

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA



**TERAPÊUTICA ANTI-RETROVIRAL:
INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS A
NÍVEL MOLECULAR**



Pedro Filipe Castela Horta, n.º 31731

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2011

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA



**TERAPÊUTICA ANTI-RETROVIRAL:
INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS A
NÍVEL MOLECULAR**

Pedro Filipe Castela Horta, n.º 31731

Dissertação final de Mestrado Integrado em Ciências
Farmacêuticas

Orientadora: Professora Doutora Vera Marques Ribeiro

2011

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Vera Marques Ribeiro, pelo apoio, instruções, dicas, conselhos e por todo o conhecimento que me transmitiu como orientadora e como professora.

À Professora Isabel Ramalinho pela sua capacidade de resolução de problemas que surgiram ao longo do curso, especialmente ao longo dos dois últimos anos e durante todo o tempo de estágio.

Às professoras da Direcção de Curso por tudo o que fizeram, fazem e tentam fazer para a melhoria das condições do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e pela disponibilidade na resolução de todos os problemas que têm surgido.

À Dra. Cármen Deonilde, por ter partilhado comigo todos os seus conhecimentos teóricos e práticos e pela sua disponibilidade e prontidão para me ajudar em todas as etapas deste trabalho final.

À Dra. Paula Fonseca, médica especialista em Medicina Interna, por ter dispensado algum do seu tempo a ouvir e a esclarecer todas as minhas dúvidas relacionadas com o assunto deste trabalho.

A todo o pessoal da Farmácia Comunitária e Hospitalar onde estagiei e onde fui recebido muito bem. Com alguns criei laços de amizade fortes que me serviram de apoio para a realização deste trabalho e que fizeram com que aprendesse muito ao longo dos seis meses de estágio.

Aos meus amigos e à minha família mais próxima, eles sabem quem são, pela força dada para ultrapassar todas as barreiras que a vida impõe e pelo apoio, amizade, companheirismo, conselhos e por acreditarem em mim.

ABREVIATURAS

3TC – Lamivudina

ABC – Abacavir

ABC – Transportador de Efluxo dependente de ATP, (“*ATP-binding cassette*”)

ADH – Álcool Desidrogenase

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

ALDH – Aldeído Desidrogenase

ALT - Alanina Aminotransferase

AMPR - Amprenavir

AQ - Amodiaquina

ARN – Ácido Ribonucleico

AS - Artesunato

AST – Aspartato Aminotransferase

ATP – Adenosina Trifosfato

ATV - Atazanavir

AUC – Área Sob a Curva (“*Area Under Curve*”), exposição total de um organismo a um fármaco

AZT – Azidotimidina, Zidovudina

bIP – Inibidor da protease potenciado (“*boosted Protease Inhibitor*“)

Bsep - Bomba de Efluxo de Sais Biliares (*Bile Salt Export Pump*), Subfamília de MDR, ABCB11

CAR - Receptor Constitutivo dos Androstanos (“*Constitutive Androstane Receptor*”)

CCR5 – co-receptor CCR5, pertencente à família dos receptores das quimiocinas

CD4 – Proteína CD4, que faz parte do agrupamento de diferenciação de imunologia (“*Cluster of Differentiation 4*”)

CLR - Claritromicina

$C_{m\acute{a}x}$ - Concentração Máxima terapêutica, a partir da qual se verifica toxicidade

$C_{m\grave{m}in}$ - Concentração Mínima necessária para se verificar efeito terapêutico

CMV - Citomegalovírus

COMT - Catecol-O-Metiltransferase

CYP - Superfamília das Enzimas Citocromo P450

d4T - Estavudina

ddC – Didesoxicidina, Zalcitabina

ddI – Didesoxinosina, Didanosina

DLV - Delavirdina

DRV - Darunavir

EFV – Efavirenz

ELISA – “*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*”

ENF – Enfuvirtida

FDA – “*Food and Drug Administration*”

FMO - Flavina Monooxigenase

FPV – Fosamprenavir

FTC - Emtricitabina

GR – Receptor dos Glucocorticóides (“*Glucocorticoid Receptor*”)

GST - Enzima Glutationa-S-Transferase

HAART - Terapêutica Anti-retroviral Altamente Activa (“*Highly Active Antiretroviral Therapy*”)

HNF4 α - Factor Nuclear 4 α do Hepatócito (“*Hepatocyte nuclear factor 4 α* ”)

HTLV - Vírus da Leucemia Humana das Células T (“*Human T Lymphotropic Virus*”)

ICCR5 – Inibidor do co-receptor CCR5

IDV - Indinavir

IN – Integrase

INNTR - Inibidores Não Nucleósidos da Transcriptase Reversa

INTR - Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa

INtTR - Inibidor Nucleótideo da Transcriptase Reversa

IP - Inibidor da Protease

IP/r – Inibidor da Protease Potenciado com Ritonavir

LAV - Vírus Associado à Linfadenopatia (“*Lymphadenopathy Associated Virus*”)

LPV - Lopinavir

MAO - Monoamina Oxidase

mARN – ARN mensageiro

MDR – Transportador responsável pela Resistência Múltipla a Fármacos (“*Multidrug resistance*”) ou ABCB

MRP – Proteínas Associadas à Resistência Múltipla (“*Multidrug resistance-associated protein*”) ou ABCC

MVC - Maraviroc

NAT - Enzima N-Acetiltransferase

NC - Nucleocápside

NFV - Nelfinavir

NTCP - Transportadores de Taurocolato Dependentes de Sódio (“*Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide*”)

NVP – Nevirapina

OAT - Transportadores de Aniões Orgânicos (“*Organic Anion Transporters*”)

OATP - Polipéptidos de Transporte de Aniões Orgânicos (“*Organic Anion Transporting Polypeptides*”)

OCT - Transportadores de Catiões Orgânicos (“*Organic Cation Transporters*”)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PBS – Local de Ligação do Primer (“*Primer Binding Site*”)

PCR - Reacção em Cadeia da Polimerase (“*Polymerase Chain Reaction*”)

PGC1 α - Co-ativador 1 α do Receptor γ Activado por Proliferadores do Peroxissoma

P-gp - Glicoproteína-P, MDR-1, ABCB1

PXR - Receptor X de Pregnanos (“*Pregnane X Receptor*”)

RAL - Raltegravir

Rev – Proteína Reguladora da Expressão de Proteínas Virais (“*Regulator of expression of virion proteins*”)

RTV - Ritonavir

RXR - Receptor X dos Retinóides (“*Retinoid X receptor*”)

SAQ - Saquinavir

SHP – Pequeno Parceiro Heterodimérico

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SLC – “*Solute Carrier*”, Transportador de influxo

SRC1 - Co-ativador 1 de Receptores de Esteróides

ST - Sulfotransferases

SXR - Receptor X de Esteróides (“*Steroid X Receptor*”)

tARN - ARN de transferência

Tat – Proteína viral Transactivadora da Transcrição (“*Transactivator of Transcription*”)

TB – Tuberculose

TDF – Tenofovir

TPMT - Tiopurina Metiltransferase

TPV – Tipranavir

TR – Transcriptase Reversa

UGT - Enzima UDP-Glucuronil Transferase

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VIS – Vírus da Imunodeficiência dos Símios

ÍNDICE

1. RESUMO/ABSTRACT	1
2. INTRODUÇÃO	3
3. VIROLOGIA	7
3.1. Classificação	7
3.2. VIH-1 e VIH-2	7
3.3. Estrutura do vírus	8
3.4. Genoma viral	8
3.5. Ciclo replicativo do VIH	9
3.6. Mutações e variabilidade do VIH	11
3.7. Descoberta e teorias sobre a transmissão do VIH ao humano	12
4. FISIOPATOLOGIA	16
4.1. Evolução natural da doença	16
4.2. Patogénese imunológica	17
4.3. Infecções oportunistas	18
4.4. Outros problemas	19
5. TRANSMISSÃO	20
5.1. Transmissão sexual	20
5.2. Transmissão pelo sangue ou seus derivados	20
5.3. Transmissão vertical	20
6. PREVENÇÃO	21
7. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E MONITORIZAÇÃO	22
7.1. Testes serológicos	22
7.2. Testes virológicos	24
7.3. Contagem dos linfócitos T CD4 ⁺	24
7.4. Contra-prova	25
8. TERAPÊUTICA ANTI-RETROVIRAL	26
8.1. Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa	26
8.2. Inibidores Não Nucleósidos da Transcriptase Reversa	28
8.3. Inibidores da Protease	30

8.4. Inibidor Nucleótido da Transcriptase Reversa	33
8.5. Inibidores da fusão gp120/gp41-CD4	34
8.6. Inibidores da integrase	34
8.7. Inibidores do receptor CCR5	35
8.8. Esquemas terapêuticos	36
9. PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO	39
9.1. Exposição não ocupacional e ocupacional	39
9.2. Profilaxia da transmissão materno-infantil	40
10. VACINA	42
11. EPIDEMIOLOGIA	43
11.1. Epidemiologia em Portugal	44
12. INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS	46
12.1. Interações farmacêuticas	47
12.2. Interações farmacocinéticas	47
12.3. Interações farmacodinâmicas	50
12.4. Interações relacionadas com os CYP	51
12.5. Interações relacionadas com outras enzimas de fase I	52
12.6. Interações relacionadas com as enzimas de fase II	52
12.7. Interações relacionadas com transportadores	52
12.8. Factores predisponentes das interações	54
13. INTERACÇÕES NA TERAPÊUTICA ANTI-RETROVIRAL	55
13.1. Inibição e indução enzimática pelos inibidores da protease do VIH e aplicação terapêutica da inibição	55
13.2. Inibição e indução enzimática pelos INNTR	60
13.3. Interações entre a terapêutica anti-retroviral e os tuberculostáticos	62
13.4. Interações dos antimaláricos com os anti-retrovirais	66
13.5. Interações entre terapêutica anti-retroviral e a terapêutica de outras infecções oportunistas	69
13.6. Interações entre as estatinas e os anti-retrovirais	74
13.7. Interações dos anti-retrovirais com antiácidos	77
13.8. Interações da terapêutica anti-retroviral com antiepilépticos e anticonvulsivantes	79

13.9. Interações entre anti-retrovirais e benzodiazepinas ou anti-depressivos _____	80
13.10. Interações entre citotóxicos e a terapêutica anti-retroviral _____	83
13.11. Interações com os anticoagulantes e antiagregantes plaquetários _____	84
13.12. Interações com substância ilícitas, derivados opióides e metadona _____	86
13.13. Interações entre anti-retrovirais e o álcool _____	89
13.14. Interações entre anti-retrovirais e alimentação _____	91
13.15. Influência dos suplementos alimentares e produtos naturais na terapêutica anti-retroviral _____	91
13.16. Outras interações com a terapêutica anti-retroviral _____	93
14. PREVENÇÃO, DETECÇÃO E RESOLUÇÃO DAS INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS _____	95
15. CONCLUSÃO _____	97
16. BIBLIOGRAFIA _____	98

ÍNDICE DAS FIGURAS

Figura 1 – Estrutura do VIH	8
Figura 2 – Entrada do VIH na célula	9
Figura 3 – Representação da evolução clínica e laboratorial da infecção por VIH em doentes sem terapêutica anti-retroviral	16
Figura 4 – Infecções oportunistas	18
Figura 5 – Evolução dos marcadores serológicos na infecção pelo VIH	22
Figura 6 – Prevalência Mundial do VIH, em 2009	43
Figura 7 – Concentração plasmática média de darunavir e do total de radioactividade ao longo do tempo após a administração de RTV	57
Figura 8 – Cromatogramas obtidos por HPLC de amostras de plasma recolhidas uma hora após a administração de darunavir em monoterapia ou com ritonavir	58
Figura 9 – Balanço de massa do fármaco DRV não alterado e dos seus metabolitos, com e sem a adição de ritonavir	58
Figura 10 – Intensidade da activação do SXR	59
Figura 11 – Modelo esquemático da ligação e activação de um xenobiótico ao PXR (equivalente ao SXR)	60
Figura 12 – Efeito de 10μM de efavirenz na expressão de inúmeros genes relacionados com a metabolização e o transporte de fármacos ao longo de uma, duas e quatro semanas	61
Figura 13 – Concentração plasmática média do saquinavir e do ritonavir ao longo do tempo, com e sem os fármacos rifampicina e isoniazida	63
Figura 14 – Concentração plasmática do raltegravir (dose única) com e sem a administração de rifampicina	65
Figura 15 – Concentração plasmática da quinina e do seu metabolito principal ao longo do tempo em monoterapia ou em co-administração com ritonavir	66
Figura 16 – Concentração plasmática dos anti-retrovirais raltegravir, maraviroc, etravirina e saquinavir ao longo do tempo, antes e durante a profilaxia com atovaquone+proguanil	68

Figura 17 – Modelo de regulação do CYP3A4 com intervenção do PXR e de outros factores de transcrição e coactivadores envolvidos	70
Figura 18 – Concentração plasmática do maraviroc aquando da administração de cetoconazol, saquinavir ou de placebo	71
Figura 19 – Efeito da primeira dose e do estado estacionário de TPV/r nos parâmetros farmacocinéticos do metabolito da claritromicina	73
Figura 20 – Efeito do TPV/r nos parâmetros farmacocinéticos da rosuvastatina	75
Figura 21 – Efeito do TPV/r nos parâmetros farmacocinéticos da atorvastatina	76
Figura 22 – Efeito da administração de omeprazol na razão metabólica de M12 e de M8 obtidos a partir da etravirina	78
Figura 23 – Esquema da farmacocinética do irinotecan	83
Figura 24 – Esquema da farmacocinética da varfarina	85
Figura 25 – Esquema da farmacocinética do clopidogrel	86
Figura 26 – Efeito da administração de nelfinavir na concentração plasmática de sirolímus	93

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro I – Regime inicial de combinação de anti-retrovirais para os novos doentes infectados _____ 36

Quadro II – Parâmetros clínicos e bioquímicos do doente com Histoplasmose desde o tempo em que iniciou o itraconazol até ao momento em que os níveis do antígeno de *Histoplasma* diminuíram significativamente _____ 72

Quadro III – Efeito do etanol no perfil de excreção urinária do ABC _____ 90

1. Resumo/Abstract

Resumo

A SIDA (causada pelo VIH) é um problema de saúde pública, uma vez que se manifesta por todos os países e afecta cerca de 33,3 milhões de pessoas. Contudo, desde 1999 verifica-se uma diminuição na incidência da infecção em causa e do número de mortes por SIDA, sendo a evolução da terapia anti-retroviral a principal responsável por esse declínio.

Os anti-retrovirais podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de acção em: inibidores nucleósidos da transcriptase reversa; inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa; inibidores da protease; inibidores de fusão gp120/gp41-CD4; antagonistas de CCR5; e inibidores da integrase. Podem induzir reacções adversas graves e apresentam interacções clinicamente significativas classificadas como farmacêuticas (incompatibilidades físico-químicas que ocorrem fora do organismo), farmacocinéticas (relacionadas com alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção - essencialmente, por indução ou inibição da actividade e/ou expressão de enzimas) ou como farmacodinâmicas (relacionadas com o local de acção, alteram o efeito farmacológico).

Na maioria dos casos, as interacções medicamentosas produzem efeitos negativos, pois podem alterar as concentrações de fármaco em circulação, o seu efeito farmacológico e/ou toxicológico. No entanto, também existem situações em que essas interacções são favoráveis numa perspectiva clínica, já que podem conferir uma melhoria da biodisponibilidade de certos fármacos e possibilitar a utilização de doses mais baixas e/ou de intervalos de administração mais prolongados (como é exemplo a aplicação do ritonavir como potenciador de outros inibidores da protease).

Deste modo, com esta dissertação pretende-se estudar os mecanismos de interacção medicamentosa na terapêutica anti-retroviral e assim perceber de que forma a farmacoterapia da SIDA e de outras doenças concomitantes pode ser melhorada.

Palavras-Chave: VIH, SIDA, terapêutica anti-retroviral, interacções medicamentosas, indução e inibição enzimática, *boosting* (potenciação)

Abstract

AIDS (caused by HIV) is a public health problem, as it is manifested in all countries and affects about 33.3 million people. However, since 1999 the incidence of the infection in question and the number of deaths has decreased and the evolution of antiretroviral therapy is the main reason for this decline.

The antiretroviral drugs can be classified according to their mechanism of action: nucleoside inhibitors of reverse transcriptase; non-nucleoside inhibitor of reverse transcriptase; protease inhibitors; gp120/gp41-CD4 fusion inhibitors; CCR5 antagonists; and integrase inhibitors. These may induce serious adverse reactions and these have clinically significant interactions classified as pharmaceutical (physico-chemical incompatibilities that occur outside the body), pharmacokinetic (related to changes in absorption, distribution, metabolism and excretion - essentially, by induction or inhibition of activity and/or expression of enzymes) or pharmacodynamic (related to the site of action, alter the pharmacological effect).

In most cases, drug interactions induce negative effects, because they may change the concentrations of the circulating drug, their pharmacological and/or toxicological effect. However, there are also situations in which these interactions are beneficial in a clinical perspective, since these can lead to an improved bioavailability of certain drugs and allow the use of lower doses and/or extended dosing intervals (for example the application of ritonavir as a booster for other protease inhibitors).

Therefore, this dissertation aims to study the mechanisms of drug interactions in antiretroviral therapy and to understand how the pharmacotherapy of AIDS and other concomitant diseases can be improved.

Keywords: HIV, AIDS, antiretroviral therapy, drug interaction, enzyme induction and inhibition, boosting

2. Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é uma patologia não hereditária e responsável pelo enfraquecimento do sistema imunitário humano. O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é o agente responsável por esta patologia, podendo ficar incubado no organismo por um tempo indeterminado sem que se manifeste qualquer sintomatologia, pelo que a pessoa parece saudável. Quando o indivíduo está infectado com o VIH diz-se que é seropositivo e mesmo sem a sintomatologia de SIDA, pode transmitir o vírus a outra pessoa. ⁽¹⁾

Tendo em conta os problemas relacionados com a SIDA, é de esperar que já tivessem ocorrido mortes associadas à patologia em causa antes do início do seu estudo (em 1981). O caso mais antigo de VIH data de 1959, correspondendo a um indivíduo do sexo masculino residente na República Democrática do Congo (Kinshasha). Este homem, na altura, havia sofrido de uma doença “misteriosa” pelo que foram recolhidas e guardadas amostras do seu sangue. Assim, uma vez desenvolvidos métodos para detecção do Vírus da Imunodeficiência Humana e após examinação das referidas amostras, chegou-se à conclusão de que o indivíduo teria morrido devido a complicações relacionadas com o VIH. Apesar desta descoberta, o modo como ele foi infectado ainda é desconhecido e análises genéticas destas amostras de sangue sugerem que o VIH pode ter divergido de um vírus simples nos anos 40 ou 50. ⁽²⁾

O início ou o despertar para a investigação do VIH data de Julho de 1981, servindo como razão para o início do seu estudo um surto de uma forma rara de cancro (Sarcoma de Kaposi) e de uma pneumonia rara (Pneumocistose) em Los Angeles, Nova Iorque e na Califórnia. Estas duas patologias, já conhecidas há mais tempo, eram comuns em indivíduos idosos e em indivíduos com cancro em estado avançado, respectivamente. Contudo, no início da década de 80 começaram a emergir casos das referidas doenças em indivíduos previamente saudáveis, a maioria em homossexuais, pelo que se suspeitou que as doenças estavam relacionadas com o estilo de vida sem se compreender a causa e o modo de transmissão. No entanto, começaram a surgir casos de Pneumocistose e de Sarcoma de Kaposi em heterossexuais, toxicodependentes, após transfusões sanguíneas (nomeadamente em hemofílicos) e em crianças recém-nascidas, defendendo-se uma causa infecciosa para estas situações, transmitida por via sexual, vertical e parenteral. ⁽²⁾⁽³⁾

Em 1982 os profissionais de saúde pública começaram a utilizar o termo AIDS (ou *Acquired Immunodeficiency Syndrome*), ou SIDA em português, para descrever as infecções oportunistas referidas em cima.⁽²⁾

Tendo em conta a gravidade da situação, a elevada incidência e prevalência da SIDA, iniciaram-se vários debates, estudos e estratégias de combate à mesma. É criada a primeira organização de suporte à SIDA em 1987 (no Uganda) e no mesmo ano a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabelece um programa especial para a SIDA. Em 1988 a OMS define o dia 1 de Dezembro como o Dia Mundial da SIDA.⁽⁴⁾

Seis anos após o início deste surto epidémico (em 1987) surgiu o primeiro fármaco para o tratamento do VIH/SIDA – Retrovir® (azidotimidina, zidovudina ou AZT) – correspondendo a um inibidor não nucleósido da transcriptase reversa (INTR). Esta substância, no entanto, revelou um impacto muito discreto na mortalidade de indivíduos seropositivos pelo que foi necessário recorrer a análogos da AZT (didanosina – ddI – e zalcitabina – ddC) isoladamente ou em associação. Esta terapêutica combinada foi aprovada pela FDA em 1992, numa altura em que a epidemia da SIDA adquiriu proporções de pandemia. Porém o debate sobre a eficácia da zidovudina isoladamente ou em associação com outros análogos continuou, pelo que foi necessário investir noutra classe de anti-retrovirais surgindo os inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (INNTR). Começaram a ser evidentes fenómenos de resistência nos inibidores da transcriptase reversa e, assim sendo, paralelamente aos INNTR surge um fármaco de uma nova classe de anti-retrovirais (saquinavir), designada de inibidores da protease (IP).^{(2) (3) (5) (6)}

De acordo com dados da OMS relativos ao início do ano de 2010, mais de 5 milhões de pessoas recebiam a terapêutica anti-retroviral o que é um valor importante para a saúde pública. Contudo, estes 5 milhões representam apenas 35% das pessoas que precisam da terapêutica para a infecção pelo VIH.⁽⁷⁾

As interações medicamentosas são um importante, e altamente reconhecido, erro de medicação que representa um custo significativo para os sistemas de saúde, além de que pode causar um grande impacto no doente. A terapêutica anti-retroviral apresenta dos maiores riscos de interações medicamentosas de entre todos os fármacos, devido à potente inibição ou indução enzimática, especialmente dos citocromos P450 (responsáveis pela metabolização de anti-retrovirais e de um leque enorme de outros fármacos), pelos inibidores da protease e pelos INNTR. Já os inibidores nucleósidos e nucleótidos da transcriptase reversa demonstram interações devidas, principalmente, a

competição pelos transportadores da secreção tubular renal ou interações farmacodinâmicas. Existem ainda interações que podem estar relacionadas com o envolvimento da indução ou inibição das enzimas UGT ou da glicoproteína-P.⁽⁸⁾

A polimedicação é inevitável nos doentes seropositivos já que só do regime terapêutico anti-retroviral fazem parte pelo menos 3 fármacos, juntando-se outros possíveis fármacos para profilaxia ou tratamento de infecções oportunistas ou outros problemas que possam decorrer ao longo da vida do doente (duração do tratamento anti-retroviral é igual ao tempo de vida do doente). Contudo, a diminuição do número de fármacos anti-retrovirais ou dos níveis de fármacos concomitantes seguidos nos regimes terapêuticos existentes, não é solução para as interações medicamentosas já que poderão significar uma falha da terapêutica e/ou um problema de resistência aos fármacos.⁽⁸⁾

Com o desenvolvimento e investigação de novos fármacos anti-retrovirais verificou-se a par do aumento do número de regimes disponíveis, uma maior complexidade dos tratamentos e, assim, um maior número de efeitos adversos e maior potencial para o desenvolvimento de interações com os fármacos. Apesar de terem surgido poucas classes novas de anti-retrovirais, não é possível assumir que dois fármacos com o mesmo mecanismo de acção apresentam perfis de interacção semelhantes. Além disso, após a comercialização dos fármacos surgem sempre fenómenos de interacção capazes de aumentar a toxicidade ou diminuir a eficácia clínica.⁽⁸⁾

Com a introdução dos fármacos anti-retrovirais verificou-se um aumento da esperança média de vida dos indivíduos infectados pelo VIH, pelo que a par da síndrome da imunodeficiência adquirida começam a surgir outras patologias esporádicas ou relacionadas com a idade, além das infecções oportunistas, como distúrbios gastrointestinais, osteoporose, hipertensão, problemas cardíacos e respiratórios, dislipidémias, diabetes, cancro e depressões. Além disso, os anti-retrovirais apresentam inúmeros efeitos adversos, pelo que é necessário recorrer, em muitas situações, a fármacos que tratem ou atenuem esses problemas. Como resultado, é necessário que durante a escolha da medicação para estas patologias ou reacções adversas seja considerado o regime anti-retroviral que o doente já utiliza, bem como a utilização de plantas medicinais para diversos fins e de outras substâncias como o álcool, tabaco, drogas e alimentação.⁽⁸⁾

Muitas vezes não se consegue controlar a co-administração quer devido ao fraco acompanhamento médico que esses doentes permitem (é um grupo com dificuldade em obedecer a um regime controlado de consultas médicas), quer devido à possibilidade de aquisição de medicamentos de venda livre ou sem obrigatoriedade de prescrição médica. Assim, é de grande importância alertar os profissionais de saúde e os doentes infectados pelo VIH para o grande risco que existe de os fármacos anti-retrovirais proporcionarem reacções tóxicas ou falhas terapêuticas por interacções medicamentosas (e por interacções com alimentos, drogas, álcool, tabaco e até plantas medicinais).

Devido ao elevado número de interacções medicamentosas existentes no âmbito da terapêutica anti-retroviral, não é possível estudar e abordar detalhadamente todas as interacções, pelo que neste trabalho pretende-se descrever as interacções mais comuns com os fármacos mais utilizados na infecção pelo VIH, dando especial destaque às interacções que envolvem mecanismos enzimáticos (de indução e inibição por um mecanismo molecular de regulação da actividade de algumas proteínas, especialmente pelos citocromos P450).

3. Virologia

3.1. Classificação

São dois os tipos de agentes etiológicos da SIDA, o VIH-1 e o VIH-2, os quais pertencem ao género *Lentivirus* (“vírus lentos” pois demoram muito tempo para produzir efeitos adversos no organismo e, em regra, afectam as células do sistema imunitário, especialmente os macrófagos, os monócitos e os linfócitos.) e à família *Retroviridae*.⁽⁵⁾

Os vírus pertencentes a esta família são de ARN (ácido ribonucleico) capazes de realizar a transcrição reversa e podem ser encontrados em inúmeros animais vertebrados, incluindo peixes, anfíbios, aves e mamíferos. Conseguem então sintetizar uma molécula de ADN (ácido desoxirribonucleico) a partir do seu próprio ARN genómico, através da intervenção de uma polimerase designada como transcriptase reversa (ADN-polimerase ARN-dependente). Tendo em conta a baixa importância da maioria dos retrovírus no humano, neste trabalho apenas será desenvolvida a pandemia da SIDA.^{(5) (9)}

O primeiro retrovírus relacionado com uma doença humana foi isolado em 1978 (Vírus da Leucemia Humana das Células T ou HTLV, pertencente ao género *Deltaretrovirus*) por um grupo de trabalho coordenado por Roberto Gallo, nos Estados Unidos da América. Entre 1983 e 1984 dois grupos distintos provaram ter isolado o vírus responsável pela SIDA, que viria a ser denominado de Vírus da Imunodeficiência Humana.⁽⁵⁾

3.2. VIH-1 e VIH-2

São ambos agentes causadores da SIDA mas apresentam entre si uma homologia genómica de apenas 50%, sendo do ponto de vista antigénico muito distintos. A gravidade das infecções induzidas por cada um destes tipos do VIH também é diferente, sendo o tempo de latência que antecede a progressão para SIDA mais longo no caso da infecção pelo VIH-2. O VIH-1 apresenta uma maior facilidade de transmissão e, por isso, atingiu todos os continentes mais rapidamente. Já a infecção pelo VIH-2 é endémica, pois tem sido detectado apenas em algumas regiões do mundo, em particular na costa Ocidental Africana, em países como Cabo-Verde, Senegal, Gana, Costa do Marfim e Guiné-Bissau. Na Europa, especialmente na Suécia, Holanda, Espanha, Portugal, Alemanha e França, também existem referências ao VIH-2 sendo de destacar

o facto de Portugal ser o país deste continente com o maior número de casos de SIDA por este tipo de VIH. Foram ainda descritos casos de infecção pelo VIH-2 no Brasil, Angola e Índia. ⁽⁵⁾ ⁽¹⁰⁾

3.3. Estrutura do vírus

As partículas virais do VIH são esféricas, têm cerca de 100 nm de diâmetro, são revestidas por um invólucro de natureza lipídica (proveniente da membrana citoplasmática das células previamente infectadas) o qual contém glicoproteínas de origem viral tais como a gp41 (transmembranar) e a gp120 (superficial). ⁽⁵⁾

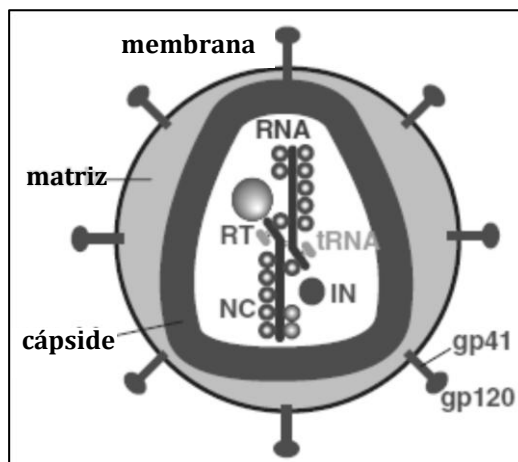


Figura 1 – Estrutura do VIH; IN – integrase; NC- nucleocápside; RT – transcriptase reversa (adaptado de ⁽⁹⁾).

