

ESTUDO DE ADESÃO AO TRATAMENTO E PRESENÇA DE MUTAÇÕES EM PORTADORES DE HIV.

STUDY OF ADHERENCE TO TREATMENT AND PRESENCE OF MUTATIONS IN PEOPLE WITH HIV.

Fernanda Sala de Paula Godoy¹
Fernanda Patrícia Sette Bonifácio²
Deborah Kantor de Freitas Francisco³
Lisangela Cristina de Oliveira⁴

RESUMO

A Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Este vírus tem afinidade por células que possuem a molécula CD4⁺, principalmente os linfócitos T auxiliares. As mutações do HIV ocorrem devido a ausência de reparo pela transcriptase reversa durante a transcrição do RNA viral em DNA na célula hospedeira, levando a perda da eficácia da terapia antiretroviral (TARV), sendo identificadas através da genotipagem do vírus. Estudos de adesão a TARV auxiliam na orientação a fim de diminuir o índice de mutação. Este estudo foi aprovado pelo CEP da UNIBRASIL sob protocolo 81/2010. Realizou-se a revisão de 436 prontuários de portadores de HIV quanto a adesão ao tratamento, e a realização do exame de genotipagem. 307 portadores de HIV fazem uso de TARV. 76% relataram fazer uso contínuo, 14% uso intermitente e 10% uso descontínuo. 21 destes realizaram o exame de genotipagem. O uso da TARV melhora a qualidade de vida, diminuindo a morb-mortalidade. Porém, o uso descontínuo ou intermitente pode ocasionar falhas terapêuticas. A genotipagem identificou várias mutações no grupo, as mais frequentes M184V, L214F, K103N e

M36I. O grupo apresentou uma boa adesão a TARV e foram observadas mutações para ARV's de primeira escolha.

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina das Faculdades Integradas do Brasil – Unibrasil, Curitiba (PR). Endereço: Praça Santos Andrade 183, Ap 505 Centro, Curitiba (PR). Email: fernanda_sala_@hotmail.com.

² Acadêmica do Curso de Farmácia das Faculdades Integradas do Brasil – Unibrasil, Curitiba (PR).

³ Médica Infectologista do Programa Municipal de DST/AIDS do Município de Colombo - (PR)

⁴ Professora Mestre em Ciências Farmacêuticas da Escola de Saúde das Faculdades Integradas do Brasil – Unibrasil, Curitiba (PR). E-mail: lis0212@gmail.com

Descritores: vírus da imunodeficiência; antiretrovirais; mutações; adesão ao tratamento.

Descriptors: human immunodeficiency virus, antiretroviral; mutations; adherence to treatment.

ABSTRACT

The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is caused by human immunodeficiency virus (HIV). This virus has an affinity for cells that have the CD4 molecule, especially helper T lymphocytes. Mutations of HIV occur due the lack of repair by reverse transcriptase during transcription of viral RNA to DNA in the host cell, leading to loss of efficacy of antiretroviral therapy (ART), identified by genotyping of the virus. Studies of adherence to ART help in the orientation in order to decrease the mutation rate. This study was approved by the CEP UNIBRASIL under protocol 81/2010. We conducted a review of medical records of 436 patients with HIV and treatment adherence, and the examination of genotyping. 307 HIV carriers make use of ART. 76% reported to use continuous, intermittent use 14% and 10% discontinuous use. 21 of these were examined for genotyping. The use of ART improves the quality of life, decreasing the morbidity and mortality. However, the discontinuous or intermittent use can lead to therapeutic failures. Genotyping identified several mutations in the group, the most frequent M184V, L214F, K103N and M36I. The group presented a good adherence to ART and mutations were observed for ARV's first choice.

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um RNA vírus pertencente à família *Retroviridae* (retrovírus), subfamília *Orthoretrovirinae*, no gênero *Lentivirus*. Possui a enzima transcriptase reversa (RT – *reverse transcriptase*), responsável pela transcrição do RNA viral para DNA dentro da célula hospedeira, e o resultado da infecção por este causa a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) ⁽¹⁾.

