmáticas, é improvável que a hemodiálise ou a diálise peritoneal eliminem os fármacos de maneira significativa. **Produtos medicinais – interações potenciais:** O amprenavir, o metabólito ativo de **Telzir®** e ritonavir, é inibidor da enzima CYP3A4 do citocromo P450. Conseqüentemente, **Telzir®** em combinação com ritonavir não deve ser administrado simultaneamente com medicações que tenham um índice terapêutico restrito e são substratos de CYP3A4, pois pode aumentar os níveis plasmáticos destas substâncias. Devido ao potencial para interações metabólicas com amprenavir, a eficácia de contraceptivos hormonais pode ser modificada, portanto, métodos alternativos de contracepção são recomendados para mulheres em idade fértil. **Rash / reações cutâneas:** A maioria dos pacientes com rash leve ou moderado pode continuar o tratamento com **Telzir®**. Reações cutâneas graves e representando risco à vida, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson, foram relatadas em menos de 1% dos participantes recrutados no programa de desenvolvimento clínico. **Telzir®** deve ser permanentemente descontinuado em caso de rash grave, ou em caso de rash de intensidade moderada com sintomas sistêmicos ou mucosos. **Pacientes hemofílicos:** Houve relatos de sangramento aumentado, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartroses em pacientes hemofílicos tipos A e B tratados com inibidores da protease. **Hiperglicemia:** O aparecimento de diabetes mellitus, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes mellitus pré-existente foram relatados em pacientes recebendo tratamento anti-retroviral, incluindo inibidores da protease. **Elevação de lipídios:** O tratamento com fosamprenavir/ritonavir resulta no aumento da concentração de triglicerídeos e colesterol. Exames laboratoriais para triglicerídeos e colesterol devem ser realizados antes do início da terapia com **Telzir®** e em intervalos periódicos após o início do tratamento. Transtornos lipídicos devem receber tratamento clínico apropriado. **Redistribuição da gordura corporal:** O tratamento anti-retroviral combinado, incluindo esquemas contendo um inibidor da protease, está associado com a redistribuição / acúmulo da gordura corporal em alguns pacientes. **Síndrome de Reconstituição Imune:** Em pacientes infectados pelo HIV com deficiência imune grave na ocasião do início do tratamento anti-retroviral (TAR), pode surgir uma reação inflamatória e infecções oportunistas assintomáticas ou residuais, causando transtornos clínicos graves ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início do TAR. Exemplos relevantes são a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Quaisquer sintomas inflamatórios têm de ser avaliados sem demora e o tratamento deve ser iniciado, quando necessário. **Gravidez:** **Telzir®** só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais justificarem o risco potencial para o feto. **Lactação:** Devido à possibilidade de transferência do vírus HIV pelo leite materno, a amamentação é contra-indicada. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** VER TAMBÉM PRECAUÇÕES. As informações completas para prescrição de ritonavir devem ser consultadas antes de se iniciar o tratamento de **Telzir®** e ritonavir. **Telzir®** em combinação com ritonavir não deve ser co-administrado com produtos medicinais que sejam altamente dependentes do metabolismo da CYP2D6, e que em elevadas concentrações plasmáticas estão associados a resultados graves, e/ou que representem risco à vida. Estes produtos medicinais incluem flecaína e propafenona. A rifampicina reduz a AUC plasmática de amprenavir em aproximadamente 82%. **Telzir®** e ritonavir não podem ser administrados concomitantemente com rifampicina, devido às grandes reduções previstas nas concentrações plasmáticas de amprenavir. Interações potenciais podem ocorrer com os seguintes medicamentos: efavirenz, nevirapina e delavirdina; lopinavir/ritonavir, indinavir, saquinavir e nelfinavir; claritomicina e eritromicina; cetoconazol e itraconazol; rifabutina; ranitidina e cimetidina; amiodarona, quinidina, lidocaina (por via sistêmica), antidepressivos tricíclicos e varfarina; fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, alprazolam, clorazepato, diazepam e flurazepam; amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nifedipina, nisoldipina e verapamil; dexametasona, agentes para disfunção erétil (inibidores de PDE5), bepridil; halofantrina; lovastatina, sinvastatina e atorvastatina; ciclosporina, rapamicina e tacrolimus; metadona; estrogênios, progestogênios e alguns glicocorticóides; erva de São João (*Hypericum perforatum*). Nenhum ajuste da dose é considerado com: zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, abacavir e tenofovir. **REAÇÕES ADVERSAS:** Os efeitos indesejáveis relatados com mais frequência (mais de 5%) foram eventos gastrointestinais (náusea, diarreia, dor abdominal, flatulência e vômito) e dor de cabeça. A maioria dos efeitos indesejáveis associados com o tratamento com **Telzir®**/ritonavir foi de intensidade leve a moderada, apareceram no início do tratamento, e raramente foram limitantes do tratamento. Eventos relatados em pelo menos 2% dos indivíduos tratados com a combinação **Telzir®**/ritonavir: Cefaléia, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, flatulência, rash, síndrome de Stevens Johnson, angioedema, fadiga, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, infarto do miocárdio e cálculo renal. As anormalidades laboratoriais (Grau 3 ou 4) potencialmente relacionados com **Telzir®** em combinação com ritonavir e relatados em 2% ou mais dos indivíduos adultos, incluem: aumento de ALT (8%, APV30002; 5%, APV30003); AST (6%, APV30002; 4%, APV30003); lipase sérica (6%, APV30002; 4%, APV30003) e triglicerídeos (6%, APV30002; 6%, APV30003). **USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA. ATENÇÃO – O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO. MS 1.0107.0248. GDS16IPI011**



TELZIR®

fosamprenavir cálcico 700 mg



✓ **Redução significativa de diarreia e hipertrigliceridemia comparada ao lopinavir/ritonavir¹**

✓ **Eficácia mantida a longo prazo^{1,2}**

Contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a fosamprenavir, amprenavir e ritonavir ou a qualquer um dos excipientes incluídos nas formulações.³

Telzir® em combinação com ritonavir não deve ser coadministrado com produtos medicinais que sejam altamente dependentes do metabolismo da CYP2D6, e que em elevadas concentrações plasmáticas estão associados a resultados graves, e/ou que representem risco à vida.³

Referências bibliográficas: 1 - CALZA, L. et al. Efficacy and tolerability of a fosamprenavir-ritonavir-based versus a lopinavir-ritonavir-based antiretroviral treatment in 82 therapy-naïve patients with HIV-1 infection. Int J STD AIDS, 19: 541-4, 2008. 2 - PULIDO, F. et al. Long-Term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. HIV Clin Trials, 10(2): 76-87, 2009. 3 - Telzir® (fosamprenavir cálcico). Bula do produto.

Maio 2010