A face interna do invólucro é revestida por uma proteína da matriz (p17) que é essencial para a integridade

do vírus e parece estar envolvida na incorporação das glicoproteínas nas partículas. ⁽⁵⁾

No interior do vírus encontra-se a nucleocápside ou *core* revestida por uma estrutura proteica – cápside (p24) -, com a forma de um cone truncado e no seu interior encontram-se duas moléculas idênticas de ARN genómico e ligadas entre si por pequenas regiões de emparelhamento entre nucleótidos. A cada molécula de ARN está associada um tARN (ARN de transferência), existindo ainda no interior da cápside várias cópias da transcriptase reversa, integrase, protease e as proteínas acessórias (Vpr e Vif). ⁽⁵⁾

3.4. Genoma viral

O genoma viral do Vírus da Imunodeficiência Humana corresponde a um dímero de ARN com polaridade positiva, o que significa que comporta-se como o mRNA (ARN mensageiro) podendo dirigir a síntese de proteínas. Contém ainda moléculas de ARN da célula hospedeira, como é o caso de uma molécula de tARN ligada a cada molécula do ARN genómico por emparelhamento de bases numa região designada *Primer Binding Site* (PBS – Local de Ligação do Primer). ⁽⁵⁾ ⁽⁹⁾

Tal como todos os genomas de vírus da família *Retroviridae*, o VIH apresenta no seu genoma três genes principais que codificam proteínas estruturais e enzimáticas virais: 5'-gag-pol-env-3'.⁽⁵⁾

O Vírus da Imunodeficiência Humana é considerado um retrovírus complexo já que possui no seu genoma genes adicionais aos três principais, sendo esses responsáveis pela expressão de proteínas auxiliares essenciais (*tat* e *rev*) ou não (*vpr*, *nef*, *vif* e *vpu* ou *vpx*) para o ciclo viral. O VIH-2 não apresenta o gene *vpu* estando este substituído pelo gene *vpx* (que não existe no VIH-1), o qual através da proteína que codifica contribui para a infecciosidade do vírus.⁽⁵⁾

3.5. Ciclo replicativo do VIH

A entrada do vírus na célula resulta da fusão do invólucro viral com a membrana citoplasmática celular. A glicoproteína de superfície gp120 interage com o receptor

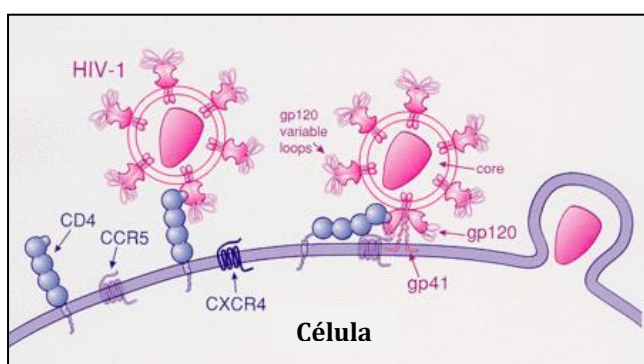


Figura 2 – Entrada do VIH na célula. A membrana do linfócito T (a roxo, semicírculo de linha dupla) permite a entrada do VIH (em rosa) na célula através de receptores celulares ancorados na membrana, incluindo o CD4 e o CCR5 (adaptado de⁽¹¹⁾).

CD4, por exemplo, dos linfócitos T *Helper*, alterando a sua conformação e, por isso, possibilitando a ligação da gp120 a um co-receptor (CCR5) com nova alteração da conformação. Esta última alteração leva à libertação de uma extremidade da gp41 (péptido de fusão) que vai inserir-se na membrana citoplasmática da célula-alvo, possibilitando assim a

fusão entre o invólucro viral e a membrana celular. Uma vez no citoplasma celular, a cápside é destruída por acção de enzimas celulares – descapsidação – formando-se o complexo de transcrição reversa.^{(5) (9) (11)}

Os receptores CD4 e CCR5 existem nos monócitos, macrófagos, células dendríticas e nos linfócitos T activados. No entanto, nas fases mais terminais da infecção, surgem estirpes de VIH que não são capazes de infectar monócitos nem macrófagos, mas infectam linfócitos T CD4+, pelo que se designam estirpes T-tropicas, pois utilizam um outro co-receptor CXCR4 que não está presente à superfície das células monocíticas.^{(5) (9)}

A partir do ARN genómico existente no citoplasma e com a acção da transcriptase reversa, presente no complexo de transcrição reversa, forma-se uma molécula linear de ADN (o tARN que existe em interacção com cada molécula de ARN vai funcionar como primer desta transcrição) e, em seguida, decorre a síntese de uma outra cadeia de ADN complementar, resultando uma cadeia dupla de ADN (provírus).⁽⁵⁾⁽⁹⁾

Logo após a formação do complexo de transcrição reversa começa a existir uma interacção com microtúbulos que o encaminham até ao núcleo, ocorrendo entretanto a transcrição reversa. A proteína viral Vpr é útil para mediar o transporte do material viral até ao núcleo. A entrada deste material viral no núcleo não altera a estrutura deste compartimento celular, sendo, presumivelmente, transportado através de um poro nuclear.⁽⁵⁾⁽⁹⁾

Uma vez no núcleo, a cadeia dupla de ADN é integrada no genoma da célula, aparentemente num *locus* ao acaso, pela acção da integrase viral. Deste modo, o ADN viral integrado torna-se parte do genoma celular, pelo que poderá ser transcrito pela ARN polimerase II da célula hospedeira. O processo da transcrição do provírus depende da activação da polimerase celular através da ligação de proteínas específicas a sequências reguladoras do provírus.⁽⁵⁾

A expressão eficiente do ADN proviral do VIH requer, além da maquinaria de transcrição da célula, as proteínas virais Tat (Transactivadora da Transcrição) e Rev (Reguladora da Expressão de Proteínas Virais) que aumentam significativamente a velocidade de transcrição da ARN polimerase II da célula e possibilitam a clivagem do ARN viral, obtido da transcrição, levando à síntese de proteínas importantes à replicação viral (como a Vif, Vpr, Vpu, as glicoproteínas do invólucro, a protease, a integrase, a transcriptase reversa e as proteínas da cápside, da nucleocápside e da matriz do vírus).⁽⁵⁾

O gene *gag* codifica uma poliproteína precursora que, após clivagem, origina as proteínas da cápside, da nucleocápside, da matriz e outras proteínas estruturais. O gene *pol* em conjunto com o gene *gag* codificam uma poliproteína (Gag-Pol) que por clivagem forma a transcriptase reversa, a protease (responsável pela clivagem das poliproteínas) e a integrase.⁽⁵⁾

A partir do gene *env* forma-se uma poliproteína que após ser processada vai originar a glicoproteína de superfície (gp120) e a glicoproteína transmembranar (gp41), as quais são encaminhadas, por vesículas, até à membrana citoplasmática da célula. A

montagem dos viriões vai ocorrer junto a essa região da membrana citoplasmática, onde se reúnem as duas moléculas de ARN genómico viral, bem como as proteínas estruturais precursoras. Há ligação das duas moléculas de ARN viral, com a consequente formação do dímero e ligação do tARN.^{(5) (9)}

Começa a haver um conjunto de rearranjos moleculares e um processo de gemulação (*budding*), culminando na libertação de partículas virais da célula sem que ocorra destruição da membrana celular. A protease viral (sintetizada pelo gene *pol*) vai intervir na maturação final do vírus mediando, por exemplo, a clivagem das proteínas precursoras Gag e Gag-Pol. Esta maturação da partícula viral termina quando a mesma já está fora da célula.^{(5) (9)}

No processo de montagem da partícula viral importa ainda referir a intervenção do factor viral Nef (interfere com os lisossomas e mascara a presença da partícula viral, uma vez que reduz o transporte proteico para a membrana celular) e da proteína viral Vif que bloqueia a encapsidação de APOBEC3 (interfere com o processo da transcrição reversa).⁽⁹⁾

3.6. Mutações e variabilidade do VIH

A transcriptase reversa não tem capacidade para corrigir erros de leitura, como tal, por cada ciclo replicativo podem ocorrer até 10 mutações do genoma, com especial efeito no gene *env* e, sobretudo, ao nível das regiões hipervariáveis que estão mais expostas ao sistema imunitário. Assim sendo, como os anticorpos do hospedeiro são desenvolvidos contra essas regiões das glicoproteínas do invólucro viral, os retrovírus através das mutações conseguem um excelente mecanismo para escapar ao sistema imunitário. Ao fim de vários ciclos replicativos, há uma população viral muito heterógena (quasispécies) que terá ainda maior possibilidade de escapar às defesas do organismo.⁽⁵⁾

Além disso, as mutações que ocorrem durante o ciclo de vida do VIH podem alterar possíveis alvos dos fármacos anti-retrovirais e assim a eficácia destes fica comprometida, podendo ocorrer situações de resistência. Dado o número limitado de regimes anti-retrovirais disponíveis, especialmente nos países com recursos limitados, é extremamente importante minimizar a resistência aos fármacos anti-retrovirais e detectá-la o mais rapidamente possível, isto porque a evolução das resistências aos fármacos no VIH pode limitar significativamente a eficácia da terapêutica. Além disso,

uma mutação que confira resistência a um fármaco, em geral, confere resistência cruzada a outros fármacos da mesma classe anti-retroviral.⁽⁶⁾⁽¹²⁾

A eficácia terapêutica pode ser melhorada através dos resultados de testes de resistência, que permitem avaliar *in vitro* a sensibilidade das estirpes de VIH aos anti-retrovirais existentes e assim orientar os fármacos especificamente para a população viral encontrada. Pode-se desenvolver testes de genotipagem (avaliam mutações nos genes de proteínas-alvo) e de fenotipagem.⁽¹⁰⁾

Com as alterações genéticas, o VIH apresenta dois tipos e alguns grupos e subtipos. As principais estirpes de VIH-1 foram englobadas em três grupos designados M (*major* ou principal), N (nova) e O (*outlier* ou isolada). As estirpes M são tão diferentes que podem ainda ser divididas em classes ou subtipos genéticos (de A a K). A diversidade do VIH-2 não é tão grande quanto a do VIH-1 mas apresenta classes ou subtipos do A ao G.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

3.7. Descoberta e teorias sobre a transmissão do VIH ao humano

Entre 1983 e 1984 dois grupos distintos provaram ter isolado o vírus responsável pela SIDA. Um dos grupos, chefiado por Luc Montagnier do Instituto Pasteur de Paris, em França, designou o vírus em estudo de LAV (Vírus Associado à Linfadenopatia - *Lymphadenopathy Associated Virus*). Já o outro grupo de trabalho, presidido por Robert Gallo, nos Estados Unidos da América, adoptou a designação HTLV-3 pelo facto de ter descoberto anteriormente o HTLV-1 e HTLV-2. Mais tarde foi confirmado por um Comité Internacional de Cientistas que o HTLV-3 e o LAV eram o mesmo vírus, tomando a designação de VIH (hoje reclassificado como VIH-1; o VIH-2 apenas foi encontrado no ano de 1986).⁽²⁾⁽³⁾⁽¹³⁾

Os Vírus da Imunodeficiência Humana 1 e 2 foram, muito provavelmente, originados de lentivírus de símios (Vírus da Imunodeficiência dos Símios - VIS) especialmente do continente africano, já que nos primatas da Ásia e da América do Sul não foram encontrados indícios de VIS. Uma vez que os retrovírus têm a capacidade de originar inúmeras variantes ao fim de várias gerações dos seus ciclos biológicos e que há a possibilidade de transferência viral entre animais e humanos – zoonose -, é possível que uma destas variantes tenha sido patogénica para o Homem. Algumas pesquisas da árvore de evolução dos lentivírus dos primatas têm revelado que o VIH-1 surgiu do VIS dos chimpanzés (VIS_{cpz}) e o VIH-2 do VIS de macacos do género *Macaca spp* e da espécie *Cercocebus atys* (VIS_{sm}), em períodos e locais geográficos diferentes.⁽¹³⁾

Alguns estudos revelam que a inoculação do VIH-1 em chimpanzés pode levar ao aparecimento da sintomatologia da SIDA. Num dos casos, essa sintomatologia surgiu dez anos após a inoculação do vírus humano e aquando do início desses sintomas foi isolado do mesmo animal um vírus com diferenças relativamente ao vírus que havia sido inoculado no interior da experiência. Assim, este estudo apoia a grande tendência para os lentivírus sofrerem variabilidades que podem tornar as espécies virais mais patogénicas para os organismos. ⁽⁵⁾

Existem inúmeras teorias sobre a transmissão do VIH ao Homem, entre as quais se destacam:

a) Teoria do caçador (*hunter*): é a teoria mais referida e defende que VIS_{cpz} foi transmitido ao humano como resultado da morte e consumo alimentar de chimpanzés ou pela inoculação do sangue destes animais em feridas dos caçadores. Nas condições normais, o organismo do caçador terá combatido eficazmente a infecção pelo VIH-1, contudo em algumas situações menos esperadas o lentivírus dos símios pode ter conseguido adaptar-se ao novo hospedeiro (humano) e assim foi-se modificando e originando o VIH-1. ⁽¹⁵⁾

b) Teoria da agulha contaminada: é uma extensão da teoria do caçador e defende a transmissão do VIH ao ser humano através da partilha de seringas em diferentes doentes. Nos anos 50 a utilização de seringas de plástico descartáveis era um método simples e barato para a administração de medicamentos estéreis, contudo eram necessárias enormes quantidades de seringas o que levou a que em certos países, especialmente nos africanos, uma seringa fosse utilizada para mais do que um doente sem que ocorresse esterilização pelo meio das administrações. Assim, rapidamente podem ter sido transferidas partículas virais de VIS do sangue de caçadores para outros indivíduos as quais poderão ter sofrido posteriores mutações de adaptação aos diferentes organismos até se obter o VIH. ⁽¹⁵⁾

c) Teoria do colonialismo: ou teoria do coração das trevas (“*Heart of Darkness*”) é uma das teorias mais recentes e tem como base a teoria do caçador. As forças coloniais, durante o século XIX e início do século XX, na maior parte dos países africanos eram muito duras o que obrigou a deslocações para campos de trabalho ou de refugiados em que as condições sanitárias eram muito fracas, a comida era escassa e o esforço físico era intenso. Assim, estas pessoas apresentavam um sistema imunitário debilitado o que favoreceu o desenvolvimento de estirpes de VIS cada vez mais patogénicas até à conversão em VIH. Muitos dos trabalhadores receberam vacinas para

doenças como a varíola de modo a não ficarem doentes e serem eficazes no trabalho para as forças coloniais, contudo essa administração terá sido efectuada utilizando as mesmas agulhas em diferentes indivíduos. ⁽¹⁵⁾

d) Teoria da vacina polio oral: defendida por um jornalista e sugere que a transmissão do VIH-1 ocorreu devido a uma vacina designada *Chat* que foi administrada a milhões de pessoas na República Democrática do Congo, Ruanda e Burundi no final dos anos 50. Para a produção da vacina em causa era necessário proceder-se a culturas celulares e este jornalista acredita que para tal foram utilizadas células renais de chimpanzés locais infectados pelo VIS_{cpz}. A grande maioria dos investigadores na área da infecção VIH/SIDA contestam esta teoria e além de defenderem que os chimpanzés não estavam infectados pelo VIS_{cpz}, a administração oral da vacina em causa é insuficiente para causar infecção na maioria das pessoas (é necessária a passagem do vírus para o sangue). ⁽¹⁵⁾

e) Teoria da conspiração: é uma teoria de especulação que defende que o Vírus da Imunodeficiência Humana foi sintetizado pelo Homem de modo a servir de arma biológica para terminar com os indivíduos homossexuais e/ou de raça negra. Os defensores desta teoria referem que este programa de “guerra biológica” poderá ter sido apoiado pela CIA, sendo que a escala global foi atingida pela inoculação de vacinas da varíola infectadas em toda a população ou pela administração de vacinas para a Hepatite B contaminadas nos homossexuais. Esta teoria é baseada em especulações e suposições e ignora a relação existente entre o VIS e o VIH. ⁽¹⁵⁾

Para refutar ainda mais estas duas últimas teorias pode-se referir que existem relatos de VIH em humanos antes do período para os ensaios com as vacinas em causa. ⁽¹⁵⁾

f) Descoberta e modo de transmissão do VIH-2 ao Homem: julga-se que o modo de transmissão do VIH-2 ao Homem tenha sido semelhante ao do VIH-1, isto é, através da caça e consumo de animais infectados pelo VIS. Neste caso, em vez de serem os chimpanzés infectados a passar o vírus, serão os macacos do género *Macaca spp* e da espécie *Cercocebus atys*. ⁽¹⁵⁾

Certos estudos revelam que o VIH-2 teve a sua origem na Guiné-Bissau e que a sua propagação pela população foi aumentada devido à situação de guerra pela independência que existia neste país entre 1963 e 1974. Estes dados são apoiados pelo facto de os primeiros casos de infecção pelo VIH-2 na Europa terem ocorrido em militares portugueses que estiveram nessa guerra. ⁽¹⁵⁾

Na descoberta do VIH-2 a investigação científica portuguesa (principalmente coordenada pela Dra. Maria Odette Santos Ferreira) teve um enorme destaque, contando com o apoio de outros laboratórios internacionais nomeadamente com o grupo de Luc Montagnier do Instituto Pasteur de Paris. ⁽¹⁶⁾

No início dos anos 80, o Hospital Egas Moniz, de Lisboa, começou a estudar doentes originários da Guiné-Bissau com sintomatologia clínica e parâmetros biológicos semelhantes aos infectados com o VIH-1, mas com diferenças no plano epidemiológico. As amostras de soros destes doentes internados em Lisboa revelavam serologia negativa mas, através de um método de imunofluorescência indirecta, começou-se a constatar uma intensa e estranha fluorescência na pesquisa de anticorpos que apesar de não ser positiva não era totalmente negativa – designados por “positivos fracos interrogados” (+f ?). Desta forma, em 1985, a Dra. Maria Odette Santos Ferreira decidiu colocar em cultura uma amostra de +f ? e verificou um aumento progressivo na transcriptase reversa nessa cultura, o que explicava a existência de um vírus em replicação activa. Outros estudos posteriores vieram confirmar que o vírus isolado era distinto do VIH-1. Em Março de 1986, num Simpósio em Lisboa, Luc Montagnier revelou à comunidade científica internacional a existência de um segundo vírus responsável pela SIDA, destacando a investigação portuguesa nesse estudo. ⁽¹⁶⁾

4. Fisiopatologia

4.1. Evolução natural da doença

A evolução clínica da infecção pelo VIH é dividida em quatro fases principais. A primeira fase é designada Fase Aguda ou de Infecção Primária, a segunda fase denomina-se Fase Assintomática ou de Latência Clínica, seguindo-se a Fase Sintomática Precoce e, por fim, a Fase de SIDA ou Fase Sintomática. ⁽⁵⁾

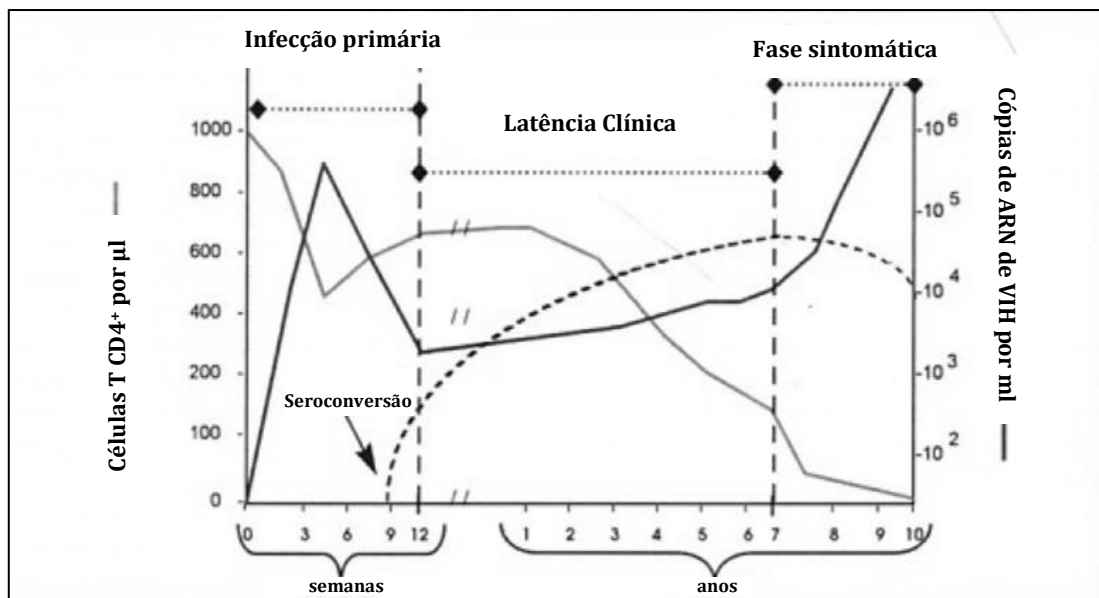


Figura 3 – Representação da evolução clínica e laboratorial da infecção por VIH em doentes sem terapêutica anti-retroviral (adaptado de ⁽⁵⁾).

1 – Fase aguda ou de Infecção Primária – manifesta-se com sintomas (febre, adenopatias, faringite, fadiga, mialgias, dores de cabeça e perda de peso) evidentes após 2 a 4 semanas desde a infecção. Caracteriza-se por uma elevada virémia, antigenémia (p24 – proteína estrutural da cápside) e altos níveis de ARN viral no sangue (10^5 - 10^8 cópias/ml). Estes níveis de ARN diminuem significativamente devido a uma resposta imunitária forte, resultando no desaparecimento da sintomatologia. ⁽⁵⁾

A seroconversão (detecção de anticorpos específicos para o VIH) ocorre nesta fase da doença e geralmente manifesta-se num intervalo médio de 9 semanas após a transmissão. Os primeiros anticorpos que surgem são específicos contra a proteína p24 da cápside do VIH e permitem uma diminuição da virémia e dos sintomas associados à infecção primária. Os níveis de anticorpos específicos para o VIH mantêm-se elevados ao longo da infecção, porém não possuem eficácia neutralizante. ⁽⁵⁾

2 – Fase de Latência Clínica ou Assintomática – não há evidência de sintomas clínicos, com exceção para adenopatias uma vez que a forte resposta imunitária contra

o VIH que se verifica não é capaz de eliminar a totalidade das partículas virais, permanecendo grandes quantidades nos folículos das células dendríticas dos gânglios linfáticos. Como o tecido linfático é o reservatório do VIH, a virémia é reduzida e os níveis de ARN viral no plasma são estáveis (entre as 5×10^3 e as 5×10^4 cópias/ml). Com o decorrer da infecção (pode demorar anos) os nódulos linfáticos perdem a sua estrutura pelo que serão libertados cada vez mais vírus para a corrente sanguínea. ⁽⁵⁾

3 – Fase Sintomática Precoce - quando a concentração de células $CD4^+$ é inferior a 500/ μ l (no início da infecção esta contagem é de 1000/ μ l) os valores de ARN no sangue sobem e surgem os primeiros sinais de doença. ⁽⁵⁾

À medida que vai ocorrendo a deterioração imunológica, os sintomas vão-se agravando e surgem infecções oportunistas, sendo as principais complicações observadas a candidíase oral, leucoplasia pilosa oral, neuropatias periféricas, zona e displasia cervical. ⁽⁵⁾

4 – Fase Sintomática ou SIDA – entre o estado inicial da infecção pelo VIH (assintomático) e o estado terminal (SIDA) existem vários aspectos de classificação, de acordo com dados laboratoriais e clínicos. O indivíduo tem SIDA se a contagem de células $CD4^+$ for inferior a 200/ μ l (ou uma percentagem de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 14%) e/ou quando começam a surgir infecções oportunistas. ⁽⁵⁾

Desde a fase aguda até à fase sintomática (SIDA) podem decorrer cerca de 10 anos, sendo este período dependente de factores como a via de transmissão, a carga viral da infecção primária, a data de início de tratamento anti-VIH e a idade do doente. Cerca de 10% dos indivíduos portadores de VIH progridem para SIDA nos primeiros 2 a 3 anos de infecção (progressão rápida), 80% apenas desenvolvem SIDA após 7 a 10 anos de infecção (progressão típica) e 5 a 10% dos infectados não demonstram sintomas após esse mesmo período (não ocorreu progressão). ⁽⁵⁾

Importa referir que o VIH-2, relativamente ao VIH-1, apresenta períodos assintomáticos mais longos, uma progressão mais lenta e taxas de transmissão mais baixas. ⁽⁹⁾

4.2. Patogénese imunológica

O VIH tem afinidade para células do organismo que expressem à superfície o receptor $CD4$ como, por exemplo, nos monócitos e macrófagos, células de Langerhans da pele, células dendríticas de todos os tecidos e nos linfócitos T *Helper*. Os macrófagos são células fagocitárias capazes de reconhecer e destruir a maior parte dos

microrganismos invasores, já os linfócitos T CD4⁺ são os principais modeladores da resposta imunitária celular, activam os fagócitos e controlam o crescimento, maturação e comportamento de outros linfócitos e de outras células imunitárias. Por exemplo, da activação dos linfócitos T CD4⁺ resulta a activação de alguns genes que levam à auto-activação da proliferação de linfócitos T e também de linfócitos B. ⁽⁵⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁷⁾

O agente etiológico da SIDA, ao replicar-se nestas células imunitárias, destrói-as ou altera o seu funcionamento, o que enfraquece progressivamente as respostas imunitárias específicas contra todo o tipo de microrganismos oportunistas. Sendo os linfócitos T *Helper* as principais células imunitárias afectadas, as infecções oportunistas que surgem são da responsabilidade, na maioria dos casos, de microrganismos intracelulares. Existe ainda a destruição das referidas células através da acção dos linfócitos T CD8⁺ (linfócitos citotóxicos) sobre o vírus. ⁽⁵⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁷⁾

A patogénese imunológica pela infecção pelo VIH é também resultado do facto de os linfócitos B serem de tal modo estimulados que se produzem quantidades muito elevadas de imunoglobulinas, a maioria ineficazes, tornando-se impossível ao organismo responder imunologicamente (por via humoral) a alguns microrganismos. ⁽¹⁰⁾

4.3. Infecções oportunistas

As infecções oportunistas são assim definidas porque em indivíduos saudáveis não causam doença, mas “aproveitam-se” da debilidade do sistema imunitário do indivíduo infectado pelo VIH e provocam doença, desenvolvendo-se SIDA.

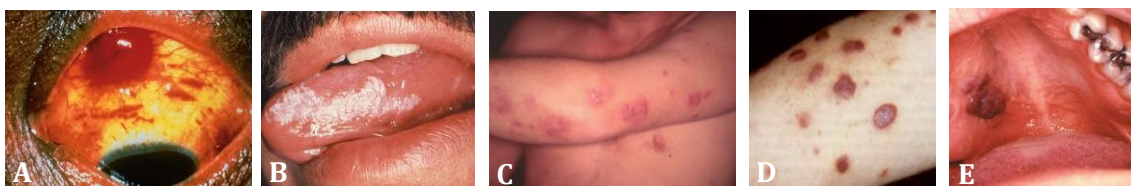


Figura 4 – Infecções oportunistas: (A) – Retinite por CMV; (B) – Leucoplasia oral; (C) – Manchas cutâneas causadas por Criptococose; (D e E) – Lesões do Sarcoma de Kaposi (adaptado de ⁽¹³⁾).