O HIV possui afinidade por células do sistema imunológico, principalmente os linfócitos T auxiliares que possuem a molécula CD4⁺ na sua superfície, que atua como receptor auxiliado pelas moléculas CCR5 e CXCR4, que são co-receptores para o vírus, permitindo sua fusão a célula hospedeira. O genoma viral é constituído por repetições terminais longas (LTRs) possuindo três genes: o gene *gag* codificador das proteínas do capsídeo viral, o gene *env* codificador das proteínas do envelope viral (gp120 e gp41) e o gene *pol* responsável pelas enzimas virais (protease – PR, transcriptase reversa – TR e integrase – IN) estas são alvo das terapias antiretrovirais (TARV) ⁽¹⁾⁽²⁾.

Os antiretrovirais (ARV) utilizados no tratamento da infecção pelo HIV são: os inibidores da transcriptase reversa (análogos nucleosídicos – INTRs e análogos não-nucleosídicos – INNTRs), inibidores de proteases (IP), inibidores da fusão (IF) e inibidores da integrase (IN). As mutações do HIV são frequentes, devido a ausência de reparo pela transcriptase reversa, durante a transcrição do RNA viral em DNA na

célula hospedeira, e podem levar a perda da eficácia da TARV. O uso de antiretroviral também pode levar a seleção de cepas resistentes do vírus e esta resistência trás preocupações em relação à escolha da terapia ^{(1) (3)}.

A fim de acompanhar a evolução da doença e verificar a necessidade do uso de TARV, os portadores de HIV são submetidos regularmente a exames para a contagem de células CD4⁺/CD8⁺ e carga viral no sangue periférico. No momento em que o número de células CD4⁺ é menor que 350 células/ μ l e/ou há aumento da carga viral estes pacientes iniciam a terapia, salvo condições especiais como existências de co-morbidades ⁽⁴⁾.

A partir do momento em que se inicia a TARV o portador deve segui-la sem interrupções para evitar falha da mesma. Tentando minimizar as dificuldades na escolha da TARV em pacientes multifalhados é realizado o exame de genotipagem, este identifica as mutações virais e a qual ARV o vírus apresenta resistência. Através da análise do resultado da genotipagem é realizada a troca da TARV, partindo para uma terapia mais individualizada com maior eficácia, melhorando algumas vezes a adesão do paciente ao tratamento, e sua qualidade de vida ^{(5) (6)}.

A adesão ao tratamento é uma questão muito importante a ser trabalhada com portadores de doenças crônicas, como na infecção pelo HIV. Através do uso contínuo da TARV (boa adesão), além da melhora na qualidade de vida, há o aumento da sobrevida e a diminuição das co-morbidades. Situações como: o uso intermitente, onde o portador interrompe o tratamento e retorna após algum tempo, e o uso descontínuo, onde o portador abandona totalmente o tratamento, acabam acarretando piora do quadro clínico destes indivíduos. O abandono ao tratamento

pode ocorrer por rejeição da doença, transtornos psicossociais, efeitos colaterais dentre outros problemas ⁽⁷⁾.

A identificação de dificuldades de adesão a terapia, permite a intervenção do clínico a fim de reforçar as orientações e a importância do uso correto da TARV.

Este trabalho teve por objetivo realizar análise de prontuários de portadores de HIV, a fim de obter dados sobre a adesão ao tratamento e demonstrar as principais mutações do HIV presentes neste grupo.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelo CEP das Faculdades Integradas do Brasil – Unibrasil sob protocolo 81/2010, através do qual se realizou um estudo descritivo cujas informações foram extraídas por análise de prontuário médico.

Foram avaliados 436 prontuários de pacientes HIV positivo, maiores de 18 anos dos gêneros masculino e feminino atendidos pelo Programa Municipal de DST/AIDS de um Município da Região Metropolitana de Curitiba - PR

Durante a análise dos prontuários foram extraídos os seguintes dados: número de usuários atendidos no programa (separados por gênero), quantos fazem uso de ARV e adesão ao tratamento (uso contínuo, intermitente e descontínuo), necessidade de troca da TARV, quantos realizaram exame de genotipagem e as principais mutações encontradas neste grupo. Primeiramente os dados foram coletados através de uma ficha e depois colocados em planilha Excel para facilitar as análises.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Durante a análise dos prontuários observou-se que 198 portadores são do gênero masculino e 238 são do gênero feminino, portanto 54,6% dos usuários do programa são mulheres. Desde a década de 90 vem se observando um crescimento no número de mulheres infectadas pelo HIV, sendo a relação heterossexual sua principal via de contaminação, levando ao aumento da contaminação da população feminina, hoje chamada feminilização da AIDS. Esta doença tem atingido principalmente mulheres que tem parceiro sexual fixo, por acreditarem que este fato leva a prática de sexo seguro, também se observa aumento da infecção em mulheres com baixa escolaridade. Esta feminilização da doença tem como consequência mais grave a transmissão vertical (mãe para filho) ⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾.