Consideram-se condições indicadores de SIDA muitas infecções, tais como: Citomegalovírus disseminado (pode causar retinite por CMV); Leucoplasia oral (replicação do vírus Epstein-Barr); Candidíase oral, esofágica, dos brônquios, traqueia ou pulmão; Criptococose extrapulmonar (responsável por manchas cutâneas ou até mesmo pela meningite); Sarcoma de Kaposi (tumor que atinge as paredes dos vasos linfáticos e causa lesões essencialmente cutâneas, na boca, nariz e garganta; causado por um vírus da família Herpesvírus); Zona; reactivação de *Herpes simplex*; Toxoplasmose;

Mycobacterium avium disseminado ou Tuberculose (pulmonar ou extrapulmonar); ou Pneumonias recorrentes ou Pneumonia por *P. jiroveci* também denominada Pneumocistose.⁽¹³⁾⁽¹⁸⁾

4.4. Outros problemas

Além das manchas cutâneas causadas pela Criptococose extrapulmonar e pelo Sarcoma de Kaposi, surgem frequentemente dermatite seborreica com erupção escamosa e vermelha afectando a cara, couro cabeludo e às vezes o corpo inteiro, foliculites e *Tinea cruris* e *T. pedis*. Podem também surgir verrugas genitais e perianais difíceis de tratar e recorrentes e, frequentemente, disfasia cervical em mulheres infectadas pelo VIH. A nível bucal, além da candidíase, surgem com alguma frequência abscessos e cáries dentárias, gengivites e úlceras.⁽¹⁷⁾

Praticamente todos os indivíduos com SIDA têm anemia (devida a dieta inadequada, debilidade geral, má absorção, perdas gastrointestinais - por exemplo devido ao Sarcoma de Kaposi digestivo - ou a fármacos anti-retrovirais), cerca de 12% revelam leucopenia, em 20% existe neutropenia e a linfopenia é uma anomalia recorrente em 75% dos casos de SIDA. A trombocitopenia é também uma anomalia hematológica que pode surgir nos infectados pelo VIH, contudo, as hemorragias que ocorrem não têm grande importância clínica em termos de gravidade.⁽¹⁰⁾⁽¹⁷⁾

Podem surgir casos de neuropatia periférica (em 20-40% dos doentes com SIDA) que podem causar limitações ao doente, linfomas (Hodgkin e não-Hodgkin) e carcinoma cervical, havendo ainda uma relação com o aparecimento precoce de cancro do pulmão nos indivíduos infectados pelo vírus da SIDA.⁽¹⁰⁾⁽¹⁷⁾

5. Transmissão

O VIH pode ser isolado de inúmeros fluidos orgânicos (sémen, secreções cervicais, sangue, fluido cerebrospinal, lágrimas, saliva, urina e leite materno), contudo nem todos transmitem a infecção, já que a concentração de vírus presente varia consideravelmente e, além disso, a transmissão pode depender de infecções secundárias no tracto genital, da eficácia das barreiras epiteliais, da presença ou ausência de células com os receptores para o VIH e também da competência do sistema imunitária da pessoa exposta. Não se propaga pelo contacto casual ou social (aperto de mão, abraço, suor, lágrimas, partilha de toalhas, copos ou outros utensílios de comida, piscinas), nem pela picada de insectos, parasitas (piolhos) ou pelo ar respirado. ⁽¹⁷⁾

São três as principais vias de transmissão do vírus em estudo, sendo elas as relações sexuais, a inoculação de sangue ou produtos seus derivados contaminados e a transmissão vertical da mãe infectada para o filho. ⁽⁵⁾

5.1. Transmissão sexual

As secreções sexuais de uma pessoa infectada podem transmitir o VIH sempre que exista uma relação sexual sem preservativo. O risco associado ao sexo oral aumenta quando existem outras infecções, tais como úlceras bocais, gengivas inflamadas, garganta irritada ou sangramento gengival. ⁽¹⁾

5.2. Transmissão pelo sangue ou seus derivados

Estão incluídas a transfusão sanguínea ou de constituintes sanguíneos, a doação de órgãos ou de sémen. A partilha e reutilização de agulhas de drogas injectáveis ou por procedimento terapêutico também pode ser responsável pela infecção pelo VIH pois pode ocorrer contacto com sangue infectado. ⁽¹⁷⁾

No final da década de 60, compreendeu-se a importância da utilização do factor VIII da coagulação nos doentes hemofílicos e para tal é necessário agrupar sangue de diversos indivíduos, o que colocou inúmeros hemofílicos em risco de infecção pelo VIH e muitos foram, posteriormente, confirmados seropositivos. ⁽¹⁵⁾

5.3. Transmissão vertical

Inclui a transmissão da mãe para filho *in utero*, à nascença ou pelo leite materno. O risco de transmissão vertical situa-se entre os 15 e os 40%, sendo a maior taxa associada à amamentação. ⁽¹⁾⁽⁹⁾

6. Prevenção

O processo de prevenção da transmissão do VIH e o objectivo das 0 infecções irá requerer um duro e longo trabalho, uma vez que é necessário ultrapassar uma série de barreiras, como sejam a pobreza extrema, a falta de escolaridade, a desigualdade de género e na saúde e na escolaridade, a discriminação e distribuição desigual dos recursos. ⁽⁷⁾

Actualmente é importante e obrigatório efectuar-se uma selecção dos potenciais dadores de sangue e dos constituintes sanguíneos, órgãos e sémen em relação à infecção pelo VIH. Tal pode ser efectuado através dos inúmeros testes de diagnóstico e no caso das preparações sanguíneas para os hemofílicos podem também estar incluídas técnicas de tratamento com solventes lipídicos e detergentes que destroem as partículas virais. ⁽⁹⁾

Quando a mãe é seropositiva e as terapêuticas anti-retrovirais são administradas correctamente e continuamente, durante e após a gravidez, existe uma redução do risco de transmissão do VIH ao bebé. ⁽⁷⁾

Outras medidas de prevenção incluem o tratamento de outras doenças sexualmente transmissíveis e a circuncisão masculina (aparentemente devido ao elevado número de células Langerhans - células com capacidade imunitária na região do epitélio - no prepúcio). ⁽¹⁹⁾

Em Portugal têm sido muitos os esforços de combate à SIDA. Os doentes têm acesso gratuito aos medicamentos anti-retrovirais (desde 1987) e a despesa nacional a este nível aumentou de cerca de 74,4 milhões de euros em 2001 para os 142,4 milhões de euros em 2007 o que revela um aumento do número de indivíduos em tratamento e uma melhoria na acessibilidade ao tratamento. Entre os anos de 2006 e 2007, mais de 85% das grávidas seropositivas efectuavam terapêutica anti-retroviral e mais de 96% fizeram pelo menos um teste de infecção de VIH durante a gravidez. ⁽²⁰⁾

O Ministério da Saúde desenvolveu um programa de distribuição de seringas (em 2007 foram distribuídas mais de 2,6 milhões de seringas) de modo a diminuir a partilha de instrumentos para o uso de drogas injectáveis. A adopção nas camadas jovens de práticas sexuais seguras e o melhor conhecimento pelo risco de transmissão do VIH e dos problemas adjacentes a esta infecção possibilita a redução da incidência desta patologia. A distribuição de preservativos entre 2006 e 2007 aumentou em quase 100%. ⁽²⁰⁾

7. Métodos de Diagnóstico e Monitorização

Existem inúmeros testes laboratoriais que são essenciais não só para confirmar e despistar a infecção por VIH (diagnóstico, vigilância em grupos de risco e triagem de doações de sangue), como também para estadiar a doença, identificar infecções oportunistas, estabelecer o tratamento ou profilaxia das mesmas e também para determinar o estado geral de saúde do indivíduo. ^{(10) (21)}

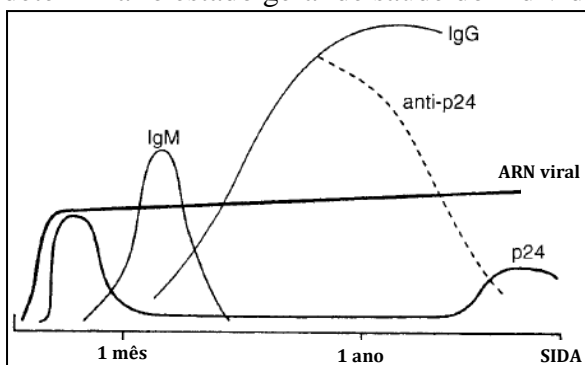


Figura 5 – Evolução dos marcadores serológicos na infecção pelo VIH (adaptado de ⁽¹⁷⁾).

A confirmação da infecção pode ocorrer pela detecção de anticorpos anti-VIH, de antígenos como o p24 e de ADN e ARN viral. Ao longo da infecção estes marcadores serológicos apresentam diferentes níveis

plasmáticos, de acordo com a figura ao lado. ⁽¹⁷⁾

A microscopia electrónica não é usada como rotina nos testes de diagnóstico da infecção por VIH, sendo apenas utilizada para investigar a patogénese do VIH. ⁽¹³⁾

7.1. Testes serológicos

São utilizados para o diagnóstico da infecção pelo VIH através da detecção de anticorpos para o VIH e, em geral, utilizam o sangue como amostra, existindo a possibilidade de recorrer a saliva e a urina. ⁽¹⁷⁾

A resposta com a IgM precede ligeiramente a resposta com a IgG no início da infecção sendo, por isso, sinónimo de uma infecção recente. A resposta IgA anti-VIH é característica da infecção na infância. ⁽¹⁷⁾

- Testes imunoenzimáticos: ELISA (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*) é o método serológico mais utilizado no diagnóstico da infecção por VIH. A amostra de sangue é colocada num capilar ou numa outra fase sólida receptora e os anticorpos anti-VIH presentes na amostra ligar-se-ão ao antígeno existente na superfície sólida. Após lavagem para remoção do excesso (amostra que não foi capaz de se ligar à superfície sólida), adiciona-se um reagente indicador do anticorpo que se liga ao complexo Ac-Ag. Proceda-se novamente à lavagem da superfície sólida e se ocorrer emissão de um sinal (por exemplo cor ou fluorescência) aquando da adição de um

substrato próprio significa que a amostra estava infectada. São necessários controlos positivos e negativos. ^{(13) (21)}

A explicação mais comum para os falsos negativos reside no facto de existirem testes que são realizados no intervalo que decorre desde a transmissão até à seroconversão (de um modo geral, uma pessoa infectada começa a produzir anticorpos 6 a 12 semanas após a infecção), no entanto podem ser associadas outras causas como é o caso da infecção por estirpes de VIH antigenicamente distintas, tais como o subtipo O do VIH-1 ou o VIH-2 (nos países em que a incidência do VIH-2 é significativa, como é o caso de Portugal, os testes ELISA utilizados permitem a detecção dos dois tipos de VIH). ^{(10) (13) (21)}

- Testes rápidos: fornecem os resultados no mesmo dia da colheita da amostra sangue ou fluido oral, e não requerem a utilização de reagentes ou equipamentos adicionais ao kit do teste (alguns kits precisam de refrigeração pois apresentam reagentes sensíveis ao calor). São úteis para laboratórios que realizam menos de 40 testes ao VIH por dia e também para os países com infra-estruturas laboratoriais muito limitadas. Baseiam-se num dos seguintes princípios imunológicos, sendo eles a aglutinação, interacção Ag-Ac (com aplicação de ensaios imunoenzimáticos), imunofiltração e imunocromatografia. Em geral detectam anticorpos tanto para o VIH-1 como para o VIH-2 já que contêm antígenos dos dois tipos de VIH. ⁽²¹⁾

- Western blot: permite a detecção de anticorpos específicos contra cada uma das proteínas do VIH e é considerado um processo em múltiplas camadas semelhante ao ELISA. ⁽¹⁴⁾

Os antígenos do VIH são organizados, desde o mais elevado peso molecular para o mais baixo, numa tira de nitrocelulose (obtida por electroforese) e ao incubar a amostra com a tira, os anticorpos VIH existentes na amostra ligam-se a esses antígenos. Posteriormente, a adição de uma enzima leva à formação de um complexo anticorpo-enzima e, finalmente, é adicionado um reagente que muda de cor quando entra em contacto com o complexo de antígeno-anticorpo-enzima. ⁽¹⁴⁾

Este método possibilita também o estudo mais pormenorizado da resposta serológica pois permite caracterizar a classe de imunoglobulina específica para o VIH presente no sangue ou noutro fluido orgânico. ⁽¹⁷⁾

Tendo em conta a evolução tecnológica de outros testes serológicos e virológicos, deixou de ser tão importante como teste de confirmação do VIH. ⁽¹⁴⁾

7.2. Testes virológicos

Há situações em que a presença de anticorpos anti-VIH não é sinónimo de infecção pelo VIH, como é o caso dos filhos recém-nascidos de uma mãe seropositiva. Os anticorpos para o VIH maternos são transferidos para o bebé passivamente durante a gravidez e só depois é que os seus níveis diminuem. Nestes casos, recorre-se aos testes de diagnóstico directos ou virológicos, como é o caso do isolamento do vírus, a pesquisa do antígeno p24 no sangue, a detecção de ADN proviral ou a pesquisa de ARN no plasma.^{(5) (14)}

- Testes para o antígeno p24: a proteína viral p24, a qual faz parte do núcleo do VIH, está presente no soro na forma livre ou ligada ao anticorpo anti-p24. Apenas é detectável na forma livre, ou seja, tipicamente no início da infecção quando está em excesso relativamente ao anticorpo. Deste modo, este tipo de testes é especialmente importante no diagnóstico de infecções precoces ou de diagnóstico em recém-nascidos.⁽¹⁴⁾

O método ELISA pode ser utilizado para tal, mas nesse caso a fase sólida receptora contém os anticorpos anti-VIH e os antígenos que poderão surgir na amostra de sangue ligar-se-ão assim à superfície sólida.⁽¹³⁾

- Testes moleculares para detecção de ARN e ADN viral: estes testes são complexos e exigentes tecnicamente, pois incluem técnica de extracção, amplificação e detecção do ácido nucleico. Deste modo, não são indicados para o diagnóstico de uma nova infecção, mas sim para direccionar a terapêutica anti-retroviral uma vez que são capazes de identificar no genoma do VIH mutações associadas a resistências.^{(13) (14)}

O método de PCR (Reacção em Cadeia da Polimerase) é um dos ensaios que pode ser utilizado para a detecção dos ácidos nucleicos virais. A sua utilidade como meio de diagnóstico apenas tem importância na infância. O PCR permite amplificar exponencialmente sequências de ADN através da repetição de ciclos de temperatura no caso da detecção de ARN (o método mais comum na infecção pelo VIH) este deve ser primeiramente convertido em ADN pela enzima transcriptase reversa antes da realização propriamente dita do PCR, pelo que o método, nesta situação toma a designação de RT-PCR em tempo real.^{(17) (14)}

7.3. Contagem dos linfócitos T CD4⁺

É essencial para estabelecer o estadió de desenvolvimento da doença, para decidir sobre qual a terapêutica anti-retroviral a adoptar e para determinar a profilaxia

das infecções oportunistas. Uma diminuição progressiva no número de linfócitos T CD4⁺ indica a progressão da doença e, conseqüentemente, uma diminuição da esperança de vida mesmo na ausência de sintomas. Contudo, a contagem de células nunca deve ser utilizada como substituto dos testes de VIH, já que existem outras condições em que os níveis de CD4⁺ estão reduzidos, como é o caso da tuberculose e infecções virais agudas. ⁽¹⁰⁾

7.4. Contra-prova

Se um resultado for positivo, a OMS recomenda a realização de outro(s) teste(s) confirmatório(s). Os testes devem incluir diferentes antígenos e devem ser altamente sensíveis ($\geq 99\%$) e altamente específicos ($\geq 99\%$). O primeiro teste idealmente deve ser mais sensível de modo a detectar todos os resultados positivos possíveis e, conseqüentemente, como podem surgir alguns resultados falsos-positivos, o segundo teste deverá apresentar uma maior especificidade para garantir a negatividade de todos os testes que são realmente negativos. ⁽²¹⁾

Pode ser necessário recorrer a um terceiro teste em determinadas situações. Nas regiões em que a prevalência é elevada se o segundo teste é negativo, a mesma amostra deve ser avaliada por um método diferente dos dois anteriores). Nas populações onde a prevalência da infecção é baixa, quando o primeiro e o segundo teste fornecem resultados positivos, deve ser efectuado um terceiro teste. ⁽¹⁴⁾

8. Terapêutica Anti-retroviral

8.1. Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa (INTR)

São substratos da enzima transcriptase reversa e, uma vez que não apresentam o radical hidroxilo na posição 3' do núcleo de ribose, ao serem incorporadas pela transcriptase reversa na cadeia de ADN proviral que se está a sintetizar, interrompem a polimerização (não é possível ocorrer a ligação com o nucleótido seguinte). Para serem activos têm de ser fosforilados por enzimas existentes no citoplasma das células do hospedeiro e impedem a infecção aguda de células susceptíveis mas exercem pouco efeito nas células já infectadas pelo VIH-1 ou VIH-2 (pois nestas já ocorreu conversão de ARN viral a ADN). A zidovudina, por exemplo, é um análogo sintético da timina pelo que a sua forma activa vai competir com o trifosfato de timidina. ⁽⁶⁾

Relativamente à toxicidade dos INTR realça-se a acidose láctica devida à toxicidade mitocondrial que apesar de rara pode ser fatal, mas desaparece após a interrupção do fármaco. Caracteriza-se por fraqueza e outros problemas musculares, distúrbios alimentares (anorexia, emagrecimento) e gastrointestinais, mal-estar geral, lipodistrofia, dores abdominais, hepatomegália, alterações das funções hepática (possível exacerbação da hepatite, pelo que a utilização em doentes co-infectados com hepatite B ou C deve ser bem monitorizada) e renal e aumento da creatinofosfoquinase, da amilase, da lipase e da desidrogenase láctica (com consequente aumento dos lactatos). ⁽¹⁰⁾

Apresentam propriedades farmacocinéticas muito variadas e são pouco ou nada metabolizados pelo sistema dos citocromos P450, pelo que apresentam pouca tendência a interações medicamentosas. O tempo de meia-vida plasmático para os pró-fármacos é muito mais curto do que para os fármacos activos. ⁽⁶⁾

8.1.1. Zidovudina (AZT) – é rapidamente absorvida, os níveis séricos máximos são atingidos 1 hora após a administração e sofre metabolização hepática, por glucuronidação, de primeira passagem, originando o 5-glucuronil-zidovudina. ⁽⁶⁾

Não deve ser prescrita a indivíduos com anemia ou neutropenia pois estas são as consequências mais evidentes da toxicidade medular relacionada com a AZT. Está recomendado para a prevenção da transmissão mãe-filho pois atravessa a placenta, na situação de alterações do SNC relacionados com a infecção pelo VIH pois tem uma boa

penetração na barreira hematoencefálica, na profilaxia pós-exposição acidental e no caso de trombocitopenia. ⁽²²⁾

8.1.2. Didanosina ou Didesoxinosina (ddI) – é um análogo sintético da desoxiadenosina, instável em meio ácido, pelo que é facilmente degradada no pH gástrico e, por isso, algumas preparações orais apresentam tampões para diminuir essa degradação e a dose oral deve ser administrada pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições. ⁽⁶⁾

É em geral bem tolerado, contudo não deve fazer parte da terapêutica de indivíduos com litíase vesicular e/ou pancreatite. Também pode surgir diarreia (em 16% dos doentes, devido ao tampão utilizado para melhorar a estabilidade do fármaco) e parestesias nos membros inferiores (contra-indicado em indivíduos com neuropatia periférica sensorial ou com antecedentes de alcoolismo, pois o consumo de álcool aumenta do risco de neuropatia periférica). O fármaco activo pode ser convertido em hipoxantina que é transformado em ácido úrico, ocorrendo hiperuricémia que propicia crises de gota. ^{(6) (22)}

8.1.3. Estavudina (d4T) – é um análogo da timidina com uma biodisponibilidade oral elevada e independente da presença de alimentos, capaz de atingir o máximo de concentração plasmática dentro de 1 hora. ⁽⁶⁾

Nunca deve ser administrada concomitantemente com a AZT pois a timidinocinase apresenta maior afinidade para a AZT do que para a d4T. É bem tolerada no entanto, tal como a ddI, pode causar neuropatia periférica (dependendo da dose). ⁽⁶⁾

8.1.4. Zalcitabina ou Didesoxicidina (ddC) – análogo da citosina, possui uma elevada biodisponibilidade oral e é eliminada na urina, principalmente, na forma não alterada já que apresenta uma metabolização baixa (20%). ^{(6) (22)}

Toxicologicamente é semelhante à ddI revelando neuropatia periférica e pancreatite, podendo ainda surgir estomatite e exantema (comum) que raramente obriga a interrupção da terapêutica. Foi retirada do mercado. ^{(6) (22)}

8.1.5. Lamivudina (3TC) – também é análogo sintético da citosina, revela uma boa disponibilidade oral, atinge o pico máximo de concentração após 1 hora, é excretada principalmente via urinária e tendo em conta o longo tempo de meia-vida da forma activa, pode ser administrada numa dose única. ⁽⁶⁾

Apresenta uma boa tolerância e deve ser incluído nos casos de co-infecção do VIH com o Vírus da Hepatite B (VHB), pois também é eficaz no tratamento desta última infecção. ⁽²²⁾

8.1.6. Abacavir (ABC) – análogo da guanosina cuja forma activa é um potente inibidor da transcriptase reversa do VIH-1, parecendo ser mais eficaz do que os outros fármacos desta classe. É parcialmente metabolizado pelo álcool desidrogenase (ADH) e por glucuronidação em metabolitos inactivos. ^{(6) (22)}

As reacções adversas mais comuns incluem sintomas gastrointestinais e, menos frequentemente, queixas neurológicas (cefaleias, tonturas e insónias). Pode desencadear reacções de hipersensibilidade – síndrome febril e tosse seca que simulam um estado gripal juntamente com erupção cutânea, náuseas, vómitos ou queixas respiratórias - pelo que, aquando desta reacção adversa, o ABC deve ser suspenso dado o risco de reacção fatal. ⁽⁶⁾

8.1.7. Emtricitabina (FTC) – tem uma rápida absorção gastrointestinal, é pouco metabolizada e a sua excreção é maioritariamente via urinária. ⁽²³⁾

Além das reacções adversas gerais dos INTR, a hiperpigmentação da pele é muito comum em crianças e comum nos adultos. Está ainda relacionada com hiperbilirubinémia e com algumas situações de anemia e neutropenia. Anomalias metabólicas como hipertrigliceridémia, hipercolesterolémia e hiperglicémia (e resistência à insulina) também têm sido associadas. ⁽²³⁾

8.1.8. Adefovir – é eficaz contra o VHB e, em altas doses, tem alguma eficácia anti-VIH. Apresenta uma biodisponibilidade oral intermédia, tendo uma absorção lenta mas sem interferência dos alimentos e é excretado por via renal. ⁽²³⁾

A nível toxicológico apresenta as reacções adversas gerais dos INTR, destacando-se os problemas gastrointestinais, a nefrotoxicidade (aumentada aquando das altas doses necessárias para a actividade anti-VIH, pelo que a utilização do adefovir para esta infecção é limitada) e acidose láctica. Estudos clínicos revelam uma possível exacerbação da hepatite após a suspensão do tratamento com adefovir. ⁽²³⁾

8.2. Inibidores Não Nucleósidos da Transcriptase Reversa (INNTR)

Bloqueiam a actividade da transcriptase reversa através da ligação a uma região adjacente ao sítio activo da enzima em causa, o que causa alterações na conformação

enzimática com consequente perda de função. Não precisam de ser activados por fosforilação e, embora o VIH-1 e o VIH-2 apresentem uma homologia em cerca de 50% dos aminoácidos, toda a classe de INNTR é ineficaz contra o VIH-2. ⁽⁶⁾

Sofrem metabolização essencialmente hepática e podem induzir problemas cutâneos graves e hepáticos, pelo que é importante a monitorização dos parâmetros hepáticos. ⁽¹⁰⁾⁽⁶⁾

8.2.1. Nevirapina (NVP) – atravessa facilmente a placenta e também pode ser encontrada no leite materno, sendo útil para evitar a transmissão vertical. O seu metabolismo é efectuado pelas enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2B6, formando-se vários metabolitos, sendo a glucuronidação dos metabolitos e a excreção urinária as principais vias de eliminação deste fármaco. Um ponto importante na farmacocinética da nevirapina é o facto de induzir a síntese da enzima que a metaboliza (CYP3A4), o que diminui o tempo de meia-vida plasmático de 45 horas após a primeira dose para 25 horas depois de duas semanas de terapêutica. ⁽⁶⁾

A toxicidade relacionada com este fármaco pode ser de tal modo elevada que os sintomas adversos como o rash cutâneo (ocorre em cerca de 16% dos doentes a fazer nevirapina) não se reduzem com a utilização de corticosteróides e por vezes até pode ocorrer exacerbação do sintoma. 0,3% dos casos desenvolvem Síndrome de Stevens-Johnson e a hepatite induzida pelo fármaco aproxima-se dos 1%. De modo a precaver para o caso de o doente desenvolver reacções adversas, o início da terapêutica com nevirapina inclui um período inicial de 14 dias, ao fim do qual a dose é aumentada se não forem evidentes reacções adversas. ⁽⁶⁾

8.2.2. Delavirdina (DLV) – é bem absorvida, especialmente a pH inferior a 2, e a sua principal via metabólica é da responsabilidade do CYP3A4 (e também do CYP2D6). Tal como a nevirapina, o efeito adverso mais comum é o rash cutâneo (18% dos doentes), bem como alterações na função hepática, sendo raras a Síndrome de Steves-Johnson e neutropenia. ⁽⁶⁾⁽²²⁾

Actualmente é raramente utilizada e é contra-indicada no caso de gravidez (ou de futura gravidez) uma vez que parece ter efeitos teratogénicos, causando várias alterações morfológicas. ⁽²²⁾

8.2.3. Efavirenz (EFV) – é bem absorvido no tracto gastrointestinal e a sua biodisponibilidade aumenta com a inclusão de uma refeição rica em gorduras. O facto

de apresentar um tempo de meia-vida elevado (40 a 50 horas), possibilita a administração de uma única dose por dia (foi o primeiro anti-retroviral aprovado pela FDA para administração em dose única diária). É metabolizado particularmente pelas enzimas CYP3A4 e CYP2B6, sendo os metabolitos excretados essencialmente pela urina. ⁽⁶⁾

Revela igualmente rash cutâneo como o principal efeito secundário (27% dos doentes que tomam EFV) mas apresenta, aparentemente, menos hepatotoxicidade que os dois fármacos anteriores a qual fica exacerbada aquando da co-infecção por VHB e VHC (Vírus da Hepatite C), pelo que não deve ser administrado nos indivíduos com essas infecções ou com problemas hepáticos. Tem efeitos teratogénicos, pode ser responsável por um aumento de 10-20% do colesterol total e está relacionado com alterações do comportamento (insónias, irritabilidade, tentativa de suicídio, alucinações, depressão e alterações de humor) nas primeiras tomas podendo durar várias horas. ^{(10) (6)}
⁽²²⁾

8.2.4. Etravirina – revela uma absorção sistémica reduzida nas condições de jejum, é metabolizada pelas enzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 sendo os seus metabolitos 90% menos activos que a molécula original e é excretada essencialmente pelas fezes (93,7%). É indicada no caso de infecções pelo VIH-1 em condições de terapêutica combinada. ⁽²⁴⁾

Como reacções adversas mais comuns salientam-se o rash cutâneo, neuropatia periférica, aumento do colesterol total, da glucose (15%), dos triglicéridos e das enzimas ALT (Alanina Aminotransferase), AST (Aspartato Aminotransferase) e creatinina. Menos comuns são os problemas relacionados com alterações do sono e emocionais, vertigens e visão turva, problemas gastrointestinais, anemia e hepatotoxicidade. ⁽²⁴⁾

8.3. Inibidores da Protease (IP)

A protease do VIH é estruturalmente diferente da aspartil protease humana, o que permite uma afinidade dos IP para a protease viral 1000 vezes superior à afinidade para a protease humana. A protease viral é essencial para o VIH já que cliva a poliproteína Gag-Pol em enzimas como a transcriptase reversa, protease, integrase e em proteínas estruturais. Os IP apresentam ligações peptídicas na sua estrutura e têm a sua actividade anti-retroviral sustentada pela ligação ao sítio activo da protease do VIH o

que vai impedir a clivagem da poliproteína e, conseqüentemente, inibe-se a maturação do vírus.⁽⁶⁾

Estão associados a alterações da distribuição do tecido adiposo com lipodistrofia (atrofia facial e das massas musculares dos membros, distensão abdominal, nuca de búfalo e outras massas adiposas localizadas), náuseas, vômitos, diarreia, parestesias e a alterações do metabolismo glicídico (diabetes grave) e lipídico (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) difíceis de controlar, potenciando doenças cardiovasculares, o que reduz a qualidade de vida dos doentes.⁽⁶⁾

A maior parte dos IP apresentam uma baixa biodisponibilidade sistêmica, sofrem metabolização essencialmente hepática e pelo CYP3A4, mas a metabolização por células do epitélio intestinal também contribui para a diminuição da biodisponibilidade destes fármacos.⁽⁶⁾

8.3.1. Saquinavir (SQV) – apresenta uma biodisponibilidade reduzida devido à absorção reduzida (aumentada se administrado duas horas após uma refeição rica em gordura) e ao elevado metabolismo de primeira passagem. Da sua metabolização formam-se metabolitos inactivos, que juntamente com o fármaco original são eliminados via biliar e pelas fezes.^{(6) (22)}

8.3.2. Indinavir (IDV) – é 10 vezes mais activo contra a protease do VIH-1 do que contra a mesma enzima do VIH-2. Tem uma absorção rápida após administração oral (refeições ricas em proteínas e em gordura reduzem a absorção em 75%, pelo que é aconselhado a sua administração em jejum ou com refeições de baixo teor em gordura). Contudo apresenta um tempo de meia-vida curto o que torna necessária a sua administração 3 vezes ao dia. Sofre extenso metabolismo hepático e os metabolitos todos eles inactivos são eliminados principalmente pelas fezes e alguma parte na urina. É capaz de induzir hiperbilirubinemia e cólicas renais, pelo que se recomendada a ingestão de grandes quantidades de líquidos (no mínimo 2 litros por dia).⁽⁶⁾

Também está associado a trombocitopenia, elevação dos níveis séricos das aminotransferases, náuseas e diarreia, irritabilidade e, em raros casos, anemia hemolítica.⁽²²⁾

8.3.3. Ritonavir (RTV) – apresenta uma maior actividade contra o VIH-1 do que contra o VIH-2. É utilizado, em algumas situações, em doses sub-terapêuticas não devido à sua capacidade anti-retroviral mas sim como potenciador da acção de outros IP

(bIP – *boosted Protease Inhibitor*), de modo a reduzir a dose e, por consequência, a toxicidade farmacológica. Juntamente com os metabolitos resultantes, é eliminado pelas fezes e minoritariamente pela urina. ⁽⁶⁾

Os efeitos adversos provocados pela administração do ritonavir dependem da dose e incluem essencialmente problemas gastrointestinais, sendo também comum a ocorrência de parestesias. ⁽⁶⁾

8.3.4. Nelfinavir (NFV) – é absorvido mais lentamente do que os outros IP e é o único que apresenta um metabolito activo sintetizado pelo CYP2C19 (hidroxi-t-butilamida) e de maior actividade anti-retroviral que o fármaco original. A eliminação do fármaco e dos seus metabolitos é efectuada, principalmente, pelas fezes. ⁽⁶⁾

Como este fármaco é capaz de induzir as isoformas do CYP que o metabolizam, as concentrações plasmáticas médias depois de uma semana de terapia correspondem a cerca de metade do registado no segundo dia de tratamento. ⁽⁶⁾

8.3.5. Amprenavir (AMPR) – possui uma absorção rápida por administração oral mas revela uma diminuição da concentração plasmática se administrado juntamente com alimentos. A excreção biliar é a principal via de eliminação e as reacções adversas mais comuns com a administração de AMPR correspondem a problemas gastrointestinais, fadiga e cefaleias e parestesias. Há ainda relatos de rash cutâneo, alterações do humor e do sono, aumento das enzimas hepáticas e rabdomiólise. ⁽⁶⁾

8.3.6. Fosamprenavir (FPV) – é um pró-fármaco do amprenavir, sendo convertido neste último rapidamente por hidrólise no epitélio gastrointestinal (pelas fosfatases celulares). ⁽²³⁾

8.3.7. Lopinavir (LPV) – é estruturalmente semelhante ao ritonavir mas, aparentemente, 10 vezes mais potente contra o VIH-1 do que o ritonavir. Por via oral é rapidamente absorvido, mas atinge concentrações plasmáticas muito baixas (é extensamente metabolizado pelo CYP3A4), pelo que só é administrado concomitantemente com o ritonavir. Os seus metabolitos são eliminados, na sua maioria, pelas fezes e é bem tolerado. ⁽⁶⁾

8.3.8. Atazanavir (ATV) – é um IP activo apenas contra o VIH-1, com uma absorção gastrointestinal rápida, contudo é extensamente metabolizado por oxidação

pela enzima CYP3A4 sendo os seus metabolitos inactivos e a principal forma de eliminação do fármaco nas fezes. ⁽²³⁾

Além da toxicidade comum dos IP, o atazanavir pode causar sintomas neurológicos periféricos, eritema e Síndrome Stevens-Johnson, nefrolitíase e hiperbilirubinémia. ⁽²³⁾

8.3.9. Darunavir (DRV) – é um inibidor selectivo da protease do VIH-1, apresenta os efeitos adversos característicos da classe anti-retroviral a que pertence mas também podem surgir casos de eritema e de Síndrome Stevens-Johnson. ⁽²³⁾

É rapidamente absorvido após administração oral e a sua biodisponibilidade é melhorada aquando da administração concomitante de ritonavir ou de alimentos. A sua via metabólica principal é pelo CYP3A4 e apresenta, pelo menos, três metabolitos com alguma actividade anti-retroviral. Tem um tempo de meia-vida de eliminação de cerca de 15 horas. ⁽²³⁾

8.3.10. Tipranavir (TPV) – não apresenta ligações peptídicas, contudo só é activo contra o VIH-1. A sua absorção é limitada e a sua biodisponibilidade aumenta se for administrado juntamente com alimento ricos em gorduras. É metabolizado pelos citocromos P450, nomeadamente pelo CYP3A4, sendo maioritariamente eliminado pelas fezes na forma alterada. Deve ser utilizado apenas em co-administração com o ritonavir e em doentes que revelaram resistência aos outros inibidores da protease. ⁽²³⁾

Além dos efeitos adversos característicos dos inibidores da protease, o tipranavir pode causar hepatotoxicidade severa (hepatites ou disfunção hepática) ou mesmo hemorragias intracranianas que podem ser fatais. ⁽²³⁾

8.4. Inibidor Nucleótideo da Transcriptase Reversa (INtTR)

O tenofovir (TDF) é convertido no interior das células em difosfato o qual bloqueia a síntese do ADN proviral do VIH uma vez que inibe competitivamente a adição de nucleótidos celulares pela transcriptase reversa. Apenas é opção quando existe falha terapêutica de esquemas que incluíram INTR ou INNTR, não se sabendo ao certo quais as associações mais eficazes em que pode ser utilizado. ^{(10) (23)}

Apresenta actividade contra VIH-1 bem como contra o VHB, a absorção é rápida, porém a sua biodisponibilidade é baixa (25%) em jejum e melhorada pelas refeições ricas em gordura e a sua eliminação ocorre principalmente pela urina. ⁽²³⁾

Aparenta ter poucas reacções adversas mas já estão descritos problemas gastrointestinais moderados, cefaleias, rash cutâneo, astenia e hipofosfatémia. Pode ainda estar relacionado com perda mineral óssea e com problemas renais. Mais raramente pode ocorrer pancreatite bem como problemas hepáticos e renais. Não é recomendado para crianças nem para adolescentes e, além disso, a sua utilização em grávidas ainda não está definida exactamente como segura. ^{(23) (25)}

8.5. Inibidores da fusão gp120/gp41-CD4

A enfuvirtida (ENF) é um péptido sintético que interfere com a entrada do VIH na célula hospedeira através da sua ligação à glicoproteína gp41 do envelope viral, impedindo-se a fusão do vírus com a célula. Contrariamente à maior parte dos anti-retrovirais (que podem ser administrados por via oral), a enfuvirtida tem de ser administrada por injeção subcutânea. É metabolizada por hidrólise mas não inibe os citocromos P450. ⁽²³⁾

Em 98% das administrações deste fármaco verificam-se reacções locais relacionadas com a administração subcutânea, podendo surgir dor, eritema, edema, prurido e nódulos, contudo não existe, em geral, necessidade de interromper o tratamento. Outros efeitos adversos muito comuns incluem os problemas gastrointestinais (diarreia, náuseas e perda de peso) e neuropatia periférica. Problemas neurológicos (depressão e insónias), musculares, pancreatite, sinusite e conjuntivite e anorexia, dor abdominal e obstipação também são comuns. Além disso, mais raramente e com menor gravidade podem surgir hiperglicémia, hipertrigliceridémia e eosinofilia. ⁽²³⁾

8.6. Inibidores da integrase

Nesta classe inclui-se o raltegravir (RAL), o qual inibe a integrase do VIH-1, ou seja, a enzima responsável pela inserção do ADN proviral no genoma celular. É utilizado com outros anti-retrovirais quando é evidente uma grande replicação viral e quando as estirpes de VIH-1 já estão resistentes a múltiplos fármacos. Sofre metabolização por glucuronidação pela UGT1A1 e tanto o fármaco original como o seu metabolito são eliminados pelas fezes e pela urina. ⁽²³⁾

Apesar de apresentar estudos muito limitados, o raltegravir parece ser bem tolerado, contudo poderá estar relacionado com cefaleias, dor abdominal, vómitos, astenia, fadiga e tonturas. Podem ainda surgir valores anormais de creatina fosfoquinase

e a miopatia e rabdomiólise têm sido evidentes embora sem uma relação ainda comprovada. ⁽²³⁾

8.7. Inibidores do receptor CCR5

O maraviroc (MVC) tem a capacidade de antagonizar o co-receptor CCR5 através da sua ligação a este, inibindo-se o processo de entrada viral na célula e assim evitando as estirpes de VIH-1 que utilizam este mesmo co-receptor (mais comuns no início da infecção). Contudo, este fármaco não é eficaz contra as estirpes que utilizam o CXCR4, pelo que o tropismo ao co-receptor deverá ser testado antes da utilização deste anti-retroviral. É metabolizado especialmente pelo CYP3A4 em metabolitos inactivos e é excretado a nível renal e, maioritariamente, pelas fezes. ⁽²³⁾

Até à data foi pouco estudado, mas revela ser relativamente bem tolerado, podendo causar tosse e infecções do tracto respiratório superior, tonturas, dor e distensão abdominal, obstipação, náuseas, diarreia e vómitos, cefaleias, febre, insónias ou sonolência e rash e prurido. Com menor frequência parecem ainda estar relacionados osteonecrose e eventos cardiovasculares, como enfarte do miocárdio, especialmente nos doentes com antecedentes cardiovasculares. Tem sido relatada também alguma hepatotoxicidade. ⁽²³⁾

8.8. Esquemas terapêuticos

De uma forma geral, as *guidelines* recomendam a utilização de terapêutica anti-retroviral, como primeira vez em infectados com o VIH e com uma contagem de CD4⁺ abaixo das 200 ou 350 células por microlitro ou que apresentem sintomas de doença. ⁽²³⁾

Nos indivíduos assintomáticos com valores de CD4⁺ entre os 350 e os 500, o tratamento anti-retroviral é recomendado na presença de co-infecções com VHB ou VHC, aquando de nefropatia ou outras deficiências orgânicas associadas ao VIH, para indivíduos com idades superiores a 50 anos ou na gravidez. Para níveis de CD4⁺ superiores a 500 células por microlitro, o tratamento pode ser considerado no caso de co-morbilidades. ⁽²⁶⁾

Actualmente considera-se que a terapêutica com anti-retrovirais deve basear-se na combinação de, pelo menos, três medicamentos sendo designada de Terapêutica Anti-retroviral Altamente Activa (HAART - *Highly Active Antiretroviral Therapy*). Inicialmente este termo referia-se à combinação de 1 IP com 2 INTR, porém hoje em dia são possíveis outras combinações. As terapias combinadas com quatro ou cinco

fármacos estão sob investigação, mostram eficácia mas parecem contribuir para um aumento da toxicidade e da ocorrência de interacções medicamentosas. ⁽²³⁾

Esta terapêutica combinada permite um aumento da eficácia da actividade anti-retroviral, retardar ou impedir a emergência de estirpes de VIH resistentes, reduzir a ocorrência de reacções de toxicidade (são utilizadas doses mais baixas relativamente à monoterapia) e diminuir a mortalidade e morbilidade. ⁽²³⁾

8.8.1. HAART de primeira linha - de acordo com as directrizes europeias, o regime de combinação de primeira linha deverá incluir 1 INNTR/bIP/raltegravir juntamente com 2 INTR (ABC e 3TC) ou com 1 INtTR e 1INTR (TDF e FTC), tal como se verifica no quadro seguinte. ⁽²⁶⁾

Quadro I – Regime inicial de combinação de anti-retrovirais para os novos doentes infectados. ⁽²⁶⁾

SELECT 1 DRUG IN COLUMN A AND 1 NRTI COMBINATION IN COLUMN B*	A	B	REMARKS
Recommended	NNRTI • EFV ¹ • NVP ² or ritonavir-boosted PI • ATV/r ³ • DRV/r ³ • LPV/r ⁴ • SQV/r • RAL ⁵	• TDF/FTC • ABC/3TC ⁶⁻⁷	- TDF/FTC co-formulated - ABC/3TC co-formulated - EFV/TDF/FTC co-formulated - ATV/r: 300/100 mg qd - DRV/r: 800/100 mg qd - LPV/r: 400/100 mg bid or 800/200 mg qd - SQV/r: start with 500/100 mg then increase to 1,000/100 mg bid after one week - RAL: 400 mg bid
Alternative	SQV/r FPV/r	• ZDV/3TC ⁵ • ddI/3TC or FTC ⁸	1. SQV/r: start with 500/100 mg then change to 2,000/100 mg qd after one week 2. FPV/r: 700/100 mg bid or 1400/200 mg qd 3. ZDV/3TC co-formulated

O EFV não está recomendado nas mulheres grávidas nem em mulheres sem contracepção segura e eficaz. Relativamente à NVP, não deve ser usada em mulheres e em homens com valores de CD4 superiores a 250 e a 400 células por microlitro, respectivamente, excepto se os benefícios se verificarem superiores aos riscos. Estes dois fármacos são pertencentes à classe INNTR e, portanto, e não são eficazes contra o VIH-2 nem contra o VIH-1 grupo O. ⁽²⁶⁾

O raltegravir está indicado aquando da utilização combinada de TDF/FTC. A combinação do abacavir com a nevirapina está contra-indicada nos indivíduos em que o HLA B*5701 é positivo e mesmo nos casos em que o HLA B*5701 é negativo, o risco para reacções de hipersensibilidade deve ser ponderado. O ABC é ainda contra-indicado

para indivíduos que apresentam um risco cardiovascular elevado e/ou nos doentes com uma carga viral superior a 100 mil cópias de ARN por mililitro. ⁽²⁶⁾

8.8.2. HAART na co-infecção TB/VIH – a terapêutica anti-retroviral nos co-infectados com tuberculose (TB) e VIH deve ser iniciada o mais rapidamente aquando de valores de CD4 inferiores a 100 células por microlitro. Quando estes valores encontram-se entre os 100 e os 350, a HAART deve ser iniciada quando possível, sendo que por vezes é necessário completar 2 meses de tratamento tuberculostático, especialmente quando podem ocorrer problemas relacionados com a adesão à terapêutica, com a toxicidade farmacológica ou com interações medicamentosas. ⁽²⁶⁾

Um dos principais problemas associados à administração concomitante dos tuberculostáticos com os anti-retrovirais é a ocorrência da Síndrome da Reconstituição Imunológica. O doente seropositivo tem um sistema imunitário debilitado e, por isso, os sintomas da tuberculose e de outras infeções não se manifestam, mas ao iniciar o regime anti-retroviral o número de células CD4⁺ do organismo começa a subir e o doente começa a sentir os sintomas da tuberculose e de outras infeções. ⁽²⁶⁾

Os INTR não apresentam interações significativas com a rifampicina ou rifabutina (utilizadas no tratamento da tuberculose), mas o mesmo não acontece com alguns INNTR e IP, por exemplo. Deste modo, para o caso dos INNTR a utilização de NVP ou de etravirina não está recomendada aquando da co-infecção VIH/TB. A rifampicina não deve ser administrada concomitantemente com IP, e aquando da utilização de rifabutina é recomendável monitorizar as enzimas hepáticas e os níveis de IP. O inibidor da integrase (raltegravir) e a rifampicina a serem utilizados concomitantemente só se não existir alternativa e sempre com precaução (em relação à administração concomitante com a rifabutina não existem dados). O maraviroc (ICCR5) deve ser utilizado com cuidado no caso do tratamento da TB com rifampicina. Já em relação ao inibidor da fusão (enfuvirtida) não apresenta interações significativas com a rifampicina ou com a rifabutina. ⁽²⁶⁾

Desta forma, no caso de co-infecção VIH/TB será dada preferência a fármacos como o EFV + TDF + FTC, com adaptação da dose de EFV caso seja necessário. Em alternativa pode-se recorrer a IP/r (inibidor da protease + ritonavir) + TDF + FTC utilizando rifabutina (com monitorização bioquímica e dos níveis de fármacos) e a utilização de AZT + ABC + 3TC pode também representar uma alternativa a curto

prazo (até que o tratamento para a TB termine) se a carga viral for inferior a 100 mil cópias por mililitro. ⁽²⁶⁾

8.8.3. HAART de segunda linha – existem critérios a seguir no caso de falha terapêutica dos regimes de primeira linha, de modo a que a interrupção do tratamento anti-retroviral nunca seja considerada. ⁽²⁶⁾

Desta forma, se o ARN viral no plasma se situar entre as 50 e as 500-1000 cópias por mililitro, deve-se estudar a adesão à terapêutica do doente em causa, reavaliar estes níveis 4 a 8 semanas mais tarde ou utilizar um regime que inclua bIP (caso ainda não tenha sido aplicado). ⁽²⁶⁾

Para os indivíduos com uma carga viral superior a 1000 cópias por mililitro o regime de primeira linha terá de ser substituído o mais rapidamente possível, sendo que o novo regime deve basear-se nos resultados dos testes de resistência. Se não forem encontradas mutações associadas a resistência deve-se avaliar a adesão à terapêutica do doente e efectuar uma monitorização dos níveis séricos de fármacos. Se as opções de substituição forem limitadas, não se deve recorrer à monoterapia, mas sim, por exemplo, à participação em ensaios clínicos. Por vezes, aquando de falhas terapêuticas não é necessário trocar de regime, bastando apenas uma optimização do mesmo, podendo-se, por exemplo, utilizar fármacos de classes previamente utilizadas desde que 2, ou preferencialmente 3, sejam activos para o vírus resistente. ⁽²⁶⁾

9. Profilaxia Pós-exposição

São definidos, essencialmente, três meios de exposição ao vírus da imunodeficiência humana, sendo eles a exposição não ocupacional (relacionado em regra com os comportamentos adoptados), a exposição ocupacional (relacionada com o trabalho) e a exposição materno-infantil. Existem várias directrizes com indicações dos comportamentos a seguir no caso de uma exposição mas todas referem que a profilaxia deve ocorrer o mais rapidamente após o possível contacto com o agente infeccioso. Contudo, os riscos e benefícios da profilaxia pós-exposição devem ser sempre avaliados individualmente e determinantes para a intervenção ou não de fármacos anti-retrovirais na profilaxia. ⁽²³⁾

9.1. Exposição não ocupacional e ocupacional

A exposição não ocupacional refere-se, principalmente, ao contacto sexual de forma não protegida e à troca de seringas entres toxicodependentes de drogas injectáveis. Quando a pessoa que poderá ter sido infectada recorre aos serviços de saúde até 72 horas após a exposição, e se existir um risco de transmissão significativo (contacto com um fluido orgânico possivelmente infectado ou com um estado de infecção desconhecido), deve-se iniciar a HAART e utilizá-la durante 28 dias. A profilaxia pós-exposição não está indicada nos casos em que não há um risco significativo de ter ocorrido transmissão nem nos casos em que já decorreram mais de 72 horas após a exposição, pois aí a profilaxia não já será tão eficaz (neste último caso a profilaxia pode ser considerada caso o risco de transmissão seja muito elevado). ⁽²³⁾

Já na exposição ocupacional estão incluídos, essencialmente, os acidentes com os profissionais de saúde em que há contacto com fluidos de doentes. Tendo em conta que o risco de transmissão do VIH após exposição percutânea é de cerca de 0,4% e para o contacto com a pele ou com as mucosas é ainda mais baixo, para este tipo de exposição o balanço entre a toxicidade e os benefícios tem uma importância extrema. Como tal, a profilaxia para este tipo de exposição só costuma ser utilizada aquando de risco intermédio ou elevado de transmissão do VIH. ⁽²³⁾

A zidovudina como monoterapia é uma possível solução para a profilaxia pós-exposicional, reduzindo a possibilidade de infecção por exposição percutânea em 79%. No entanto, actualmente são preferíveis regimes de profilaxia combinados, já que se

consegue uma maior e mais eficaz supressão da replicação viral e garante-se uma maior protecção contra tipos de VIH mais resistentes.⁽²³⁾

De um modo geral, as directrizes recomendam a terapia profilática durante 4 semanas após a exposição devendo ser iniciada idealmente com menos de 4 horas após a exposição (ou não mais de 48 horas após a exposição), sendo que as medidas iniciais incluem TDF+FTC+LPV/r ou 2 INTR (zidovudina e lamivudina) juntamente com LPV/r. Outros IP recomendados incluem o saquinavir e o amprenavir, e quando é conhecida a existência de resistência na fonte de exposição aos IP, pode-se recorrer a INNTR (por exemplo o efavirenz).^{(23) (26)}

9.2. Profilaxia da transmissão materno-infantil

A transmissão vertical está directamente relacionada com a carga viral da grávida e são inúmeras as medidas profiláticas, incluindo-se não só a utilização de anti-retrovirais na mãe e no bebé, como também o recurso à cesariana (em detrimento do parto natural) e às medidas que evitam a amamentação (por exemplo através da distribuição gratuita às mães infectadas de leites ou papas destinadas aos filhos). A cesariana é uma medida com grande eficácia no caso de mulheres com uma carga viral detectável ou elevada, sendo que a monoterapia com zidovudina (administrada durante a gravidez, o parto e no bebé após o parto reduz a transmissão vertical em 70%) não tem uma eficácia tão grande aquando de cargas virais elevadas devendo ser utilizadas terapias combinadas.⁽²³⁾

Se a mulher já se encontra a fazer HAART quando engravida, deve continuar o seu regime terapêutico, contudo devem ser analisados potenciais efeitos teratogénicos causados, por exemplo, pelo efavirenz, os quais devem ser substituídos no primeiro trimestre. Caso a mulher não apresente estabelecido nenhum regime de HAART, deve-se preferir um regime que inclua zidovudina e lamivudina (a nevirapina não deve ser iniciada na gravidez, mas pode ser continuada se tiver sido iniciada antes da gravidez). Quando a grávida já teve contacto prévio com a HAART mas depois interrompeu a terapia por alguma razão, devem ser considerados testes de resistência.^{(23) (26)}

Se se recorrer ao parto, o tratamento farmacológico deve ser contínuo durante o mesmo com zidovudina por via intravenosa para evitar a transmissão vertical, podendo-se recorrer à administração de uma única dose de nevirapina no início do trabalho de parto nas grávidas que já se encontravam a fazer este anti-retroviral durante a gravidez

(seguindo-se, na mulher, 7 dias de tratamento com zidovudina e lamivudina para redução do aparecimento de resistência à nevirapina).⁽²³⁾

Qualquer que seja a situação, após o nascimento, o bebê deve ser sempre tratado com zidovudina intravenosa ou oral durante 4 a 6 semanas, iniciando 6 a 12 horas após o parto.⁽²³⁾

Alguns estudos revelam ainda que um déficit de vitamina A na mãe contribui para um aumento da transmissão vertical, pelo que são possíveis outras medidas profiláticas como a intervenção nutricional durante a gravidez. Outras medidas incluem ainda uma higiene vaginal adequada especialmente durante o parto.⁽²³⁾

10. Vacina

O desenvolvimento de uma vacina capaz de proteger o organismo de uma infecção pelo VIH é um objectivo muito desejado mas muito difícil de atingir devido à variabilidade genética existente, que é diferente nas várias regiões geográficas. Actualmente ainda não existe uma vacina disponível, mas são inúmeros os estudos e também os ensaios clínicos a decorrer para o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz. ^{(5) (19)}

O modo convencional de produção de vacinas inclui agentes infecciosos vivos atenuados, porém devido à capacidade de o VIH integrar o genoma celular e de sofrer alterações facilmente, não se consegue garantir a total segurança deste tipo de vacinas no combate à infecção pelo VIH. O outro método mais utilizado para o desenvolvimento de vacinas compreende a utilização de agentes infecciosos completos ou das suas toxinas tratado por processos específicos que os tornam inofensivos. A tendência é usar vacinas de sub-unidades, nas quais componentes específicos do agente infeccioso (por exemplo a gp120) são capazes de criar resposta imunitária. ⁽¹⁹⁾

Os primeiros estudos com vacinas contra o vírus responsável pela SIDA (tipo VIH-1) eram definidos como vacinas de primeira geração, incluíam glicoproteínas recombinantes do invólucro (gp120) e focavam-se na resposta imunitária humoral, isto é, na síntese de anticorpos neutralizantes. Contudo, os anticorpos produzidos apresentavam um efeito neutralizante muito fraco. As vacinas de segunda geração em investigação baseiam-se numa imunidade celular, em que, por exemplo, a injeção de ADN plasmídico com genes do VIH (num vector viral recombinante inofensivo) no músculo dos indivíduos fará com que as proteínas do VIH desses genes sejam expressas e, assim, estimulam a resposta imunitária. ^{(5) (10) (19)}

11. Epidemiologia

A pandemia do VIH/SIDA consiste no conjunto de muitas epidemias, cada uma com uma origem distinta, quer em termos geográficos quer em termos de grupos populacionais específicos que são afectados. Portanto, envolvem diferentes frequências e tipos nos vários grupos de comportamento de risco, por exemplo nos consumidores de drogas injectáveis ou nos indivíduos que praticam sexo sem protecção e com múltiplos parceiros. De acordo com o padrão epidemiológico, distinguem-se países em que a doença tem uma frequência baixa, países em que a doença está bem delimitada (epidemia concentrada) e países em que a doença está generalizada.⁽²⁷⁾

Em meados de 1980, quando iniciou-se o crescimento do número de infecções por VIH, os grupos mais afectados eram os homens homossexuais e os consumidores de drogas injectáveis. No entanto, ao longo dos anos e de acordo com a localização geográfica, este cenário foi sofrendo alterações.⁽²⁷⁾

Desde 1981 aproximadamente 60 milhões de pessoas foram infectadas e dessas, já faleceram cerca de 25 milhões, tornando este vírus como um dos mais graves agentes infecciosos emergentes em todo o mundo.⁽⁷⁾

Os últimos dados disponibilizados pela OMS estimam que, em 2009, cerca de 33,3 milhões de pessoas viviam com a infecção pelo VIH, sendo que 15 milhões habitam nos países de baixo ou médio rendimento social (destes últimos, apenas 35% têm acesso a terapia anti-retroviral). As regiões do globo mais afectadas, em 2009, correspondiam à África Subsaariana, à Ásia Central e à Europa de Leste.⁽⁷⁾

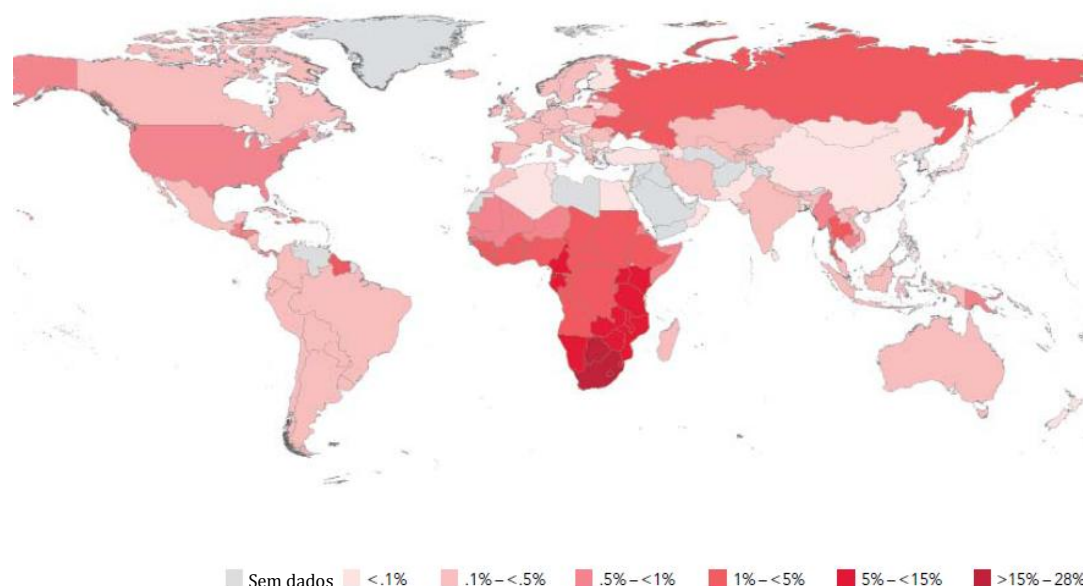


Figura 6 – Prevalência Mundial do VIH, em 2009 (adaptado de⁽⁷⁾).