Dos 436 portadores atendidos no programa, 70,4% (n = 307) fazem uso de TARV, e destes 76% (n = 233) relataram fazer uso contínuo da terapia sem falhas na adesão, 14% (n = 43) relataram fazer uso intermitente, enquanto 10% (n = 31) fazem uso descontínuo. O uso da TARV melhora a qualidade de vida dos portadores, porém deve ser seguido corretamente para evitar falhas terapêuticas que levam à necessidade de troca da TARV ⁽⁷⁾.

Dentre os pacientes que fazem uso da TARV, 41% (n = 127) necessitaram em algum momento trocar o esquema terapêutico. Quando se observa o número de indivíduos que trocaram a medicação e o número de indivíduos que relataram fazer mal uso da mesma (n = 74), percebe-se que não apenas a falha na adesão é causa

de mudança do esquema, porém ela é um dos principais motivos. Mesmo aqueles que relataram fazer uso contínuo da TARV alguns (n = 53) necessitaram de troca em algum momento, pois outras situações como efeitos colaterais, gestação e pelo uso prolongado da TARV, que pode induzir mutações virais, também levam a esta intervenção ⁽⁷⁾.

Quando o paciente utilizou vários esquemas terapêuticos e ainda assim apresenta falha terapêutica se faz necessário realizar o exame de genotipagem, a fim de verificar a melhor opção para um novo esquema. Durante as análises foi possível verificar que apenas 21 dos pacientes atendidos no programa realizaram este exame, dentre eles apenas 1 não fez troca de ARV, visto que o resultado da genotipagem mostrou sensibilidade a todos os ARV's. No entanto não há informação suficiente para saber se o mesmo havia realizado TARV em outro programa anteriormente ^{(5) (7)}.

A maioria dos pacientes que realizaram a genotipagem apresentou mais de uma mutação do HIV. Dentre as mutações mais encontradas no grupo temos M184V, L214F, K103N e M36I, a duas primeiras levam a resistência aos INTR, a K103N aos INNTR e a M36I aos IP, como mostra a tabela 1 ⁽²⁾.

A mutação mais encontrada foi a M184V, esta ocorre quando uma metionina é substituída por uma valina por alterações nas bases nitrogenadas do códon 184. No caso da segunda mutação mais presente no grupo, a L214F a leucina é substituída por uma fenilalanina, para a mutação K103N houve substituição de uma lisina por asparagina e na M36I a metionina é substituída por isoleucina ^{(2) (11)}.

Tabela 1: Classe dos ARV, fármaco e mutações presentes no grupo avaliado.

Classe	Fármaco	Mutação	Nº Pacientes
INTR	Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Estavudina, Lamivudina, Abacavir, Tenofovir e Emtricitabina ⁽²⁾ .	M184V ^(a)	10
		L214F ^(b)	5
		T215Y	3
		M41L	3
		K70R	1
INNTR	Nevirapina, Delavirdina, Efavirenz e Etravirina ⁽²⁾ .	K103N ^(c)	4
		V118I	1
IP	Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Amprenavir, Lopinavir, Atazanavir, Fosamprenavir, Durunavir e Tipranavir ⁽²⁾ .	M36I ^(d)	4
		L63P	2
		L90M	1
		I50L	1
		A71V	1

(a) Pode sozinha diminuir a susceptibilidade do vírus a Lamivudina.(b) Não foram encontrados dados para qual INTR é resistente.(c) Resistência a Nevirapina, Efavirenz e Delavirdina.(d) Resistência ao Nelfinavir.