Em 2009 existiram aproximadamente 2,6 milhões de novas infecções com o VIH (incidência), o que corresponde a uma diminuição de 19% da incidência desde 1999 (3,1 milhões de novos casos) e de 21% desde 1997 (ano em que se atingiu o pico da incidência). Contudo, há países que registam aumentos na incidência de 25% de 2001 a 2009, essencialmente, no Leste Europeu e na Ásia Central.⁽⁷⁾

Quanto à mortalidade pela SIDA, é evidente uma diminuição global do pico de 2,1 milhões de mortes em 2004 para cerca de 1,8 milhões de mortes no ano de 2009. Esta diminuição está relacionada com as melhorias no desenvolvimento e distribuição da terapêutica anti-retroviral, bem como das medidas de prevenção, mas não é uniforme ao longo das várias regiões, possivelmente, devido a diferenças na acessibilidade à terapêutica anti-retroviral.⁽⁷⁾

Ao longo dos últimos 30 anos foram inúmeros os esforços com vista à redução da infecção VIH/SIDA, os resultados são positivos mas não estão iguais em todo o mundo, pelo que o futuro da epidemia da SIDA depende do esforço conjunto da política e população mundial. A grande maioria dos países (89%) incluem nos direitos humanos nacionais estratégias de combate à SIDA e 92% referem que desenvolvem programas de redução da infecção por VIH bem como da sua discriminação. É ainda de salientar que mais de 80 países apresentam leis que penalizam comportamentos homossexuais e em 51 países há restrições nas viagens para os indivíduos infectados com VIH.⁽⁷⁾

11.1. Epidemiologia em Portugal

Actualmente, a infecção pelo VIH em Portugal coloca o país numa posição hierárquica de VIH/SIDA preocupante em relação aos restantes países da Europa Ocidental. Em Portugal a taxa de prevalência (tal como se verifica na figura 6) e de incidência da infecção VIH são as mais elevadas da União Europeia, sendo a epidemia classificada como concentrada.⁽²⁸⁾

A infecção por VIH passou a integrar a lista de Doenças transmissíveis de Declaração Obrigatória em 2005, sendo a notificação obrigatória aquando do diagnóstico em qualquer estadio da infecção, sempre que se verifique alteração do estadio ou no caso de óbito. Tendo em conta estas notificações (incluindo as realizadas no período em que as notificações da infecção pelo VIH não eram obrigatórias), desde 1983 a 31 de Dezembro de 2010 encontravam-se notificados (e chegaram ao Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, I.P., no Núcleo de Vigilância Laboratorial de Doenças Infecciosas) 39 347 casos de VIH/SIDA nos vários estadios da doença.^{(28) (29)}

No decorrer do último ano (1 de Janeiro a 31 de Dezembro de 2010), foram notificados 2 325 casos de VIH/SIDA e estavam distribuídos de acordo com o estadió da infecção do seguinte modo: 688 casos de SIDA (350 diagnosticados em 2010 – 50,9%); 271 casos classificados como sintomáticos precoce (109 diagnosticados em 2010 – 40,2%); e 1 366 casos de portadores assintomáticos (561 diagnosticados em 2010 – 41,4%). Contudo, destes casos apenas 1 020 (43,9%) haviam sido diagnosticados nesse mesmo período. Relativamente ao modo de transmissão, dos casos diagnosticados em 2010, 612 (60%) estão reportados na categoria da transmissão heterossexual, 14,4 % (147 casos) estão associados à transmissão relacionada com a partilha de instrumentos de toxicodependência e 217 casos (21,3%) referem a transmissão homo/bissexuais como a causa da infecção. ⁽²⁹⁾

Do total de casos acumulados de 1981 a Dezembro de 2010 o maior número refere como causa a transmissão heterossexual (42,1%), enquanto a transmissão via partilha de instrumentos de uso de drogas injectáveis constitui 39,9% de todas as notificações, seguindo-se a transmissão por contacto homossexual. ⁽²⁹⁾

Importa ainda referir que no ano de 2010 não foram diagnosticados (ou pelo menos não estão referenciados) casos de transmissão por transfusões sanguíneas, nosocomiais, transfusões de factores de coagulação do plasma em hemofílicos nem mesmo de mãe para filho. ⁽²⁹⁾

Em 31 de Dezembro de 2010, o total acumulado de casos de SIDA em Portugal rondava os 16 370 (8 676 ainda estão vivos e 7 694 já faleceram), tendo-se atingido o máximo de casos diagnosticados no ano de 1999, sendo os homens e a faixa etária dos 20 aos 49 anos os mais afectados. ⁽²⁹⁾

Com os dados relativos aos óbitos ocorridos desde o primeiro dia de 1983 até ao último dia de 2010, pode-se constatar que os toxicodependentes são aqueles mais fragilizados, correspondendo a 50,4% das mortes ocorridas neste período, já que estão mais susceptíveis a doenças oportunistas (tuberculose apresenta um lugar de destaque como causa de morte - 41,1% dos casos de morte). ⁽²⁹⁾

No período de 1983 a 31 de Dezembro de 2010, dos casos de SIDA diagnosticados em Portugal, 95,5% eram causados pela infecção pelo VIH-1, 3,2% pela infecção pelo VIH-2 e em 1,3% dos casos estavam envolvidos os dois tipos de vírus. ⁽²⁹⁾

12. Interações Medicamentosas

As interações medicamentosas são definidas como uma alteração na intensidade e/ou duração da resposta a um fármaco aquando da administração prévia, conjunta ou posterior de outra substância (fármaco, alimentos, drogas, álcool, tabaco, poluentes, entre outras), em comparação com os efeitos terapêuticos e/ou tóxicos obtidos quando administrados em separado. Existem situações em que essas interações são favoráveis numa perspectiva clínica e a capacidade de prever o sentido e a força da variação na resposta terapêutica baseia-se na compreensão do mecanismo pelo qual a interação ocorre e do estado clínico do doente, sendo essencial para o controlo da interação em causa. ^{(30) (31)}

Os efeitos adversos adjacentes às interações medicamentosas têm atraído as atenções de estudos científicos, devido ao grande desenvolvimento de novas substâncias com actividade terapêutica que requerem um equilíbrio entre as características físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos. No entanto, nos estudos de interações não é possível prever todas as co-prescrições de fármacos possíveis na prática clínica, pelo que o perfil completo da eficácia, da segurança e da ocorrência de interações apenas é determinado após a entrada dos medicamentos no mercado. ^{(32) (33)}

Deste modo, e tendo em conta que a população infectada pelo VIH apresenta regimes terapêuticos com 3 ou mais fármacos anti-retrovirais e que além desses podem necessitar de outros medicamentos para o tratamento de outras morbilidades relacionadas ou não com a infecção, é interessante e importante perceber de que forma a farmacoterapia da SIDA e de outras doenças concomitantes pode ser melhorada, monitorizando efeitos adversos das interações e também aproveitando as interações para um efeito terapêutico benéfico. ⁽³⁴⁾

As interações podem ser classificadas de acordo com o mecanismo da interferência em farmacêuticas e terapêuticas (farmacocinéticas e farmacodinâmicas). Apesar de a definição genérica de interação referir-se a interações fármaco-fármaco, esta inclui também interações fármaco-alimento, fármaco-álcool e fármaco-plantas. Podem ainda ser referidas interações fármaco-clínica laboratorial, quando um fármaco interfere, por exemplo, com os resultados bioquímicos ou hematológicos do doente. Há ainda a destacar possíveis interações entre fármacos que dependem de factores genéticos, pelo que o efeito das mesmas dependerá do indivíduo. As doenças também

podem alterar a farmacocinética e/ou a farmacodinâmica do fármaco (interacção fármaco-doença).⁽³⁴⁾

12.1. Interações farmacêuticas

São incompatibilidades físico-químicas que, em regra, ocorrem fora do organismo (aquando da preparação do medicamento ou da mistura de fármacos) e incluem a inactivação ou precipitação de fármacos, e podem ocorrer entre substâncias activas ou entre essas e um ou mais excipientes (solvente ou conservante), bem como devido a alterações do pH, ao contacto com a luz ou com a superfície (plástica ou de vidro) dos recipientes e equipamentos utilizados. Das incompatibilidades físicas resultam alterações do estado físico, já as interações farmacêuticas químicas consistem numa reacção química entre duas ou mais substâncias, originando um produto diferente das moléculas originais.⁽³¹⁾

12.2. Interações farmacocinéticas

Incluem alterações ao nível da absorção, distribuição, metabolismo (hepático e extra-hepático) e da excreção (renal e extra-renal) do fármaco aquando da administração de outro fármaco (ou substância exógena), pelo que vão influenciar os seus níveis plasmáticos. Num organismo, o valor da concentração plasmática dos fármacos é variável e o objectivo é que esse valor seja superior à concentração necessária para se verificar efeito terapêutico (C_{\min}) e que, ao mesmo tempo, seja inferior à concentração na qual se verifica toxicidade (C_{\max}). A exposição total de um organismo a um fármaco, entre duas doses consecutivas, pode ser caracterizada por um parâmetro denominado de área sob a curva (AUC) obtido de um gráfico da concentração plasmática versus tempo.^{(32) (35)}

12.2.1. Interações relacionadas com a absorção – a absorção envolve um conjunto de processos que contribuem para a introdução na circulação sistémica de um fármaco administrado por via extravascular.⁽³⁶⁾

Como passos limitantes da velocidade de absorção destacam-se a velocidade de dissolução do fármaco no tracto gastrointestinal e a velocidade de difusão através das membranas biológicas. A forma ionizada é mais solúvel na água, logo tem maior velocidade de dissolução, no entanto, a lipossolubilidade é maior nas substâncias não ionizadas, logo aí a absorção é maior (epitélio gastrointestinal é de natureza lipídica). Logo há influência do pH na dissolução e na difusão dos fármacos e, por exemplo,

como na cavidade gástrica o pH é próximo de 1,4 a base fraca é mais facilmente dissolvida do que o ácido fraco. ⁽³⁶⁾

Fisiologicamente há outros factores que condicionam a absorção dos fármacos, tais como a área disponível para absorção, o tempo de esvaziamento gástrico, a motilidade intestinal (o tempo de transição longo favorece o grau de absorção e os movimentos peristálticos favorecem a absorção, visto que levam as partículas em contacto com o epitélio intestinal), perfusão do tracto gastrointestinal (o fluxo sanguíneo assegura a absorção contínua, por remoção do fármaco que passou através do epitélio intestinal, mantendo, deste modo, o gradiente de concentração), metabolismo pré-sistémico (enzimas, sais biliares, efeito de 1ª passagem hepática) e integridade da membrana. ⁽³⁶⁾

De modo a ser absorvido, o fármaco tem de passar a membrana do epitélio do tracto gastrointestinal, fundamentalmente por difusão simples (a favor de um gradiente de concentrações, sem gasto de energia e sem a intervenção de transportadores), facilitada (transporte mediado por transportadores, não havendo gasto de energia, pois faz-se a favor de um gradiente de concentrações) e transporte activo (transporte mediado por transportadores, mas requer gasto de energia porque o transporte é efectuado contra o gradiente de concentração). ⁽³⁶⁾

Em geral as interações relacionadas com a absorção têm pouca importância clínica e a maioria resolve-se separando as administrações dos fármacos envolvidos. Existem vários mecanismos de interacção pelos quais a absorção dos fármacos pode ficar alterada, tais como: quelação (formação de complexos não absorvíveis a nível intestinal); modificação do pH gastrointestinal; modificação no esvaziamento gástrico e do peristaltismo; alteração da microbiota gastrointestinal (certos fármacos são alterados por bactérias intestinais); destruição do epitélio intestinal; e competição pelas proteínas do intestino. ⁽³¹⁾

12.2.2. Interações associadas à distribuição - a distribuição corresponde à transferência reversível de fármaco de um local para outro dentro do organismo, até se atingir o equilíbrio da forma difusível entre o tecido e o sangue que o perfunde. São factores determinantes do padrão de distribuição de um fármaco a irrigação do órgão, a sua capacidade para atravessar membranas (lipofilicidade) e a ligação do fármaco no sangue e nos tecidos. ⁽³⁶⁾

O deslocamento da ligação a proteínas plasmáticas (apesar de este tipo de interacções ser bem conhecido, raramente causam problemas clinicamente graves) e a limitação da entrada do fármaco nos tecidos (por indutores ou inibidores dos transportadores) podem explicar a modificação da distribuição por interacções medicamentosas.⁽³¹⁾

12.2.3. Interacções relacionadas com o metabolismo ou biotransformação – o metabolismo é um processo farmacocinético, que ocorre principalmente no fígado e tem como principal função tornar os xenobióticos mais hidrofílicos e assim mais facilmente elimináveis pelos rins, através da modificação da estrutura química das substâncias. Com esta alteração estrutural, na maior parte das vezes, os metabolitos formados são inactivos mas existem casos em que o metabolito apresenta também actividade ou em que a substância administrada não tem actividade terapêutica adquirindo-a apenas após metabolização (pró-fármaco).⁽³³⁾

Existem duas categorias principais de reacções de metabolização – fase I e fase II. Durante as reacções de fase I (em que intervêm os citocromos P450) ocorrem pequenas alterações químicas que tornam os compostos mais hidrofílicos e/ou que fornecem grupos funcionais necessários para a fase II, sendo a oxidação e/ou redução ou a hidrólise os processos químicos mais comuns. Nas reacções de metabolização de fase II ocorre conjugação das substâncias com compostos endógenos pequenos.⁽³³⁾

As interacções relacionadas com a metabolização são as que têm maior significado clínico para a análise da eficácia terapêutica e dos efeitos adversos dos fármacos, sendo resultado da inibição ou indução de enzimas de metabolização, principalmente hepáticas, por parte de alguns fármacos.⁽³¹⁾

12.2.4. Interacções que afectam a excreção – a excreção ocorre principalmente via renal, sendo o nefrónio (constituído pelo glomérulo, túbulo proximal, ansa de Henle, túbulo distal e túbulo colector) a unidade anatómica básica da função renal onde ocorrem os três processos principais da excreção renal (filtração glomerular, secreção tubular activa e reabsorção).⁽³⁶⁾

Uma vez que a membrana dos glomérulos não permite, em geral, a passagem de proteínas ou elementos figurados, só o fármaco livre passa para o filtrado. A secreção activa ocorre predominantemente no túbulo proximal e corresponde a um sistema de transporte activo das substâncias do sangue para o lúmen renal, exigindo a intervenção de transportadores. A reabsorção de fármacos ocorre associada à de água que foi filtrada

no glomérulo, podendo ser um processo activo ou passivo. O grau de reabsorção depende das propriedades do fármaco e do pH urinário (dependendo do tipo de molécula, a variação do pH pode levar a um aumento ou diminuição da fracção não ionizada aumentando ou reduzindo, respectivamente, a capacidade das moléculas atravessarem as membranas).⁽³⁶⁾

Os fármacos que interferem com a excreção são, fundamentalmente, os mesmos que inibem ou induzem os diferentes transportadores de membrana dos hepatócitos, além da alteração do fluxo sanguíneo renal ou do pH urinário.⁽³¹⁾

12.3. Interações farmacodinâmicas

Correspondem às interações em que um determinado fármaco causa uma alteração na relação dose-resposta de outro fármaco quando administrados concomitantemente. Podem tratar-se de interações de sinergismo (há aumento do efeito de pelo menos um fármaco) ou, pelo contrário, de interações de antagonismo (em que há diminuição de um efeito).⁽³¹⁾

Além da classificação em sinergismo ou antagonismo, as interações farmacodinâmicas podem ser definidas de acordo com o nível em que acontecem em interações a nível do receptor (ou dos locais de acção dos fármacos), a nível do mesmo sistema fisiológico (actuam no mesmo sistema funcional, por exemplo no sistema imunitário) ou ao nível do equilíbrio hidroelectrolítico.⁽³¹⁾

12.3.1. Antagonismo – do ponto de vista farmacodinâmico, podem ser distinguidos três tipos de antagonismo: i) antagonismo competitivo (fármacos têm afinidade pelos mesmo receptores, existe semelhança estrutural ou química); ii) antagonismo não competitivo (ou antagonismo de efeito, não depende da semelhança da estrutura química dos fármacos já que não têm afinidade pelos mesmos receptores; pode ocorrer antagonismo de efeito, por exemplo, quando uma substância induz bradicardia e outra taquicardia); iii) antagonismo químico (quando uma substância combina-se quimicamente com um fármaco que apresentava efeito resultando um composto inactivo - aplicação dos antídotos); e iv) antagonismo físico (duas substâncias interagem sem que ocorra reacção química).^{(6) (22)}

12.3.2. Sinergismo – também pode ser classificado como competitivo ou como não competitivo (sempre contribuindo para o mesmo efeito) e ainda como sinergismo por potenciação (presença de dois ou mais fármacos no organismo vai estar associado

um efeito maior, com maior duração e/ou maior intensidade, do que a soma dos seus efeitos isolados) ou de adição (efeito global obtido da associação corresponderá à soma dos efeitos isolados de cada fármaco).^{(6) (22)}

12.4. Interações relacionadas com os CYP

A família das enzimas citocromo P450 (CYP) inclui inúmeras isoformas e são as responsáveis pela maior parte das reacções de metabolização de fase I, incluindo oxidação aromática e alifática, epoxidação, N/S/O-desalquilação, N/S-oxidação, desalogenação e desaminação. Estas enzimas são hemoproteínas (apresentam um grupo heme) e localizam-se no retículo endoplasmático, predominantemente nos hepatócitos, mas também em elevadas concentrações nos enterócitos (células do intestino delgado) e em pequenas quantidades nos rins, pulmões ou cérebro, por exemplo.⁽³³⁾

Esta família de enzimas inclui entre 60 a 100 genes diferentes, mas apenas um número muito reduzido está envolvido na metabolização hepática dos fármacos, sendo o CYP3A4 o mais importante (50% do metabolismo P450), seguindo-se o CYP2D6 (20%) e o CYP2C9 e 2C19 (cerca de 15%), bem como o CYP2E1, CYP2A6 e CYP1A2.⁽³³⁾

Têm uma grande diversidade de inibidores e indutores, pelo que a sua expressão e/ou actividade podem estar alteradas e, por isso, são as enzimas de metabolização com maior interesse no âmbito do estudo das interacções medicamentosas. Além disso estão sujeitas a polimorfismos, o que contribui para as diferenças interindividuais na eficácia, segurança e resposta às interacções dos fármacos registadas nos vários indivíduos.⁽³³⁾

Estas interacções têm uma importância clínica superior nos casos em que a metabolização do fármaco apenas depende de uma via metabólica e menos importante no caso da existência de vias metabólicas alternativas (à excepção das situações em que as vias metabólicas tendem a saturar ou a formar metabolitos tóxicos).^{(31) (32)}

O mecanismo de indução enzimática mais comum é a activação transcricional de uma das enzimas, o que leva a um aumento da síntese da mesma e, assim, uma maior actividade enzimática da sua responsabilidade. A inibição enzimática pode ocorrer através da redução ou bloqueio da expressão genética dos citocromos P450 em causa, mas existem outros mecanismos incluindo a inibição competitiva que é causada pela administração concomitante de substratos do mesmo CYP. Com menor frequência verifica-se inibição por um mecanismo não competitivo, em que há inactivação da

isoforma dos citocromos P450 através da ligação de um fármaco a uma região diferente do sítio activo mas capaz de alterar a conformação da proteína. ⁽³³⁾

12.5. Interações relacionadas com outras enzimas de fase I

Existem reacções de fase I que não são mediadas pelos citocromos P450, como é o caso das reacções da monoamina oxidase (MAO), flavina monooxigenase (FMO), xantina oxidase, esterases e a álcool e aldeído desidrogenase (ADH e ALDH, respectivamente). Tratando-se de enzimas podem estar sujeitas a indução ou inibição, pelo que a ocorrência de interações também é importante nestas classes proteicas, servindo de exemplo a interacção do álcool com alguns fármacos que pode estar relacionada com as enzimas ADH e/ou ALDH. ⁽³³⁾

12.6. Interações relacionadas com as enzimas de fase II

Os compostos que sofreram metabolismo de fase I mas que permanecem em circulação são, muitas vezes, submetidos a reacções de metabolização de fase II. Nestas reacções, ocorre conjugação das substâncias (são por isso também definidas como reacções de conjugação) com compostos endógenos pequenos aproveitando, na maior parte das situações, os grupos funcionais adicionados na fase I. Estas reacções além de contribuírem para a eliminação dos fármacos (ou outros xenobióticos), também são importantes na destoxificação de substâncias que foram metabolizadas em fase I e que ficaram toxicologicamente activas. Nos casos em que o fármaco inicial já apresenta grupos funcionais apropriados, as reacções de fase II podem ocorrer imediatamente. ⁽³³⁾

Nesta categoria de reacções de fase II estão incluídos os processos químicos de glucuronidação (pela enzima UDP-Glucuronosiltransferase ou UGT), conjugação com a glutathione (pela enzima Glutathione-S-Transferase ou GST), acetilação (pelas enzimas N-Acetiltransferase ou NAT), sulfatação (pelas Sulfotransferases ou ST) ou de metilação (pelas enzimas Tiopurina Metiltransferase e Catecol-O-Metiltransferase ou TPMT e COMT, respectivamente). Tal como os citocromos P450, estas enzimas de fase II podem ser induzidas ou inibidas por vários compostos. ⁽³³⁾

12.7. Interações relacionadas com transportadores

Os transportadores medeiam o transporte membranar de uma grande variedade de fármacos e de produtos endógenos, pelo que as interações que envolvem, essencialmente, os transportadores nos órgãos de eliminação (fígado e rim) e de

absorção (intestino delgado) podem alterar as concentrações plasmáticas destas substâncias.⁽³³⁾

Podem ser classificados em primários (transporte activo mediado pela hidrólise de ATP) ou em secundários (transporte activo mediado por um gradiente electroquímico celular), servindo de exemplos os transportadores de efluxo ABC (*ATP-binding cassette*) e os SLC (na sua maioria de influxo), respectivamente.⁽³³⁾

Os transportadores ABC são uma superfamília de transportadores incluindo cerca de 100 proteínas, tais como MDR ou ABCB (resistência múltipla a fármacos – *Multidrug resistance*), MRP ou ABCC (proteínas associadas à resistência múltipla – *Multidrug resistance-associated protein*) e Bsep ou ABCB11 (subfamília de MDR designada bomba de efluxo de sais biliares – *Bile Salt Export Pump*).⁽³³⁾

Relativamente aos transportadores SLC (*Solute Carrier*) são responsáveis pela entrada dos compostos nas células e do seu vasto grupo salientam-se: os transportadores de cationes orgânicos (OCT – *Organic Cation Transporters*), polipéptidos de transporte de aniões orgânicos (OATP – *Organic Anion Transporting Polypeptides*), transportadores de aniões orgânicos (OAT – *Organic Anion Transporters*) e transportadores de taurocolato dependentes de sódio (NTCP – *Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide*).⁽³³⁾

O número de locais de ligação dos transportadores para os substratos é limitado, pelo que são susceptíveis a saturação e assim, quando dois compostos competem pelo mesmo local de ligação ao transportador podem surgir interações com maior ou menor importância clínica. Podem também sofrer alterações subjacentes à exposição a fármacos, indutores ou inibidores enzimáticos, resultando em interações medicamentosas com maior ou menor significado clínico.⁽³³⁾

O transportador mais estudado e com maior influência nas interações medicamentosas é a glicoproteína-P. É expressa em praticamente todos os tecidos de barreira, pelo que é encontrada na superfície apical dos hepatócitos, na membrana apical dos enterócitos, na porção apical das células do epitélio do túbulo renal proximal, bem como no pâncreas, células endoteliais de barreira sangue-tecidos, nos testículos, entre outros. Está fortemente relacionado com o CYP3A4, já que durante a absorção este transportador contraria a passagem dos fármacos do lúmen intestinal para a corrente sanguínea, aumentando a possibilidade de metabolismo intestinal pela enzima CYP3A4 e assim contribuem para a diminuição da biodisponibilidade oral.⁽³³⁾

12.8. Factores predisponentes das interações

12.8.1. Relacionados com o doente:

- a) Idade – os idosos apresentam alguma debilidade orgânica devido ao desgaste ou envelhecimento dos sistemas funcionais; e os recém-nascidos revelam alguma imaturidade funcional;
- b) Insuficiência renal e/ou hepática – eliminação e metabolização deficientes o que aumenta as concentrações plasmáticas dos fármacos e, conseqüentemente, maior possibilidade de ocorrência de interações. A albuminúria (presença de albumina na urina) leva a uma diminuição da quantidade de albumina em circulação, pelo que os fármacos, na forma livre, apresentam uma concentração plasmática superior ao normal;
- c) Doenças crônicas instáveis e/ou cujo controlo depende de regimes terapêuticos, bem como doenças intercorrentes que requerem tratamento (contínuo ou esporádico);
- d) Fármacos utilizados em situações de alto risco;
- e) Automedicação e estilos de vida (alimentação, álcool, tabaco, drogas e poluentes ambientais);
- f) Constituição genética. ^{(31) (35)}

12.8.2. Factores dependentes dos próprios medicamentos:

- a) Características físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos;
- b) Margem terapêutica;
- c) Administração – sequência e tempo de administração, via de administração (a utilização de vias diferentes diminui a possibilidade de interações), posologia (interações são dependentes das doses dos fármacos) e forma farmacêutica (por exemplo os medicamentos de libertação prolongada ficam mais tempo presentes no organismo e por isso a possibilidade de interação é superior). ^{(31) (35)}

13. Interacções na terapêutica anti-retroviral

13.1. Inibição e indução enzimática pelos inibidores da protease do VIH e aplicação terapêutica da inibição

Esta classe de anti-retrovirais é a que apresenta maior número de interacções medicamentosas com significado clínico, estando este risco aumentado quando os indivíduos apresentam uma contagem de células CD4⁺ inferior a 100 células por mm³. Todos os inibidores da protease do VIH são metabolizados pelo CYP3A4 ao mesmo tempo que são inibidores desta enzima, embora com potências de inibição diferentes. O saquinavir é o IP com menor capacidade inibitória do CYP3A4, sendo que o mesmo efeito é ligeiramente superior nos casos do atazanavir, fosamprenavir, nelfinavir e indinavir. Relativamente ao ritonavir é o IP com maior efeito inibitório nesta isoforma CYP, tendo também propriedades de inibição da P-gp, mas pode revelar algum efeito indutor do CYP3A4, em determinadas ocasiões. Além do CYP3A4, os inibidores da protease podem inibir outros citocromos P450 como o CYP2D6, CYP2C9 ou o CYP2C19, embora com menor influência. ⁽³⁵⁾

13.1.1. Mecanismo de inibição do CYP3A4 pelo RTV

O mecanismo exacto pelo qual o ritonavir tem capacidade inibitória sobre o CYP3A4 ainda não está totalmente esclarecido. Alguns resultados sugerem um mecanismo de inibição competitiva, mas outros relatam um mecanismo misto de inibição competitiva e não competitiva. ^{(37) (38)}

Sevrioukova *et al.* (2010) mostraram nos seus estudos que o ritonavir encaixa-se perfeitamente no sítio activo do CYP3A4 e que também é capaz de se ligar irreversivelmente ao ferro do grupo heme desta enzima, o que diminui o potencial redox da enzima e, como se impede a sua redução, a sua actividade fica comprometida. Além disso, estes autores também concluíram que o anti-retroviral em estudo apresenta uma ligação tão eficaz ao CYP3A4 que é capaz de substituir outros substratos na ligação a esta enzima, mesmo quando estes se encontram em excesso. ⁽³⁸⁾

Nestes estudos, para verificar se a ligação do ritonavir a este CYP era reversível ou irreversível, o complexo RTV-proteína foi submetido a algumas condições laboratoriais de dissociação, mas não se observou separação do complexo RTV-CYP3A4, o que demonstra a irreversibilidade da ligação. ⁽³⁸⁾

Tendo em conta a complexidade adjacente ao mecanismo de inibição do ritonavir no CYP3A4, estes autores não descartam a possibilidade da ocorrência de outros modos de inibição do RTV nesta enzima.⁽³⁸⁾

13.1.2. Potenciação ou *Boosting* pelo RTV

Ao ser capaz de inibir a enzima que maior influência apresenta na metabolização dos fármacos (CYP3A4) quer a nível intestinal quer a nível hepático, o ritonavir pode funcionar como potenciador farmacológico (efeito *boosting*), pois leva a um aumento da concentração plasmática de fármacos, incluindo os da mesma classe (inibidores da protease). Assim, com esta propriedade o ritonavir tem sido utilizado em doses sub-terapêuticas (100 mg) como um fármaco auxiliar, mas com grande importância, no regime anti-retroviral. Esta utilização em pequenas doses é benéfica uma vez que com as doses terapêuticas de ritonavir verificavam-se grandes aumentos dos níveis de outros fármacos que se mostravam mais prejudiciais que benéficos. Outra vantagem que se obtém da utilização do *boosting* reside no facto de não ser necessário administrar os outros IP afectados tantas vezes ao dia e de se reduzir os custos e os efeitos adversos.⁽³⁵⁾

Existem no mercado medicamentos que apresentam numa só formulação o ritonavir associado com os IP potenciados (lopinavir + ritonavir – Kaletra®).⁽³⁵⁾

Vermeir *et al.* (2009) estudaram a absorção, metabolismo e excreção do darunavir (inibidor da protease do VIH) em 8 indivíduos saudáveis do sexo masculino após uma dose única oral de 400mg de DRV (marcado por ¹⁴C) em monoterapia (indivíduos “*unboosted*”) ou com ritonavir (indivíduos “*boosted*” – 100mg de RTV de 12 em 12 horas desde 2 dias antes da administração do DRV até 7 dias após a administração deste). Deste estudo é possível verificar a capacidade de inibição do ritonavir e ao mesmo tempo perceber de que modo pode influenciar os níveis plasmáticos de outros IP que podem ser co-administrados na prática clínica como um benefício terapêutico.⁽³⁷⁾

Tal como se verifica no gráfico seguinte, tanto no grupo que recebeu monoterapia de DRV como no grupo que teve um reforço com RTV (DRV/r) a absorção do primeiro fármaco foi rápida. Como tal, a glicoproteína-P (transportador de efluxo) que é inibida pelo ritonavir, não tem grande efeito no transporte de efluxo do darunavir para o lúmen gastrointestinal. Os resultados demonstraram que no segundo grupo a exposição ao darunavir era 11 vezes superior, comparando a AUC da representação de “□” com a de “◇”.⁽³⁷⁾

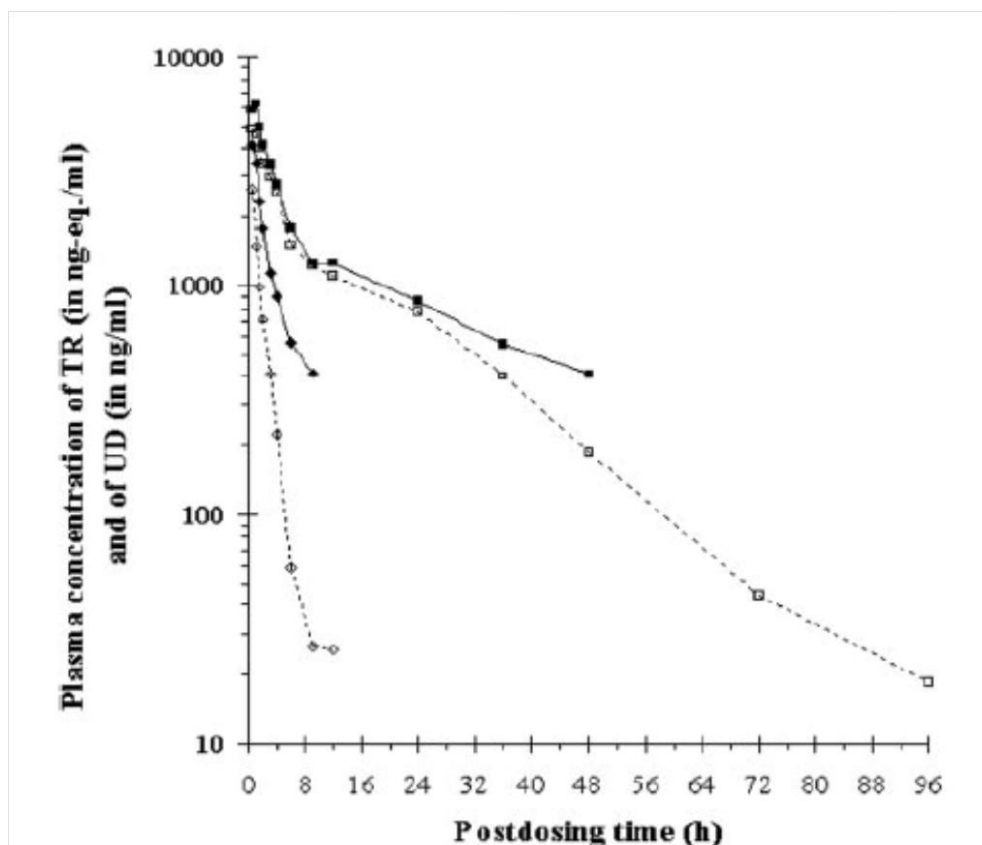


Figura 7 – Concentração plasmática média de darunavir (UD) e do total de radioatividade (TR – DRV e seus metabolitos) ao longo do tempo após a administração de RTV; ◆ – Total de radioatividade (sem ritonavir); ■ – Total de radioatividade (com ritonavir); ◇ - concentração de darunavir (sem ritonavir); □ – concentração de darunavir (com ritonavir) (adaptado de ⁽³⁷⁾).

Sabendo-se que TR é definido como o total de radioatividade obtido das amostras (DRV havia sido marcado com carbono radioactivo), o seu valor corresponderá à quantidade total de fármaco e dos seus metabolitos existentes no plasma. Como UD corresponde à quantidade de fármaco que não foi alterada e que existe em circulação, a diferença entre as curvas de TR e de UD para cada grupo de indivíduos (“*boosted*” ou “*unboosted*”) representa a extensão da metabolização. A diferença entre a representação “■” e “□” (grupo “*boosted*”) é menor do que a registada entre “◆” e “◇” (grupo “*unboosted*”), verificando-se a menor extensão da metabolização do DRV no grupo de indivíduos que recebeu DRV/r. ⁽³⁷⁾

Esta diferença na extensão da metabolização também é evidente na análise de amostras de plasma obtidas 1 hora após a administração de DRV (figura 8). É evidente a presença de inúmeros metabolitos no grupo dos indivíduos que receberam monoterapia com darunavir, enquanto que no grupo que tomou DRV/r, após o mesmo tipo de colheita, não foram detectados metabolitos. ⁽³⁷⁾

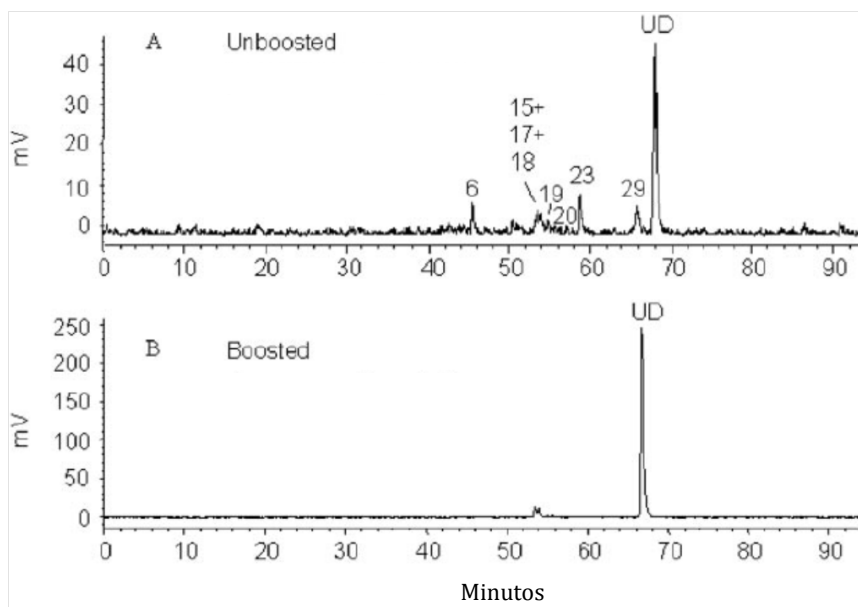


Figura 8 – Cromatogramas obtidos por HPLC de amostras de plasma recolhidas uma hora após a administração de darunavir em monoterapia (A) ou com ritonavir (B) (adaptado de ⁽³⁷⁾).

Observando o balanço final da excreção (pela urina e pelas fezes) do fármaco inalterado e dos seus metabolitos (figura 9), é possível concluir que no grupo em que houve administração de RTV, verificou-se uma inibição significativa das reacções

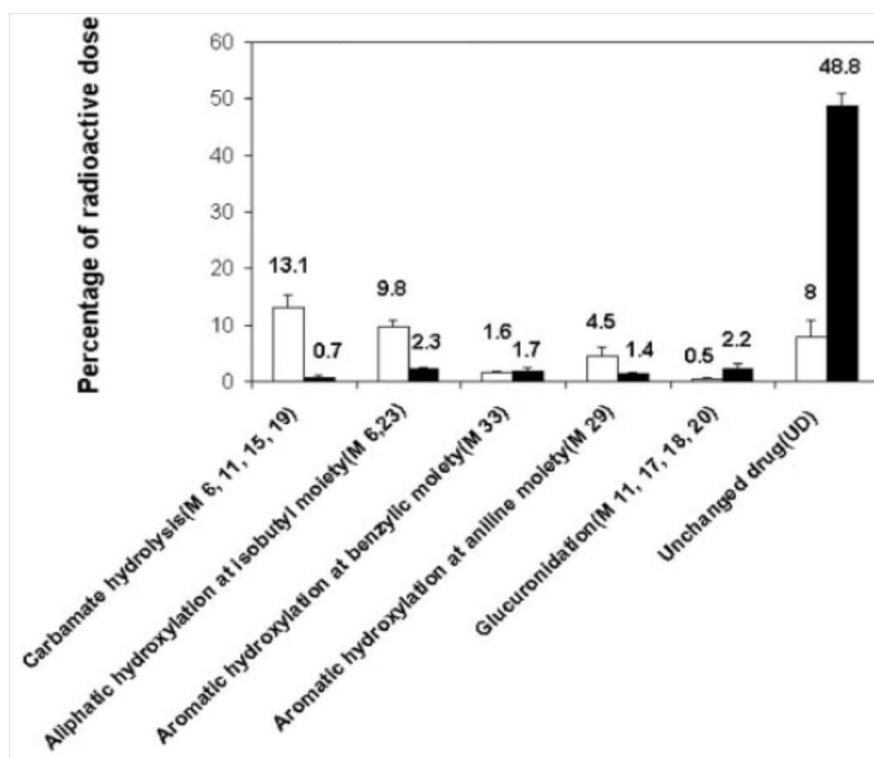


Figura 9 – Balanço de massa do fármaco DRV não alterado e dos seus metabolitos, com e sem a adição de ritonavir. As barras representam a percentagem da radioactividade total eliminada correspondente aos metabolitos ou ao fármaco inalterado. As barras preenchidas referem-se ao grupo que recebeu ritonavir (adaptado de referência ⁽³⁷⁾).

mediadas pelo CYP3A4 e um aumento significativo na glucuronidação, embora sem grande interferência na metabolização total do fármaco. Este ligeiro aumento na glucuronidação faz todo o sentido, já que com a diminuição de uma via metabólica o organismo tenta eliminar o fármaco por outra via que esteja disponível.⁽³⁷⁾

É ainda possível verificar que na monoterapia do DRV, 8% da dose administrada foi excretada sob a forma não alterada, enquanto que no grupo em foi utilizado ritonavir o total de DRV não alterado excretado correspondeu a 48% da dose administrada, o que evidência ainda mais a diminuição da metabolização do DRV pelo reforço de RTV, aumentando-se a biodisponibilidade do DRV.⁽³⁷⁾

13.1.3. Mecanismo de indução do CYP3A4 pelo RTV (regulação pelo SXR/PXR)

Tal como já foi referido, o ritonavir também causa indução da expressão do CYP3A4. No entanto, a inibição é tão significativa que o seu efeito acaba por prevalecer relativamente à indução. O mecanismo que está na base da indução do CYP3A4 pelo ritonavir está bem estabelecido, sendo este fármaco classificado como um agonista do SXR ou receptor X de esteróides (*Steroid X Receptor*), que é um factor de transcrição humano com equivalência ao PXR dos ratos (receptor X de pregnanos – *Pregnane X Receptor*), sendo a forma humana designada de forma indistinta por SXR ou PXR.⁽³⁹⁾
(40)

Dussault *et al.* (2001) demonstraram nos seus estudos a intensidade dessa indução a concentrações farmacologicamente relevantes (ainda não eram conhecidas as propriedades de inibição deste anti-retroviral sobre o CYP3A4) e verificaram que o receptor SXR/PXR é activado pela

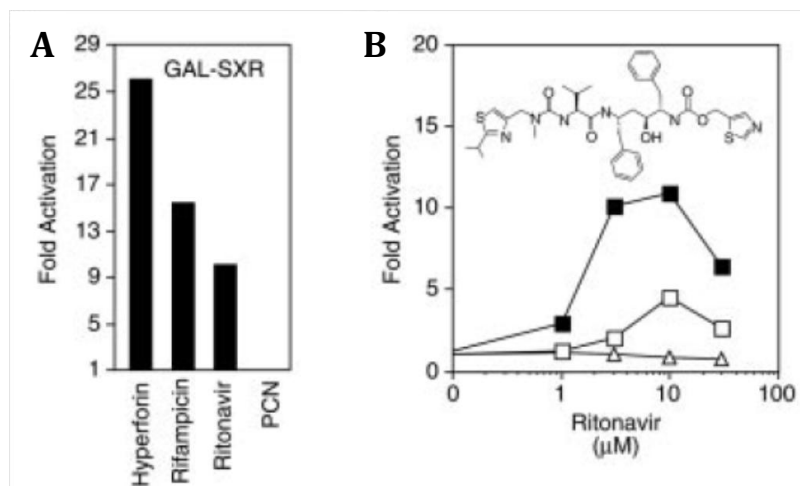


Figura 10 – Intensidade da activação do SXR. Hepatócitos humanos foram alteradas com um gene repórter (Gal4) fundido ao domínio de ligação do ligando do gene em estudo (Gal-SXR; Gal-PXR; Gal-RXR). As células foram expostas durante 24 horas à hiperforina, à rifampicina, ao ritonavir ou ao PCN; a intensidade da activação da expressão foi determinada comparando a expressão nas células tratadas com esses compostos com as células não tratadas. (A) – Efeito dos quatro compostos utilizados na expressão do SXR. (B) – Activação do SXR (■), PXR (□) e do RXR (△) por diferentes concentrações de ritonavir; estrutura química do ritonavir (adaptado de⁽⁴⁰⁾).

hiperforina, rifampicina e também pelo ritonavir (figura 10.A), não existindo qualquer activação pelo PCN (agonista específico do PXR). Para uma mesma dose de RTV, a activação foi superior no SXR/PXR, menor no PXR de rato e não ocorreu activação para o RXR (receptor X de retinóides - parceiro do SXR na formação de um heterodímero), como pode ser verificado na figura 10.B. ⁽⁴⁰⁾

O SXR/PXR é um factor de transcrição ou receptor muito promíscuo, isto é, com pouca especificidade, pois pode interagir com hormonas esteróides e com uma grande variedade de xenobióticos, daí a sua designação. A expressão da enzima CYP3A4 é regulada ao nível da transcrição por receptores nucleares como o SXR/PXR e o CAR (Receptor Constitutivo dos Androstanos - *Constitutive Androstane Receptor*). ⁽³⁹⁾

Na forma inactiva, o SXR/PXR encontra-se no citoplasma celular e, após a ligação de um ligando, as proteínas chaperone separam-se deste factor de transcrição. Há translocação do complexo PXR/SXR-

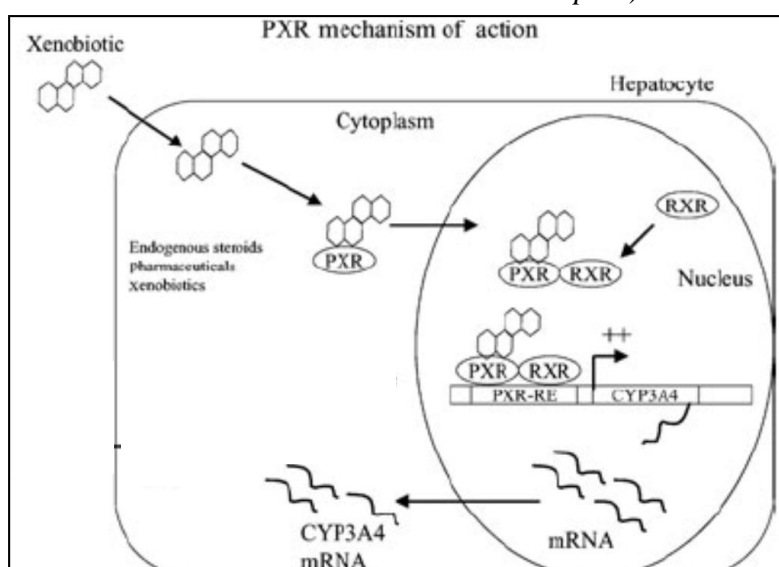


Figura 11 – Modelo esquemático da ligação e activação de um xenobiótico ao PXR (equivalente ao SXR), levando à indução do CYP3A4 (adaptado de ⁽⁸¹⁾).

ocorre heterodimerização com outro factor de transcrição - RXR. Há ainda intervenção de outros factores de transcrição e o heterodímero liga-se à região reguladora de vários genes envolvidos no metabolismo (CYP3A4 e CYP3A5, GST, UGT) e transporte de fármacos (OATP-2, ABCC2 e ABCB1 ou MDR-1), estimulando a sua expressão. ⁽³⁹⁾

13.2. Inibição e indução enzimática pelos INNTR

Os fármacos pertencentes a esta classe podem conduzir a interações bem distintas entre si já que enquanto uns são responsáveis pela indução enzimática (etravirina, nevirapina e efavirenz), outros provocam inibição (efavirenz e delavirdina).

Deste modo, a etravirina e a nevirapina (utilizadas nos regimes de primeira linha na infecção pelo VIH) podem causar uma diminuição dos níveis de antimaláricos, metadona, contraceptivos orais e de alguns IP, por exemplo, pelo que não estão

incluídos no mesmo regime que os IP. Pelo contrário, a delavirdina (não é utilizada em regime de primeira linha) pode ser responsável por aumentos da concentração plasmática dos fármacos metabolizados pelas enzimas hepáticas, levando a concentrações tóxicas e/ou fatais.⁽³⁵⁾

Visto que os INNTR apresentam tempos de meia-vida longos (até 45-50 horas), deve-se estar alerta para a ocorrência de possíveis interações mesmo após se terminar o tratamento com estes fármacos.⁽³⁵⁾

13.2.1. Mecanismo misto do EFV

Devido ao seu efeito misto de indutor e inibidor das enzimas hepáticas, o estudo do efavirenz tem-se demonstrado difícil, com alguns resultados controversos e ainda com algumas incógnitas. O EFV é indutor especialmente do CYP3A4, através da ligação ao factor nuclear SXR/PXR e ao CAR. De acordo com os estudos de Weiss *et al.* (2009), é possível verificar que com apenas uma semana de exposição ao EFV ocorrem alterações significativas na expressão dos genes ABCB1 e CYP3A4. Neste mesmo estudo verificou-se ainda aumentos na expressão de outros genes, como o ABCG2 (gene do BCRP), ABCC1 (MRP-1), ABCC2 (MRP-2), ABCC3 (MRP-3), ABCC5 (MRP-5) e SLCO3A1 (OATP3A1), após quatro semanas de exposição a este anti-retroviral.⁽⁴¹⁾

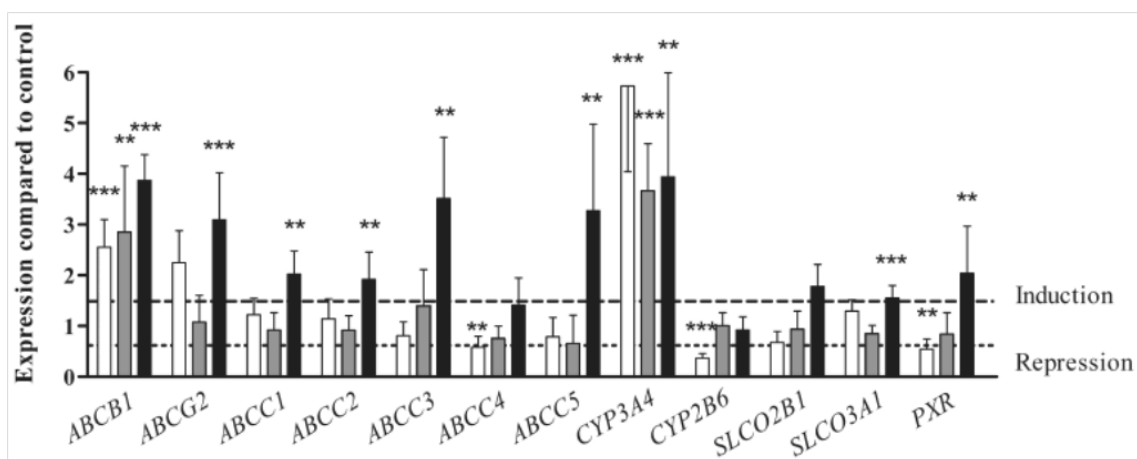


Figura 12 – Efeito de 10µM de efavirenz na expressão de inúmeros genes relacionados com a metabolização e o transporte de fármacos ao longo de uma (barras sem preenchimento), duas (barras cinzentas) e quatro (barras pretas) semanas. ** P<0,01, * P<0,001. (adaptado de⁽⁴¹⁾).**

Estes investigadores mostraram que esta propriedade de indução por parte do efavirenz é clinicamente relevante uma vez que apesar de nas primeiras duas semanas o seu efeito ser inferior ao registado pela rifampicina (outro activador do SXR), após

quatro semanas de administração do anti-retroviral a eficácia de indução da rifampicina e do EFV igualam-se.⁽⁴¹⁾

Após as quatro semanas de administração de EFV, verifica-se a indução de um transportador (ABCG2) por um mecanismo ainda pouco esclarecido (aparentemente este transportador não é regulado pelo CAR nem pelo PXR).⁽⁴¹⁾

A capacidade de inibição do efavirenz é evidente especialmente quando é co-administrado com doses mais elevadas de ritonavir, isto é, quando este IP apresenta actividade anti-retroviral (excluindo-se os casos em que é utilizado para *boosting*). Deste modo, há relatos de que em indivíduos saudáveis que receberam 500mg de ritonavir (de 12 em 12 horas) e efavirenz (600mg uma vez por dia) a concentração plasmática máxima e a AUC de ritonavir aumentou em 24% e 18%, respectivamente.⁽⁴²⁾

13.3. Interações entre a terapêutica anti-retroviral e os tuberculostáticos

Especialmente na África Subsaariana a tuberculose (TB) é considerada a principal co-morbilidade que afecta os indivíduos infectados pelo VIH ou com SIDA, sendo uma das principais causas de morte nestes indivíduos imunodeprimidos.⁽⁴³⁾

As interações na co-infecção TB/VIH devem-se, fundamentalmente, à rifampicina que faz parte dos regimes de primeira linha de profilaxia e tratamento da TB e é um dos mais potentes indutores do CYP (principalmente do CYP3A4), pelo que poderá colocar alguns anti-retrovirais em concentrações inferiores às terapêuticas (a administração de IP ou de INNTR está contra-indicada nos doentes com tuberculose). Além da diminuição da eficácia dos anti-retrovirais, com as concentrações sub-terapêuticas é mais fácil o aparecimento de resistências.⁽⁴³⁾

13.3.1. Mecanismo de indução do CYP3A4 pela rifampicina

A indução do CYP3A4 por parte da rifampicina, tal como foi apresentado anteriormente nos estudos de Dussault *et al.*, é explicada pela activação do receptor SXR/PXR. A potência de activação do PXR pela rifampicina pode ser observada na figura 10.B do referido estudo.⁽⁴⁰⁾⁽⁴³⁾

13.3.2. Interação entre a rifampicina e os IP

Uma vez que o ritonavir é um potente inibidor do CYP3A4 e, por isso aumenta a concentração plasmática dos outros inibidores da protease, poder-se-ia pensar que o efeito de indução da mesma enzima pela rifampicina era ultrapassado com a utilização

de pequenas doses de RTV. Contudo tal não se verifica, já que em estudos com IDV/r, LPV/r e ATV/r, quando foi co-administrada rifampicina, os níveis dos inibidores da protease do VIH caíram para valores sub-terapêuticos.⁽⁴⁴⁾

Ribera *et al.* (2007) estudaram a interação entre a rifampicina (600mg/dia) e um regime de SQV/r (1600mg/200mg uma vez por dia) em doentes com infecção TB/VIH. A isoniazida também fazia parte do regime de tratamento da tuberculose. O regime com os tuberculostáticos foi iniciado dois meses antes da administração dos anti-retrovirais, durante os 7 meses seguintes foram administrados rifampicina, isoniazida e SQV/r e após se terminar a rifampicina e a isoniazida continuou-se o regime anti-retroviral.⁽⁴⁴⁾

O perfil farmacocinético de cada tuberculostático foi semelhante antes e após a adição da terapêutica anti-retroviral, pelo que se conclui que os inibidores da protease do VIH não alteram a farmacocinética dos dois tuberculostáticos utilizados.⁽⁴⁴⁾

Já a farmacocinética do ritonavir e do saquinavir durante a administração do tratamento da TB foi bem diferente da observada após a sua interrupção, sendo que as concentrações plasmáticas dos anti-retrovirais eram menores durante o tratamento com os tuberculostáticos. A AUC do ritonavir com a terapia para a TB foi 42,5% mais baixa que sem esta terapia, sendo que no saquinavir essa diferença foi de 39,5%, o que prova que a rifampicina é responsável pela indução da metabolização dos anti-retrovirais em estudo.⁽⁴⁴⁾

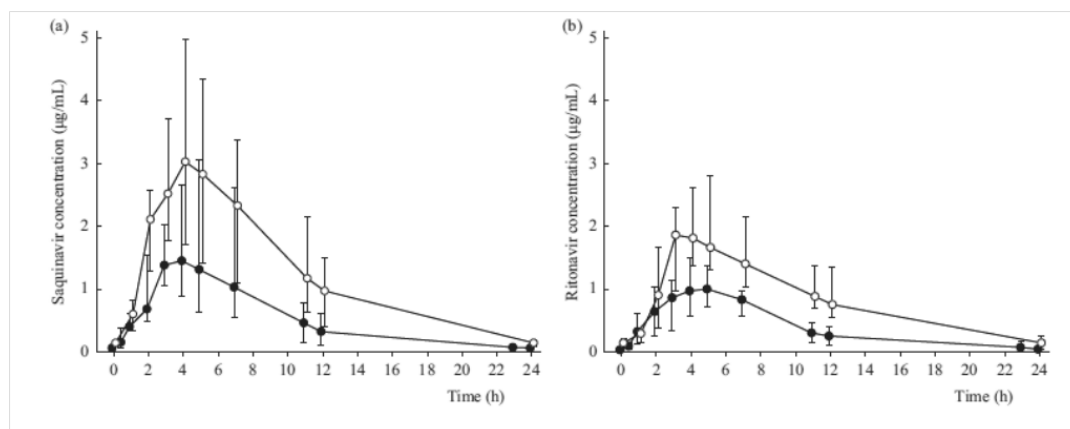


Figura 13 – Concentração plasmática média do saquinavir (a) e do ritonavir (b) ao longo do tempo, com (●) e sem (○) os fármacos rifampicina e isoniazida (adaptado de⁽⁴⁴⁾).

13.3.3. Interação entre a rifampicina e os INNTR

O efeito da indução da rifampicina também é observado nos INNTR, especialmente na nevirapina em que existem estudos que revelam uma diminuição da AUC deste anti-retroviral em 50% aquando da administração do tuberculostático. O

efeito sobre o efavirenz é menor, mas mesmo assim, de acordo com alguns estudos, a co-administração deste INNTR com rifampicina pode resultar numa diminuição de AUC em 22% (valor não é considerado muito elevado nem clinicamente tão significativo como no caso da nevirapina ou dos IP, pelo que o efavirenz é, em algumas situações, administrado nos doentes com tuberculose com as devidas precauções).⁽⁴²⁾

Apesar de ser um não nucleósido (nucleótido), o tenofovir não é afectado pelos tuberculostáticos do mesmo modo. Droste *et al.* (2005) demonstraram que a co-administração de rifampicina com tenofovir não altera significativamente os parâmetros farmacocinéticos do anti-retroviral e este, por sua vez, também não altera a farmacocinética do tuberculostático.⁽⁴⁵⁾

13.3.4. Substituição da rifampicina pela rifabutina

Especialmente para os casos em que se utilizam IP (situação em que existe um maior efeito da interacção), uma possível alternativa à rifampicina é a rifabutina. Contudo esta alternativa em alguns doentes manifesta-se com concentrações de rifabutina aumentadas e de IP diminuídas. Os inibidores da protease inibem o CYP3A4 e, por isso a metabolização da rifabutina ficará reduzida e as suas concentrações séricas aumentadas.⁽⁴²⁾

A rifabutina tem um efeito menor de activação do SXR/PXR (efeito correspondente a 40% da rifampicina), mas continua a poder aumentar a expressão do CYP3A4 que metaboliza os anti-retrovirais (daí as concentrações inferiores registadas nos IP). Assim, a co-administração de rifabutina com IP (ou com INNTR) exige a monitorização dos níveis plasmáticos dos dois fármacos e das enzimas hepáticas.^{(42) (46)}

13.3.5. Interacção dos tuberculostáticos com o maraviroc

Pelo mesmo mecanismo de indução do CYP3A4 pela rifampicina, o maraviroc (inibidor do receptor CCR5 e substrato do CYP3A4) também é afectado por este tuberculostático com uma diminuição da AUC do anti-retroviral em 78%. Quanto à rifabutina, sendo um indutor menos potente do CYP3A4, causa uma diminuição menos significativa na concentração plasmática do maraviroc.⁽⁴³⁾

13.3.6. Mecanismo de indução da UGT1A1 pela rifampicina e interacção com o raltegravir

O raltegravir é um inibidor da integrase do VIH que é metabolizado, principalmente, por glucuronidação pela UGT1A1. Não é metabolizado pelos

citocromos P450, não tem propriedades de indutor/inibidor clinicamente significativas e, por isso, não interfere com o metabolismo de outros fármacos e só está envolvido em interações mínimas e facilmente contornáveis. ⁽⁴⁷⁾

Wenning *et al.* (2009) estudaram os possíveis efeitos da rifampicina na farmacocinética do raltegravir e verificaram uma diminuição da concentração sérica do anti-retroviral. A rifampicina é um forte indutor de uma série de citocromos P450 e, além disso, também é capaz de induzir enzimas de fase II, como a UDP-glucuronil transferase (UGT) que metaboliza o raltegravir. Deste modo, a indução da glucuronidação resulta numa diminuição da AUC do raltegravir e, apesar de se ter pouco conhecimento acerca das concentrações mínimas eficazes a nível virológico do raltegravir, esta associação deve ser bem monitorizada. Já os estudos relativos à rifabutina não demonstram uma interação significativa da mesma com o raltegravir, pelo que nos co-infectados com VIH/TB e que utilizam raltegravir no seu regime, a rifabutina é preferida como tuberculostático. ^{(43) (47)}

De acordo com este estudo, a AUC do raltegravir (400mg por dia) é diminuída em 41% com a administração do tuberculostático (600mg) quando comparado com o perfil farmacocinético sem esta co-administração, verificando-se também uma diminuição no $C_{máx}$ (figura 14). A duplicação da dose de raltegravir para 800 mg quando co-administrado com

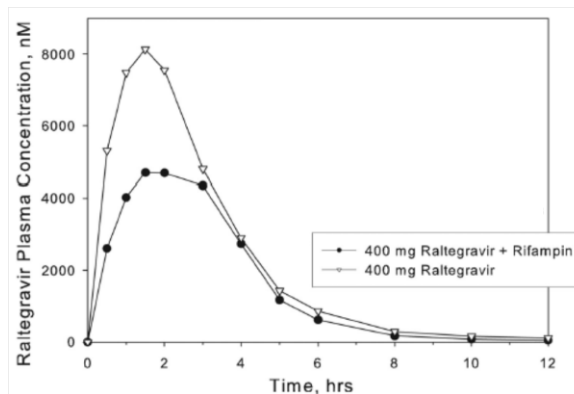


Figura 14 – Concentração plasmática do raltegravir (dose única) com (●) e sem (△) a administração de rifampicina (adaptado de ⁽⁴⁷⁾).

rifampicina compensa o efeito da rifampicina (AUC), mas mesmo assim a diminuição da concentração mínima induzida pela rifampicina não é superada. Assim, sendo, a administração concomitante de rifampicina e raltegravir apesar de não ser contraindicada, a ser utilizada deve ser com precaução, uma vez que as concentrações mínimas do anti-retroviral, na presença de rifampicina, serão afectadas. ⁽⁴⁷⁾

Sugatani *et al.* (2005) mostraram não só que a rifampicina era um xenobiótico indutor da UGT1A1 e dos CYP3A como também que essa indução era devida à activação do SXR/PXR por esse fármaco. Os outros receptores envolvidos na indução de vários genes (mais concretamente o CAR e o GR – receptor dos glucocorticóides) não foram activados pela rifampicina. ⁽⁴⁸⁾

13.3.7. Interações entre tuberculostáticos e INTR

Os INTR não apresentam interações significativas com a rifampicina nem com a rifabutina, uma vez que não são extensamente metabolizados pelos citocromos P450. No entanto, da co-administração de INTR com tuberculostáticos pode ocorrer sobreposição de toxicidade e, por exemplo, a didanosina e a isoniazida devem ser evitados em medicação conjunta devido ao risco aumentado de neuropatia periférica. ⁽⁴³⁾
(46)