Nem todas as mutações levam ao desenvolvimento de resistência aos ARV's, e algumas mutações precisam estar associadas a outras para causar resistência. No entanto algumas mesmo isoladamente levam a resistência, enquanto que outras são importantes para aumentar a susceptibilidade a certos ARV. As mutações ocorrem justamente pela falta de correção da transcriptase reversa durante o processo de replicação viral, esta ausência pode resultar em uma taxa de erro na incorporação de nucleotídeos de aproximadamente 10^{-3} a 10^{-5} por sítio, por ciclo de replicação, e já pode se considerar que a cada dia em média são produzidas 10^{10} novas partículas virais, que em cada ciclo adquire uma substituição de nucleotídeos^{(12) (13)}.

CONCLUSÃO

Quando visto de forma geral a maioria do grupo parece ter uma boa adesão a TARV, porém ainda se tem um índice de pacientes que não a aderem. Este

resultado poderá ser trabalhado pelo clínico e até mesmo pelo programa municipal, junto aos pacientes e seus familiares para melhorar sua visão frente a doença, orientando de forma clara e objetiva sobre os benefícios que o bom seguimento da TARV pode proporcionar.

A baixa taxa de genotipagens neste grupo pode estar correlacionada com a boa adesão, e as mutações encontradas são principalmente aquelas que levam a resistência a medicamentos de primeira escolha no esquema terapêutico. Dos pacientes que realizaram a genotipagem nem todos tinham uma má adesão, demonstrando que a necessidade de mudança no esquema terapêutico pode estar correlacionada também à outros fatores.

REFERÊNCIAS

- 1 - Santos NOS, Romanos MTV, Wigg MD. Introdução a Virologia Humana. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2008.
- 2 - Alves PCC, Da Poian AT, Abrahão A. Bases Moleculares em Clínica Médica. São Paulo (SP): Atheneu; 2010.

3 - Muller NG. Identificação de Epitopos da protease de HIV-1 alvos de respostas de células T CD4+ em pacientes infectados pelo HIV-1 [tese livre docência]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009.

4 - Ministério da Saúde (BR). Critérios para início de Tratamento no paciente com HIV. Brasília (DF): Programa Nacional de DST e AIDS; 2008. Disponível em: URL: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/biblioteca/2006/criterios_para_inicio_de_tratamento_no_paciente_com_hiv.htm. Acessado em 26 set 2011.

5 - Especial Genotipagem Resistência do HIV aos anti-retrovirais: Utilidade do teste na clínica atual/Boletim Terapêutico de HIV/aids. DST e Hepatites Virais Ano I Número 3 Setembro, 2003.

6 - Ministério da Saúde (BR). Nota de esclarecimento – Genotipagem. Brasília (DF): Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais; 2007. Disponível em: URL: <http://www.aids.gov.br/publicacao/nota-de-esclarecimento-genotipagem.html>. Acessado em: 08 Jun 2011.

7 - Ministério da Saúde (BR). Manual de Adesão ao tratamento para pessoas vivendo com e aids. Brasília (DF): Programa Nacional de DST e AIDS; 2008. Disponível em: URL: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_adesao_tratamento_hiv.pdf> Acessado em 26 set 2011.

8 – Trindade MP, Schiavo MR. Comportamento sexual das mulheres em relação ao HIV/AIDS. Rev DST J bras Doenças Sex Transm 2001; 13(5): 17-22.

9 - Mulheres contra as DST AIDS (BR). DST e Aids entre mulheres. Brasília (DF): Disponível em: URL: <<http://sistemas.aids.gov.br/feminizacao/index.php?q=dst-e-aids-entre-mulheres>>. Acessado em 10 jun 2011.

10 - Cantarino C, Soyama P. Feminização traz desafios para a prevenção da infecção. Arq. Revista eletrônica de jornalismo científico. [periódico na Internet]. 2006 Disponível em: <<http://comciencia.br/comciencia/handler.php?section=8&edicao=13&id=113&tipo=0&print=true>>. Acessado em 09 jun 2011.

11- Campbell MK. Bioquímica. Porto Alegre (RS): Artmed 2000.

12 - Pinto ME, Struchiner CJ. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. Rev Cad Saúde Pública 2006; 22(3): 473-484.

13 - Shafer RW. The challenge of antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected children. Rev Jornal de Pediatria 2009; 85(2): 91-94.