13.4. Interações dos antimaláricos com os anti-retrovirais

A malária, tal como o VIH/SIDA, é uma doença muito frequente nos países da África Subsaariana, pelo que muitas vezes é necessário recorrer a fármacos antimaláricos juntamente com os anti-retrovirais. Tendo em conta que muitos dos fármacos que combatem o parasita *Plasmodium* são metabolizados pelas isoformas que fazem parte da família dos citocromos P450 (quinina, mefloquina, lumefantrina e alguns derivados de artemisinina são substratos do CYP3A4), há potenciais interações fármaco-fármaco com a terapêutica anti-retroviral, essencialmente com os inibidores da protease do VIH e com os INNTR. ⁽⁴³⁾

13.4.1. Interação de IP (ritonavir) com quinina e com lumefantrina

Soyinka *et al.* (2009) mostraram que existe uma grande alteração na biodisponibilidade da quinina aquando da administração de ritonavir (200mg de 12 em 12 horas). Uma vez que a quinina é metabolizada principalmente pela via do CYP3A4 e que o ritonavir é um potente inibidor dessa via, verifica-se uma diminuição da metabolização do antimalárico e, como tal, as suas concentrações plasmáticas aumentam (diminuindo a concentração dos metabolitos). Observa-se um aumento de AUC em mais de 4 vezes e de $C_{máx}$ de 2,79 mg/L para 10,72 mg/L, comparando a

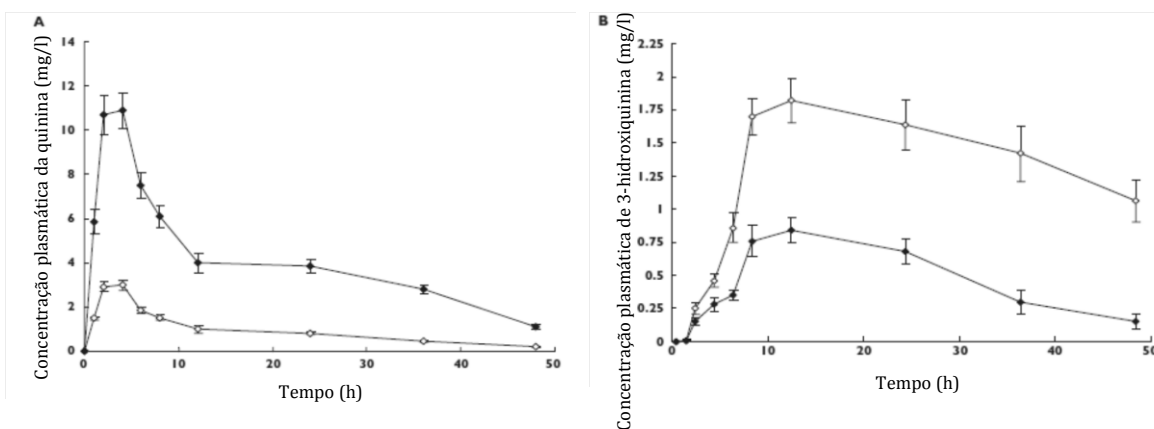


Figura 15 – Concentração plasmática da quinina (A) e do seu metabolito principal (B) ao longo do tempo em monoterapia (◇) ou em co-administração com ritonavir (◆) (adaptado de ⁽⁴⁹⁾).

monoterapia da quinina com a administração conjunta com RTV. Destes aumentos podem, conseqüentemente, decorrer efeitos adversos à quinina com maior frequência e gravidade. Apesar de o ritonavir também ser capaz de inibir o transportador P-gp, este não parece ser o mecanismo de interação entre os dois fármacos já que não existe alteração na velocidade da absorção (o pico máximo de concentração plasmática atinge-se ao mesmo tempo sem e com RTV).⁽⁴⁹⁾

A interação dos IP com a lumefantrina é também significativa, já que os primeiros parecem aumentar em 193% a AUC do antimalárico e permanece em estudo o efeito destas concentrações no prolongamento do intervalo QT, pelo que esta co-administração não é recomendada.⁽⁴³⁾

13.4.2. Interação entre mefloquina e inibidores do CYP3A4

A mefloquina é metabolizada pelo CYP3A4, pelo que seria de esperar um aumento nos seus níveis séricos aquando da administração de inibidores desta enzima. No entanto, existem estudos (Khaliq, *et al.*, 2001) que revelam que a administração concomitante de ritonavir com mefloquina não afecta significativamente os níveis plasmáticos do antimalárico, o que poderá ser explicado pela intervenção de outras vias metabólicas no metabolismo da mefloquina e/ou pelas propriedades também indutoras do ritonavir no CYP3A4.⁽⁵⁰⁾

13.4.3. Interação do efavirenz com artesunato+amodiaquina

O artesunato (AS) é um derivado da artemisinina que é formulado, geralmente, com amodiaquina (AQ). O primeiro é metabolizado, principalmente, pelo CYP2A6, sendo que o CYP3A4 tem alguma influência na metabolização, enquanto que a amodiaquina é metabolizada pelo CYP2C8.⁽⁴⁶⁾

Um estudo de German *et al.* (2007) em que se pretendia avaliar possíveis interações entre o EFV e a combinação de artesunato e amodiaquina em 5 indivíduos saudáveis, teve de ser interrompido porque 2 desses voluntários desenvolveram aumentos significativos ao nível das transaminases hepáticas. Ao analisar os níveis plasmáticos dos fármacos, verificou-se que após a adição de EFV ocorreu um aumento na AUC de AQ de 114,7% e de 302,3% nos indivíduos 1 e 2, respectivamente. Já para o metabolito deste antimalárico verificou-se uma diminuição da AUC.⁽⁵¹⁾

A hepatite induzida pela terapia com EFV não é comum e também não tem sido associada à terapia com AS. Por outro lado, a utilização de AQ quando utilizado em situação crónica como profilaxia da malária tem alguma relação com a

hepatotoxicidade. Assim, sendo a hepatotoxicidade registada deve-se ao aumento da concentração plasmática de AQ que decorre da inibição da metabolização deste fármaco pelo CYP2C8 causada pelo EFV. Outros inibidores desta enzima metabólica, tais como o saquinavir e o lopinavir, podem aumentar de igual modo as concentrações de AQ. ⁽⁵¹⁾

13.4.4. Interações da atovaquona com anti-retrovirais

Normalmente, existe uma formulação que contém atovaquona juntamente com proguanil de modo a ser utilizada na profilaxia e tratamento da malária. A atovaquona é metabolizada pela enzima responsável pela glucuronidação, pelo que pode competir com a zidovudina pela ligação à UGT resultando em níveis plasmáticos de AZT superiores ao esperado. Contudo, na prática clínica, as concentrações de atovaquona utilizadas não são susceptíveis de causar esta inibição. ⁽⁴⁶⁾

Num relato de um caso clínico, Tommasi *et al.* (2011) fazem referência a um aumento significativo nos valores de AUC de etravirina e de saquinavir em 55% e 274%, respectivamente, aquando da administração concomitante de cada um destes anti-retrovirais com a terapêutica de profilaxia de atovaquona+proguanil (figura 16). Além disso, fazem referência a um diminuição não significativa de AUC para o maraviroc e o raltegravir nas mesmas condições clínicas que as referidas para o SQV e a etravirina. O mecanismo exacto pelo qual ocorre esta interacção ainda não está esclarecido, mas tudo indica que será o proguanil que interfere no metabolismo do saquinavir e da etravirina pelos CYP (talvez pelas isoenzimas do CYP2C). ⁽⁵²⁾

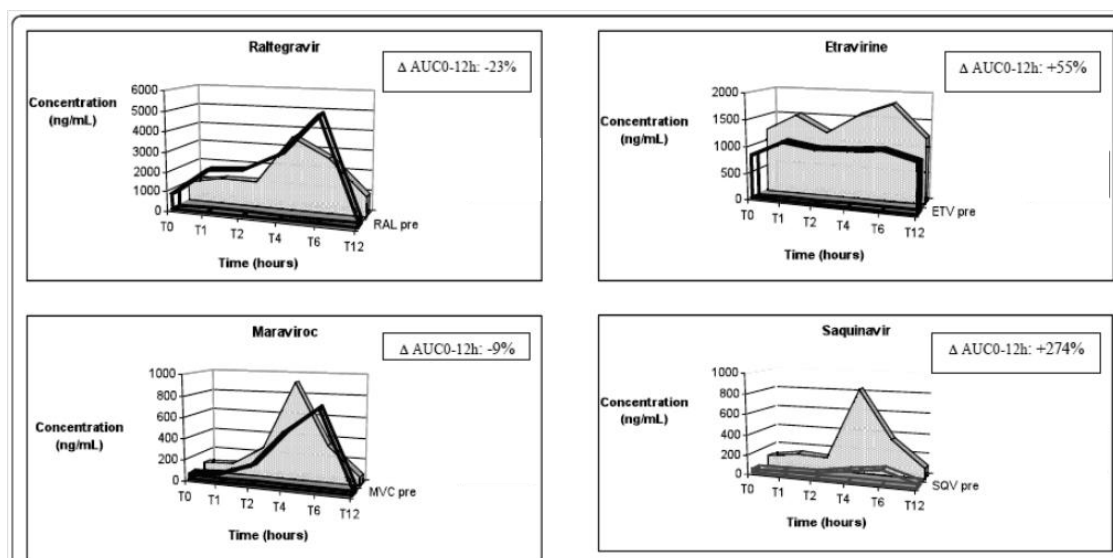


Figura 16 – Concentração plasmática dos anti-retrovirais raltegravir, maraviroc, etravirina e saquinavir ao longo do tempo, antes (gráficos sem preenchimento) e durante (gráfico com preenchimento em cinzento) a profilaxia com atovaquona+proguanil (20.º dia). Δ - representa a diferença entre os valores de AUC_{0-12h} durante e antes da profilaxia (adaptado de ⁽⁵²⁾).

13.5. Interações entre terapêutica anti-retroviral e a terapêutica de outras infecções oportunistas

Inúmeros anti-fúngicos e antibióticos utilizados no tratamento ou profilaxia das infecções oportunistas associadas à infecção pelo VIH, apresentam um potencial para interação com alguns anti-retrovirais, nomeadamente com os inibidores da protease e com os INNTR. Os antifúngicos azóis são inibidores tanto da P-gp como do CYP3A4, pelo que podem aumentar a concentração plasmática de fármacos que utilizam estas vias. Do mesmo modo, os outros fármacos que são administrados com estes antifúngicos e que são inibidores do CYP3A4 têm a capacidade de aumentar os níveis séricos dos primeiros. Tal como os antifúngicos, os macrólidos como a eritromicina e a claritromicina também são potentes inibidores do CYP3A4 e da P-gp. Portanto, estes fármacos quando co-administrados com inibidores da protease do VIH (que também são inibidores do CYP3A4) têm uma capacidade extremamente grande de causar aumentos enormes nos níveis plasmáticos dos fármacos metabolizados por este CYP, havendo inclusive relatos de mortes súbitas devido a associação destas classes de fármacos com outras medicações. Tendo em conta que a azitromicina tem um efeito mínimo sobre os CYP, poderá ser uma alternativa aos macrólidos referidos anteriormente. ⁽³⁵⁾

13.5.1. Características inibitórias dos anti-fúngicos

A capacidade inibitória destes fármacos é variável ao longo da classe: o cetoconazol é o inibidor mais potente do CYP3A4, seguindo-se o itraconazol e depois o fluconazol. Por esta razão, o fluconazol está menos susceptível a possíveis interações e, por isso, é o antifúngico preferido na prática clínica, especialmente nos casos clínicos em que existe infecção pelo VIH. O itraconazol e o cetoconazol são extensamente metabolizados pelo CYP3A4, enquanto que o fluconazol é eliminado, principalmente, na forma inalterada, o que poderá ser uma das explicações para o mecanismo de inibição desta enzima ser por competição. O cetoconazol é também um inibidor moderado-forte do CYP2C9, 2C19 e 2D6, por sua vez o fluconazol é um inibidor forte de 2C9 e 2C19. ⁽⁴⁶⁾

13.5.2. Mecanismo de inibição do CYP3A4 pelo cetoconazol:

Estudos recentes indicam que o mecanismo de inibição do CYP3A4 pelo cetoconazol decorre ao nível da regulação da transcrição de determinados genes, além da inibição ao nível enzimático (por inibição competitiva). ⁽⁵³⁾

Dos resultados obtidos neste estudo, pode-se verificar um aumento nas concentrações plasmáticas do maraviroc aquando da administração de inibidores do CYP3A4/P-gp (saquinavir e cetoconazol), tal como se verifica no gráfico seguinte. Aquando da administração de saquinavir verifica-se um aumento da AUC e do $C_{máx}$ do maraviroc em 425 e 332%, respectivamente. De igual modo, pela administração de cetoconazol ocorre um aumento dos valores de alguns parâmetros farmacocinéticos do maraviroc (C_{max} aumenta em 338% e AUC em 501%). Os valores de t_{max} e de $t_{1/2}$ deste anti-retroviral com placebo ou com qualquer um dos inibidores do CYP3A4/P-gp referidos acima não variam significativamente. ⁽⁵⁵⁾

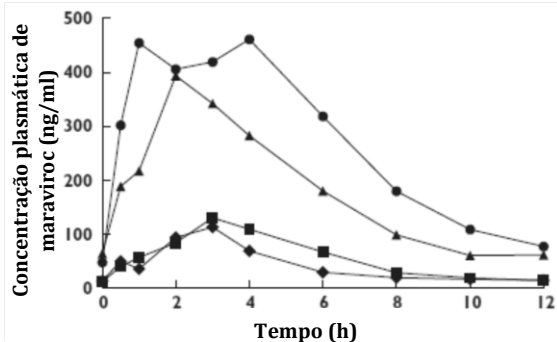


Figura 18 – Concentração plasmática do maraviroc aquando da administração de cetoconazol (●), saquinavir (▲) ou de placebo (■ e ◆) (adaptado de ⁽⁵⁵⁾).

13.5.4. Interacções entre IP e cetoconazol

Uma vez que o cetoconazol é inibidor do CYP3A4/P-gp, é de esperar um aumento nos níveis plasmáticos dos inibidores da protease do VIH. Contudo, também é possível um aumento da concentração plasmática de cetoconazol já que os IP são potentes inibidores das mesmas enzimas e este antifúngico utiliza estas vias na sua farmacocinética. Por exemplo num estudo de Albengres *et al.* (1998) foi possível observar um aumento em cerca de 3 vezes na AUC do cetoconazol numa terapia conjunta com ritonavir. O aumento nos níveis plasmáticos dos IP causados pelo cetoconazol foi avaliado para potenciar a acção de IP (*boosted*), mais concretamente do SQV, no entanto, existem estudos (Autar *et al.*, 2007) que revelam que esse efeito é menor do que o registado com o RTV. ⁽⁴⁶⁾

13.5.5. Interacções entre itraconazol e EFV ou NVP

O efavirenz e a nevirapina são dois INNTR capazes de induzir o CYP3A4, como tal, os fármacos que utilizam esta via metabólica podem atingir concentrações sub-terapêuticas. Num caso clínico descrito por Koo *et al.* (2007), um indivíduo do sexo masculino, com 42 anos de idade e com SIDA (fazia terapêutica anti-retroviral que incluía EFV) apresentava também histoplasmose disseminada. A histoplasmose é uma patologia causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum* que se desenvolve principalmente nos pulmões mas que, por vezes, pode afectar todo o organismo (como

era o caso). Esta patologia pode ser detectada e monitorizada através de análises à urina em que se pesquisa a presença do antígeno do fungo em causa. ⁽⁵⁶⁾

Uma vez efectuado o diagnóstico desta patologia, foi iniciado o tratamento com anfotericina B, com uma resposta clínica boa. Após 14 dias com este tratamento, o doente teve alta hospitalar passando a tomar itraconazol (200mg uma vez por dia) – dados encontram-se representados no quadro I. Inicialmente os níveis do antígeno do fungo em questão diminuíram para 4,28U, no entanto, após um ano esse valor continuou sem diminuir. Ao medir os níveis plasmáticos de itraconazol verificou-se que este estava abaixo do limite de detecção (menor de 0,05 µg/ml), pelo que foi necessário aumentar a dose diária do anti-fúngico para 200mg duas vezes ao dia. Porém, continuou a não ser possível detectar este fármaco em circulação e, por isso, suspeitou-se de uma interacção entre o itraconazol e a terapêutica anti-retroviral, especialmente com o EFV. Dois meses após a alteração do regime anti-retroviral verificaram-se níveis plasmáticos de itraconazol de 3 µg/ml e, após três meses, o nível do antígeno do fungo *H. capsulatum* encontrava-se nos 0,6U. ⁽⁵⁶⁾

Quadro II – Parâmetros clínicos e bioquímicos do doente com Histoplasmose desde o tempo em que iniciou o itraconazol até ao momento em que os níveis do antígeno de *Histoplasma* diminuíram significativamente (adaptado de ⁽⁵⁶⁾).

Year, month	CD4 cell count, cells/µL	Viral load, copies/mL	Urinary <i>Histoplasma</i> antigen level, units	Plasma itra concentration, µg/mL	Treatment ^a
2003					
January	50	<400	15	...	EFV, 3TC, d4t; itra capsule (200 mg QD)
April	60	<400	9.8	...	EFV, 3TC, d4t; itra capsule (200 mg QD)
2004					
January	130	<400	4.28	...	EFV, 3TC, d4t; itra capsule (200 mg QD)
September	140	<400			EFV, 3TC, d4t; itra capsule (200 mg QD)
October	113	<400	4.28	<0.05	EFV, 3TC, d4t; itra capsule (200 mg BID)
2005					
January	106	<400		<0.05	EFV, 3TC, d4t; change to itra solution (200 mg BID)
April	130	<400	4.28	<0.05	ATZ, rit, emtricitabin, tenofovir; itra solution (200 mg BID)
June	176	<400		3	ATZ, rit, emtricitabin, tenofovir; itra solution (200 mg BID)
July	196	<400	0.6	...	ATZ, rit, emtricitabin, tenofovir; itra solution (200 mg BID)

Nota: BID – duas vezes por dia; QD – uma vez por dia.

Com a administração de EFV ocorre aumento da metabolização de itraconazol e, consequentemente, ocorre falha no tratamento com este anti-fúngico. Do mesmo modo, a administração de NVP com itraconazol (200mg uma vez por dia) também diminui a AUC do último em cerca de 61%. ⁽⁴⁶⁾

13.5.6. Características inibitórias dos macrólidos

A claritromicina e a eritromicina são metabolizadas, predominantemente, pelo CYP3A4, enquanto que a azitromicina é um substrato minoritário desta enzima. Além

disso, os dois primeiros fármacos têm um forte poder inibitório sobre o CYP3A4, contrariamente à azitromicina cuja capacidade inibitória é fraca. Deste modo, os perfis de interações da claritromicina e da eritromicina são semelhantes e a azitromicina apresenta menor número de interações que os restantes macrólidos. ⁽⁴⁶⁾

13.5.7. Interação entre claritromicina e IP (TPV/r)

O tipranavir é um IP indutor do CYP3A4, já o ritonavir e a claritromicina são inibidores da mesma. Estes três fármacos são também substratos do CYP3A4, sendo que o metabolito principal da claritromicina é denominado 14-hidroxi-R-claritromicina (ou 14-OH-CLR). La Port *et al.* (2009) estudaram possíveis interações entre estes três fármacos e verificaram que ocorria uma diminuição significativa nos níveis plasmáticos de 14-OH-CLR aquando da primeira dose de TPV/r bem como quando estes atingiram o estado estacionário (figura 19). ⁽⁵⁷⁾

Esta diminuição vai mais uma vez ao encontro do que foi referido anteriormente, isto é,

com a introdução de um inibidor forte do CYP3A4 (RTV), verifica-se uma diminuição na metabolização da claritromicina, aumentando-se a exposição a este macrólido. Contudo, tendo em conta que o 14-OH-CLR é activo, é necessário ter em conta não só um possível aumento da toxicidade pela CLR como também uma diminuição da eficácia terapêutica caso o agente infeccioso seja susceptível a este metabolito. ⁽⁵⁷⁾

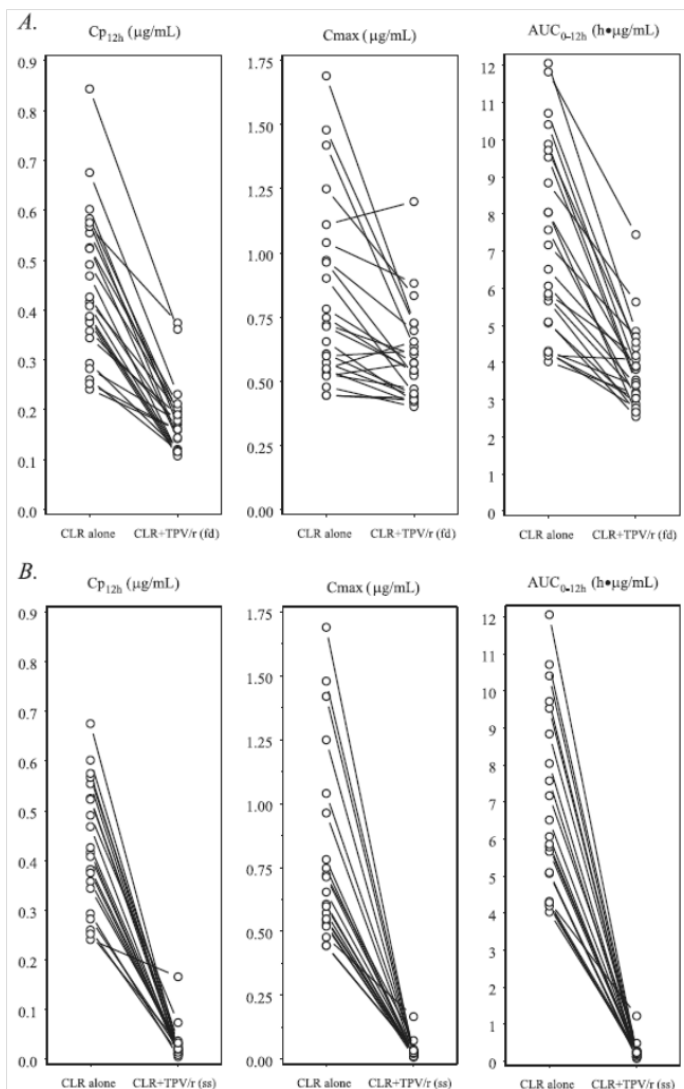


Figura 19 – Efeito da primeira dose (A) e do estado estacionário (B) de TPV/r nos parâmetros farmacocinéticos do metabolito 14-OH-CLR. As linhas representam os dados para cada indivíduo do estudo. ⁽⁵⁷⁾

13.5.8. Interação entre claritromicina e INNTR

Tendo em conta que o efavirenz e a nevirapina são indutores do CYP3A4, responsável pela metabolização da claritromicina, a co-administração destes anti-retrovirais com o macrólido em causa vai levar a uma diminuição na AUC deste último, uma vez que a metabolização deste fármaco fica aumentada e, por isso, a exposição ao mesmo é inferior. Existem estudos que demonstram uma diminuição da AUC da claritromicina em 39% e em 30% aquando da utilização de EFV e de NVP, respectivamente. Ao mesmo tempo, sabendo-se que o EFV e a NVP são metabolizados pelo CYP3A4 e que esta enzima pode ser inibida pelos macrólidos, podem ser detectados níveis aumentados destes anti-retrovirais. ⁽⁴⁶⁾

13.5.9. Substituição por azitromicina

Em regra, os macrólidos são utilizados durante períodos de tempo curtos e, por isso, não se torna necessário, na prática clínica, fazer qualquer alteração ou ajuste à terapêutica (sendo apenas conveniente observar a evolução clínica do doente). Contudo, nos indivíduos infectados com VIH, estes fármacos podem ser utilizados como profilaxia e tratamento de *Mycobacterium avum-intracellular* durante largos períodos, pelo que é necessário recorrer a um ajuste ou alteração das terapêuticas. Uma possível alteração consiste na substituição da eritromicina ou da claritromicina por azitromicina que apresenta um menor número de interações com a terapêutica anti-retroviral. ⁽⁴²⁾

Porém, mesmo com este macrólido é necessário ter algumas precauções já que, por exemplo, o SQV/r pode causar prolongamento do intervalo QT e como a azitromicina também apresenta este efeito adverso pode ocorrer uma sobreposição da toxicidade, aumentando o risco de arritmias ventriculares, incluindo torsade de pointes e até morte súbita. ⁽⁴²⁾

13.6. Interações entre as estatinas e os anti-retrovirais

Com o desenvolvimento da terapêutica anti-retroviral tem sido possível aumentar a esperança média de vida dos indivíduos afectados pelo VIH/SIDA. Na população mais idosa infectada pelo VIH, podem surgir inúmeras alterações metabólicas entre as quais níveis elevados de colesterol e triglicéridos. Além da idade, existem anti-retrovirais (como os IP) que são capazes de aumentar os níveis dos lípidos em circulação. Desta forma, é muito frequente a co-administração de anti-retrovirais com fármacos correctores do perfil lipídico, especialmente com as estatinas. ⁽³⁵⁾

As estatinas (inibem a enzima HMG-CoA redutase – enzima que faz parte da biossíntese de colesterol) são metabolizadas pelos citocromos P450 e, por isso, os inibidores da protease (principalmente o ritonavir) podem levar a um aumento dos níveis séricos destas devido à inibição do CYP3A4, podendo surgir problemas de eficácia clínica e/ou de rabdomiólise – principal efeito adverso associado às estatinas. No entanto, a pravastatina e a rosuvastatina não são extensamente metabolizadas pelos CYP, estando menos susceptíveis a estas interações e, desse modo, são as mais utilizadas nos indivíduos a utilizar terapêutica anti-retroviral. ^{(35) (58) (59)}

13.6.1. Interação entre a atorvastatina/rosuvastatina e TPV/r

Pham *et al.* (2009) estudaram os efeitos da administração concomitante de TPV/r com duas estatinas diferentes (atorvastatina e rosuvastatina). A atorvastatina é extensamente metabolizada pelo CYP3A4 originando metabolitos que também apresentam actividade inibitória na HMG-CoA redutase. Pelo contrário, a rosuvastatina não é substrato do CYP3A4 nem é muito metabolizada. ⁽⁵⁹⁾

Da administração de rosuvastatina com TPV/r, estes autores verificaram um aumento na AUC e no valor de C_{max} da primeira em 37% e 123%, respectivamente, quando comparado com a monoterapia com a estatina (figura 20). ⁽⁵⁹⁾

Tal como demonstra a figura 21, o TPV/r também leva a alterações na farmacocinética da atorvastatina, causando um aumento no valor de AUC e de C_{max} , embora mais acentuados (aumentos em cerca de 9 vezes). A formação dos metabolitos desta enzima foi diminuída (AUC de cada metabolito diminui em cerca de 80%), o que indica uma diminuição na metabolização da atorvastatina. ⁽⁵⁹⁾

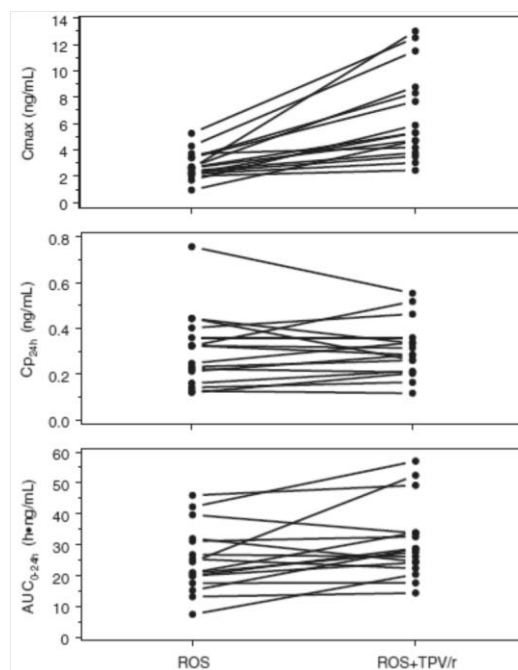


Figura 20 – Efeito do TPV/r nos parâmetros farmacocinéticos da rosuvastatina. ⁽⁵⁹⁾

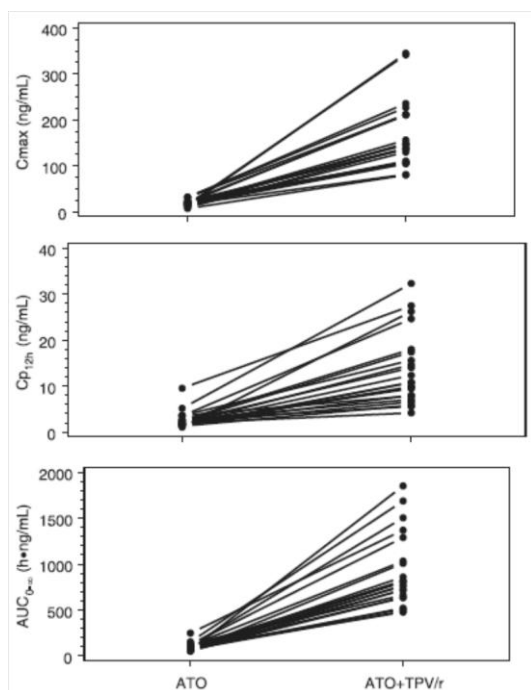


Figura 21 – Efeito do TPV/r nos parâmetros farmacocinéticos da atorvastatina.⁽⁵⁹⁾

(transportador de efluxo que facilita a excreção hepatobiliar e encaminha os fármacos para o lúmen intestinal reduzindo a absorção intestinal) – a atorvastatina também é substrato destes dois transportadores. O tipranavir, o ritonavir e o lopinavir são potenciais inibidores destes dois transportadores e, conseqüentemente, levam a uma diminuição da excreção hepatobiliar e aumento da absorção das duas estatinas em estudo (pela inibição do transportador BCRP), bem como a uma diminuição da entrada dos fármacos no hepatócito, permanecendo em circulação em maiores quantidades (pela inibição do OATP1B1). Como tal, este parece ser o mecanismo responsável pela interação entre a rosuvastatina e o TPV/r.⁽⁵⁹⁾

No caso da atorvastatina, a juntar a este mecanismo de interação baseado na inibição dos transportadores, ocorre inibição do seu metabolismo, já que o RTV é um potente inibidor do CYP3A4 (enzima que metaboliza a atorvastatina), daí que o efeito da administração de TPV/r com esta estatina tenha maior interferência clínica.⁽⁵⁹⁾

Uma das principais conseqüências dos níveis aumentados das estatinas em circulação é a rabdomiólise. Além disso, com a diminuição do aporte de fármacos até ao hepatócito, há uma menor inibição da enzima HMG-CoA redutase (encontra-se no interior dos hepatócitos) e, por conseqüência, também se verifica uma diminuição da eficácia terapêutica.⁽⁵⁹⁾

Uma vez que a rosuvastatina não é metabolizada pelo CYP3A4, a inibição desta enzima pelo RTV não é explicação para o aumento dos níveis plasmáticos desta estatina. O principal metabolito da mesma é formado pelo CYP2C9 e, apesar de *in vitro* se verificar uma inibição desta enzima por parte do tipranavir, *in vivo* tal não acontece, ou seja o mecanismo desta interação também não envolve a via do CYP2C9. A rosuvastatina também não é substrato da P-gp (que é inibida pelo RTV), mas é substrato do transportador OATP1B1 (transportador de influxo que facilita a entrada dos fármacos nos hepatócitos) e do BCRP

13.7. Interações dos anti-retrovirais com antiácidos

Os fármacos antiácidos são responsáveis, tal como o nome indica, pela diminuição da secreção gástrica e assim diminuem o refluxo gastroesofágico (ou azia). Como existem alguns medicamentos desta classe no mercado sob a forma de MNSRM, o estudo das suas interações é de grande importância. Tendo em conta os efeitos adversos a nível gastrointestinal que estão adjacentes à terapêutica anti-retroviral, é relativamente comum a utilização deste tipo de fármacos nos doentes com VIH/SIDA. (35) (60)

13.7.1. Interações dos antiácidos com IP

Com a alteração do pH gástrico, haverá interferência na absorção de inúmeros fármacos já que alguns, como o atazanavir e o nelfinavir, requerem um ambiente ácido para a absorção ser mais eficaz (mesmo na administração com ritonavir, verifica-se uma diminuição da concentração plasmática de atazanavir se utilizado um anti-ácido como o omeprazol, a cimetidina ou a ranitidina). (60)

Quando os antiácidos são administrados concomitantemente com indinavir, fosamprenavir, darunavir, lopinavir ou tipranavir potenciados com ritonavir, esta diminuição da absorção não se verifica. No entanto, a administração de omeprazol (40mg) aumenta os níveis plasmáticos de SQV, presumivelmente devido não só a um aumento da solubilidade deste fármaco em ambiente menos ácido como também devido à capacidade de o omeprazol inibir a glicoproteína P. (60)

13.7.2. Interação entre etravirina e omeprazol/ranitidina

A etravirina (INNTR) é metabolizada pelo CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19, seguindo-se a glucuronidação dos seus metabolitos. *In vivo* este anti-retroviral é um indutor do CYP3A4 e um inibidor da subfamília CYP2C. (60)

Schöller-Gyüre *et al.* (2008) avaliaram o efeito de dois antiácidos na farmacocinética da etravirina. Aquando da administração de ranitidina verificaram uma ligeira diminuição das concentrações séricas do anti-retroviral mas ao introduzir omeprazol na terapêutica, juntamente com a etravirina, o efeito foi o contrário (níveis plasmáticos do anti-retroviral aumentaram). Os efeitos pela ranitidina e pelo omeprazol traduziram-se numa diminuição no valor de AUC em 14% e num aumento deste parâmetro em 41%, respectivamente. (60)

A ligeira diminuição evidenciada pela co-administração com ranitidina é explicada com base na diminuição da acidez gástrica. Por outro lado, e como era de

esperar, o aumento induzido pelo omeprazol não é explicado pelo mesmo mecanismo. (60)

Estes investigadores estudaram então o efeito do omeprazol nas razões metabólicas (obtidas por AUC_{24h} etravirina/ AUC_{24h} metabolito) dos dois principais metabolitos obtidos da etravirina - M8 (obtido pela metabolização pelo CYP2C19) e M12 (obtido da biotransformação da etravirina pelo CYP3A4), encontrando-se representadas na figura 22. Dos gráficos obtidos constatou-se que da inibição da metabolização deste anti-retroviral pelo omeprazol (com consequente aumento da concentração plasmática do mesmo), resultou também um aumento da metabolização a M12 com a mesma magnitude, pelo que a razão metabólica para M12 não sofreu alterações significativas. Quanto ao M8 verificou-se um aumento da sua razão metabólica (em 4 vezes), o que significa que ocorreu uma diminuição da exposição ao M8. Assim, estes resultados sugerem que o mecanismo de interacção entre o omeprazol e a etravirina baseia-se na inibição do CYP2C19 por competição enzimática, já que o anti-ácido em causa também utiliza esta via metabólica. (60)

Estudos prévios têm demonstrado que os outros inibidores da bomba de prótons têm um potencial para interacções mais fraco do que o omeprazol e, além disso, considerando o perfil de segurança da etravirina e a falta de relação entre a farmacocinética da etravirina e efeitos adversos, leva a querer que esta interacção não é clinicamente significativa. Porém, a inibição do CYP2C19 pelo omeprazol pode-se tornar relevante para outros anti-retrovirais que utilizem esta via como a principal forma de biotransformação. (60)

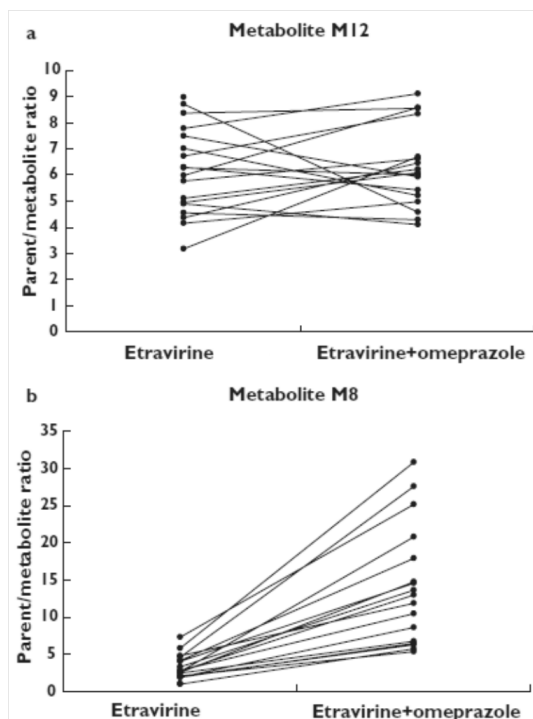


Figura 22 – Efeito da administração de omeprazol na razão metabólica (AUC_{24h} etravirina vs AUC_{24h} metabolitos) de M12 (a) e de M8 (b) obtidos a partir da etravirina (adaptado de (60)).

13.8. Interações da terapêutica anti-retroviral com antiepilépticos e anticonvulsivantes

Certos antiepilépticos e anticonvulsivantes, de que são exemplos o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, são potentes indutores dos citocromos P450 (pela ativação do PXR, embora com potências diferentes) o que poderá levar à ineficácia terapêutica de anti-retrovirais como os IP e alguns INNTR. Ao mesmo tempo, alguns INNTR podem diminuir as concentrações plasmáticas da fenitoína. Desta forma, é necessário monitorizar os níveis séricos dos fármacos anticonvulsivantes/antiepilépticos e ajustá-los às margens terapêuticas ou deverão ser substituídos por outros com menor capacidade de interferência no CYP, como a gabapentina ou o levotiracetam. ⁽³⁵⁾

13.8.1. Interações entre a zidovudina e o ácido valpróico

O ácido valpróico é muitas vezes utilizado nos indivíduos infectados pelo VIH não só devido à sua capacidade anticonvulsivante como também pelo facto de contribuir para uma estabilização do humor. Tem uma baixa potencialidade de desenvolvimento de interações mediadas pelos CYP, no entanto, apresenta uma interação bem descrita com a zidovudina já que inibe a glucuronidação desta, através de uma inibição por competição da enzima UGT2B7 (via metabólica da AZT). Assim, a administração concomitante de ácido valpróico com AZT provoca um aumento da exposição à AZT (ácido valpróico aumenta o valor de AUC da AZT em cerca de 80%) que permite uma acumulação do metabolito zidovudina-monofosfatado, responsável pela hematotoxicidade (anemia). ⁽⁶¹⁾

Para se perceber melhor a dimensão e a importância desta interação na clínica, Antoniou *et al.* (2004) apresentaram um caso clínico de um homem seropositivo com 42 anos de idade. Este doente apresentava, além da infecção pelo VIH, convulsões efectuando um regime anticonvulsivante com carbamazepina, clobazam (benzodiazepina) e gabapentina. Iniciou a terapêutica anti-retroviral (zidovudina, lamivudina e abacavir) em Julho de 2002, data em que apresentava os seguintes parâmetros clínicos: hemoglobina de 10,5 g/100mL (13,0-17,0 g/100mL); hematócrito de 30,6% (39-49%); carga viral de 34 796 cópias/mL; e uma contagem de CD4⁺ de 16 células/mm³. ⁽⁶¹⁾

Não foi evidente nenhuma interação entre a carbamazepina e o regime anti-retroviral, contudo, o doente continuava a ter uma média de uma crise convulsiva por mês, pelo que foi adicionado ao tratamento ácido valpróico (em Abril de 2003). Nesta

altura os parâmetros clínicos tinham sofrido algumas alterações, todas benéficas para o indivíduo, tal que: hemoglobina de 12,6 g/100mL; hematócrito de 35,8%; carga viral de 319 cópias/mL; e uma contagem de CD4⁺ de 298 células/mm³.⁽⁶¹⁾

Dois meses depois o doente foi hospitalizado devido a novas crises de convulsões e após análise dos parâmetros hematológicos verificou-se uma descida muito acentuada da hemoglobina (2,2 g/100mL) e do hematócrito (6,3%). Não se detectou hemólise, hemorragia gastrointestinal nem défice de ferritina, vitamina B12 ou de ácido fólico. Procedeu-se então à interrupção da terapêutica anti-retroviral sem alteração do regime anticonvulsivante e, após transfusões sanguíneas, o nível de hemoglobina estabilizou nas 9,3 g/100mL (em 4 semanas).⁽⁶¹⁾

Em Julho de 2003 foi iniciado um novo regime anti-retroviral em que a estavudina substituíu a AZT e, em Outubro do mesmo ano, o nível de hemoglobina encontrava-se nas 14,3 g/100mL e a contagem de CD4⁺ nos 621 células/mm³.⁽⁶¹⁾

Como tal, tornou-se evidente que a interacção entre o ácido valpróico e a AZT era o mecanismo responsável pela anemia isto porque: durante o regime anti-retroviral e o regime anticonvulsivante iniciais (sem ácido valpróico) não houve diminuição da hemoglobina; diminuição da hemoglobina registou-se quando se iniciou o ácido valpróico; ao interromper o regime que incluía AZT mas mantendo o ácido valpróico no regime anticonvulsivante os níveis de hemoglobina estabilizaram; e ao substituir a AZT por estavudina o doente não voltou a revelar anemia, mesmo com a administração do ácido valpróico.⁽⁶¹⁾

13.9. Interações entre anti-retrovirais e benzodiazepinas ou anti-depressivos

Muitas vezes, aquando do diagnóstico de infecção pelo VIH ou SIDA, é necessário recorrer a consultas de psicologia uma vez que esta patologia clínica poderá significar um choque psicológico para o doente, poderá ocorrer exclusão social, perda de amigos ou abandono familiar. Como tal, poderão ser prescritos antidepressivos ou benzodiazepinas para controlar o estado psicológico do doente.⁽⁶²⁾

As benzodiazepinas, utilizadas no tratamento da ansiedade e/ou das insónias, podem atingir concentrações tóxicas aquando da administração concomitante com inibidores dos CYP. Este facto é válido para o midazolam, triazolam, alprazolam, diazepam e zolpidem, devendo ser considerada como terapia mais segura o lorazepam ou o oxazepam que não são substratos do CYP3A4.⁽⁴²⁾

Relativamente aos antidepressivos, os tricíclicos têm maior envolvimento nas interações relacionadas com os CYP. Sendo metabolizados fundamentalmente pelo CYP3A4, a administração concomitante de IP pode aumentar os seus níveis séricos, verificando-se níveis potencialmente tóxicos. Além disso, a administração de antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina juntamente com SQV/r ou com LPV/r, por exemplo, pode potenciar o prolongamento do intervalo QT com arritmias ventriculares, torsades de pointes ou até mesmo morte (interacção por sobreposição da toxicidade).⁽⁴²⁾

Os inibidores da receptação de serotonina (fluoxetina, paroxetina, escitalopram e sertralina) são muitas vezes considerados os antidepressivos de primeira escolha, pois são melhor tolerados que os tricíclicos, mas também podem apresentar os seus níveis elevados pelos inibidores dos CYP, havendo possibilidade de se atingir níveis tóxicos e, conseqüentemente, convulsões, alterações do ritmo cardíaco e até coma. Porém, estas interações não são assim tão lineares havendo também situações em que estes antidepressivos apresentam uma diminuição nos seus níveis séricos (paroxetina com fosamprenavir/ritonavir) ou que induzem um aumento da concentração plasmática, por exemplo, dos fármacos anti-retrovirais descritos como inibidores da protease (fluoxetina com ritonavir).⁽⁴²⁾

13.9.1. Interacção entre fluoxetina e ritonavir

A fluoxetina é administrada na forma de mistura racémica (os dois isómeros têm eficácia farmacológica) e metabolizada a norfluoxetina (apenas o isómero S deste metabolito é activo farmacologicamente) por várias isoformas CYP incluindo o CYP2D6 e o CYP3A4. Além disso, a fluoxetina e os seus metabolitos são potentes inibidores do CYP2D6 (enantiómeros S são mais potentes), podendo a inibição envolver também o CYP3A4.⁽⁶³⁾

Estas propriedades podem ser explicadas com base num estudo de Ouellet *et al.* (1998) em que é visível que a administração de fluoxetina (30mg de 12 em 12 horas) induz um aumento em cerca de 19% na AUC_{∞} do RTV (600mg por dia). A conversão do ritonavir a M1 e M11 é mediada, fundamentalmente, pelo CYP3A4, enquanto que o principal metabolito do RTV (M2) é obtido tanto por CYP2D6 como por CYP3A4. O efeito da fluoxetina no RTV baseia-se, essencialmente, na inibição do CYP2D6 já que o aumento nos níveis plasmáticos do RTV não são assim tão elevados, mas um ligeiro efeito inibitório no CYP3A4 não pode ser descartado. Daí resulta uma diminuição da

metabolização do RTV e, conseqüentemente, um aumento na exposição a este anti-retroviral.⁽⁶³⁾

Também existe alguma inibição enzimática por competição por parte do RTV no CYP2D6, além da inibição do CYP3A4, o que se poderá manifestar em ligeiros aumentos na concentração de fluoxetina (ou de outros fármacos substratos do CYP2D6 e/ou do CYP3A4).⁽⁴²⁾

13.9.2. Interacção entre paroxetina e FPV/r

Lee *et al.* (2007) mostraram que da co-administração de FPV/r e paroxetina pode resultar uma diminuição dos níveis séricos totais (forma livre e ligada) do antidepressivo (AUC₀₋₂₄ da paroxetina diminui cerca de 45% aquando da co-administração do FPV potenciado com RTV). A paroxetina não alterou os parâmetros farmacocinéticos dos anti-retrovirais utilizados (dados não mostrados).⁽⁶²⁾

Além disso, constatou-se um aumento da fracção livre em todos os indivíduos do estudo após a administração de FPV/r em cerca de 30%, o que indica que ocorreu um deslocamento da ligação às proteínas plasmáticas.⁽⁶²⁾

O mecanismo exacto desta interacção ainda não está esclarecido, mas existem várias possíveis explicações para a diminuição dos níveis de paroxetina, entre as quais se destacam: deslocamento da ligação da paroxetina às proteínas plasmáticas por parte do fosamprenavir ou do ritonavir, o que aumenta a possibilidade de metabolização e conseqüente eliminação do fármaco (explicação mais provável); indução do CYP3A4 pelo fosamprenavir (este anti-retroviral apresenta um efeito misto de indutor/inibidor do CYP3A4) ou de outra enzima dos citocromos P450 pelo FPV ou também pelo RTV; e diminuição da absorção da paroxetina pela administração de FPV/r.⁽⁶²⁾

Esta última explicação é muito pouco provável, isto porque a diarreia (reacção adversa da paroxetina) seria de esperar, maioritariamente, naqueles indivíduos que apresentavam uma exposição intestinal da paroxetina superior, contudo tal não aconteceu e nos que apresentaram diarreia a diferença entre a AUC da monoterapia e da terapia conjunta foi significativamente menor do que os indivíduos que não manifestaram este efeito adverso.⁽⁶²⁾

13.10. Interações entre citotóxicos e a terapêutica anti-retroviral

Com o controlo da evolução da infecção pelo VIH pela utilização de regimes anti-retrovirais eficazes, a incidência de linfomas não-Hodgkins e de Sarcoma de Kaposi (associados à SIDA) diminuiu. Porém, os seropositivos continuam a apresentar um risco superior para o desenvolvimento de outros tipos de cancro, como linfomas de Hodgkin, relativamente aos indivíduos não infectados pelo VIH. ⁽⁴³⁾

Os anticancerígenos também são substratos do CYP3A4, pelo que é comum a ocorrência de interações. Existem estudos que relatam um maior risco de anemia, neutropenia e leucopenia nos doentes submetidos à quimioterapia com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (utilizados para o tratamento de linfomas não-Hodgkin) juntamente com um regime anti-retroviral contendo IP. Este facto pode ser explicado pela inibição do CYP3A4 pelos IP com consequente aumento dos níveis plasmáticos dos citotóxicos e dos seus efeitos adversos. Efeitos contrários, isto é, de diminuição da concentração dos anti-tumorais, são possíveis de ocorrer quando estes são administrados com indutores do CYP3A4 (INNTR – efavirenz, nevirapina e etravirina), verificando-se um decréscimo da eficácia da quimioterapia. ⁽⁴³⁾

13.10.1. Interações entre o irinotecano e alguns IP

O atazanavir, o indinavir e o lopinavir, além de inibirem o CYP3A4, também

apresentam capacidade inibitória sobre as enzimas da glucuronidação podendo aumentar os níveis plasmáticos dos citotóxicos ou dos seus metabolitos que utilizam esta via, como é o caso do irinotecano (e do SN38). ⁽⁴³⁾

Coronas et al. (2008) investigaram o efeito de LPV/r nos parâmetros farmacocinéticos do irinotecano em sete doentes com sarcoma de Kaposi. O irinotecano é convertido por uma série de enzimas em vários

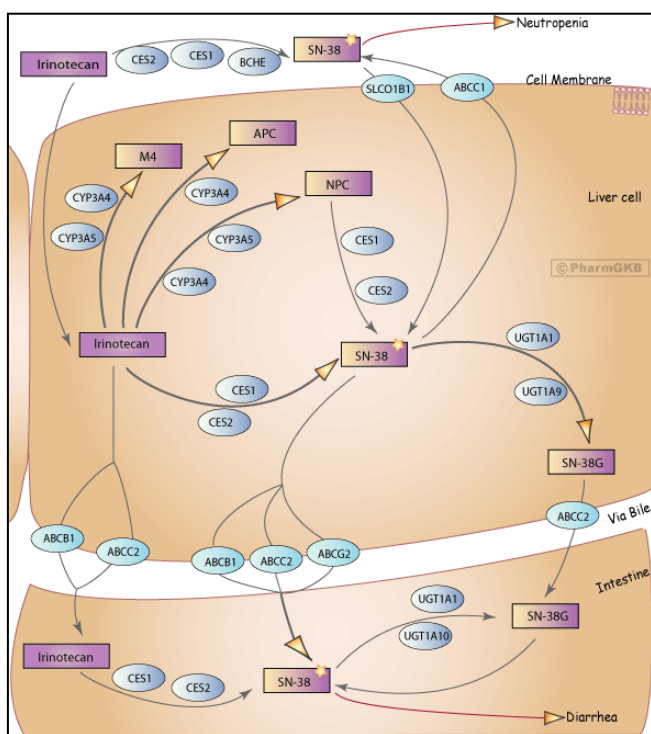


Figura 23 – Esquema da farmacocinética do irinotecano. ⁽⁵⁸⁾

metabolitos, incluindo o APC (pelo CYP3A4) e o SN38 (por enzimas hepáticas e extra-hepáticas). A metabolização do irinotecano em SN38 pode causar hematotoxicidade (neutropenia) ou diarreia, se ocorrer na corrente sanguínea ou no lúmen intestinal, respectivamente. Este metabolito pode ser destoxificado a nível hepático por glucuronidação (pela enzima UGT1A9 e, especialmente, pela enzima UGT1A1).^{(58) (64)}

Estes investigadores verificaram então que a co-administração de LPV/r com irinotecano levava a uma redução da AUC do metabolito oxidado (APC) em 81% e a uma inibição da formação de SN38 glucuronado (SN38G) definida por uma diminuição em 36% na razão das AUC de SN38G vs SN38. Assim, é evidente a inibição do CYP3A4 (diminuição da quantidade de APC) bem como da UGT1A1 (diminuição da destoxificação do SN38) por LPV/r. Este duplo efeito resultou numa maior disponibilidade do irinotecano e do seu metabolito tóxico (SN38), com aumento da incidência da diarreia e neutropénia.⁽⁶⁴⁾

Tendo em conta todos estes problemas que podem surgir aquando da necessidade de quimioterapia em doentes que utilizam regimes anti-retrovirais, a monitorização dos efeitos terapêuticos e tóxicos resultantes da co-administração de IP ou INNTR e os citotóxicos é um processo crítico e muito útil. Não existem normas para solucionar este problema, mas a utilização de zidovudina está fora de questão já que aí acentuava-se a mielosupressão, podendo o maraviroc ou o raltegravir ser uma possível solução uma vez que não são indutores nem inibidores de isoenzimas CYP. Os agentes antineoplásicos da classe dos antimetabólitos, como o metotrexato, a cisplatina e o rituximab apresentam um metabolismo independente do CYP3A4, pelo que as interações medicamentosas com IP e NNRTIs são improváveis. A suspensão da terapêutica anti-retroviral também não é recomendada pois apesar dos riscos de interações, um bom controlo das mesmas permitirá uma melhoria na taxa de sobrevivência.⁽⁴³⁾

13.11. Interações com os anticoagulantes e antiagregantes plaquetários

13.11.1. Interação entre a varfarina e anti-retrovirais

A varfarina é um dos anti-coagulantes mais utilizados e existe na forma de uma mistura racémica (S e R-varfarina). Os dois isómeros diferem em termos de potência e de metabolismo (a S-varfarina é 2 a 5 vezes mais potente que a R-varfarina e é

biotransformada pelo CYP2C9, enquanto que o isômero R utiliza o CYP1A2 e CYP3A4 para a sua metabolização).⁽⁴³⁾

A maioria das interações medicamentosas associadas à varfarina são relacionadas com a inibição ou indução do CYP2C9, no entanto, alterações no CYP1A2 e/ou no CYP3A4 também podem causar alterações nos níveis plasmáticos de varfarina. Tendo em conta a alta taxa de efeitos adversos que este anticoagulante pode acarretar, é extremamente importante compreender essas interações e efectuar ajustes da dose terapêutica ao longo da terapia, monitorizando através da medição

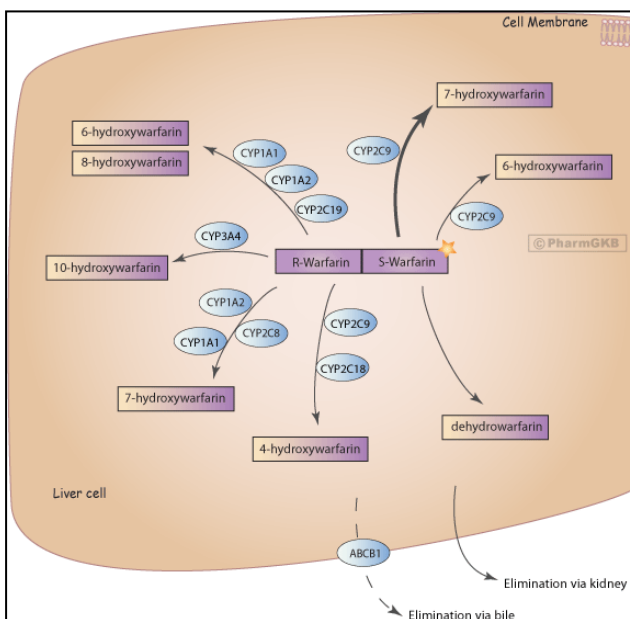


Figura 24 – Esquema da farmacocinética da varfarina.⁽⁵⁸⁾

do INR (índice internacional normalizado ou razão normalizada internacional do tempo de protrombina), que avalia a capacidade de coagulação no indivíduo.⁽⁴³⁾

Um INR elevado aumenta o risco de complicações hemorrágicas, sendo graves quando é superior a 4,0. Por sua vez, um INR sub-terapêutico (inferior ou igual a 2,0) pode causar complicações trombóticas.⁽⁴³⁾

Uma vez que o ritonavir apresenta um efeito misto sobre o CYP3A4 (inibidor e indutor) e é inibidor do CYP2C9 (principal enzima responsável pela metabolização da S-varfarina), este IP poderá conduzir a concentrações plasmáticas de varfarina muito elevadas (supra-terapêuticas), podendo ocorrer hemorragias – efeito atenuado pela capacidade de indução sob o CYP3A4. No entanto, também são reportados casos de interações entre o RTV e a varfarina em que os doentes apresentam uma diminuição no INR. O efavirenz também é capaz de inibir e induzir o CYP2C9, pelo que também pode ocorrer diminuição e aumento, respectivamente, da eficácia terapêutica da varfarina aquando da utilização de EFV.⁽⁴³⁾

Assim, tendo em conta o efeito misto dos inibidores da protease e dos INNTR e sabendo-se dos efeitos que poderão resultar de concentrações sub ou supra-terapêuticas de varfarina, nos casos de administração concomitantes destes fármacos, é necessário

monitorizar com frequência os valores de INR (tendo o mesmo cuidado quando um destes anti-retrovirais é descontinuado).⁽⁴³⁾

13.11.2. Interacções com o clopidogrel

O clopidogrel é um antiagregante plaquetário, metabolizado por vários citocromos P450, destacando-se o CYP2C19 e são os seus metabolitos que têm actividade farmacológica. Deste modo, a co-administração de um inibidor do CYP2C19 (como a etravirina, delavirdina e efavirenz) levará a uma diminuição da activação farmacológica deste pró-fármaco e, conseqüentemente, verifica-se uma diminuição da

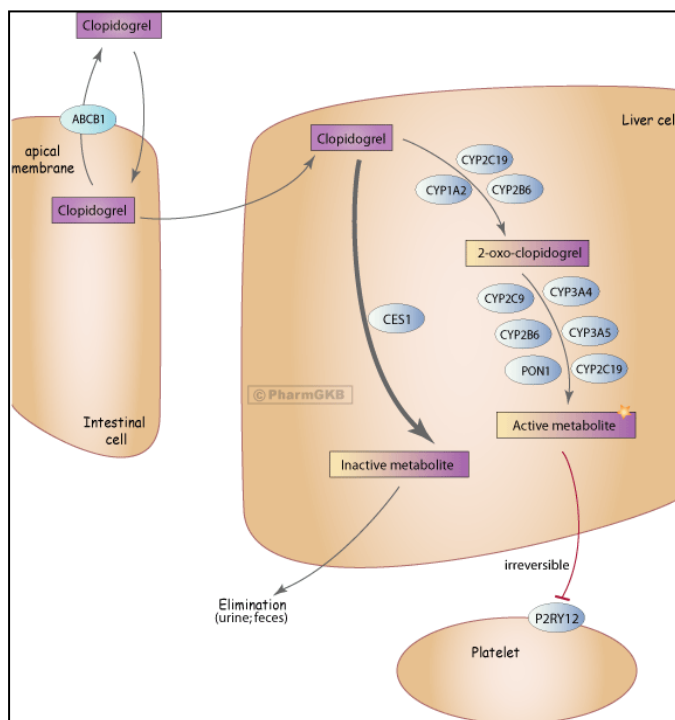


Figura 25 – Esquema da farmacocinética do clopidogrel.⁽⁵⁸⁾

actividade antiagregante, pelo que estes fármacos estão contra-indicados nos doentes que fazem clopidogrel.⁽⁴³⁾

13.11.3. Interacção dos antiagregantes e dos anticoagulantes com o tipranavir

O tipranavir pode potenciar o risco de hemorragias em doentes que fazem terapia anticoagulante ou antiagregante plaquetar (ou com outros fármacos que alteram a homeostasia, como inibidores da trombina, trombolíticos ou fármacos que causem trombocitopénia), pelo que a sua utilização com varfarina ou com clopidogrel não está recomendada.⁽⁴²⁾

13.12. **Interacções com substância ilícitas, derivados opióides e metadona**

Os toxicodependentes são um dos principais grupos de risco para a transmissão do VIH, pelo que é muito provável que um doente infectado com este vírus esteja a fazer um regime anti-retroviral ao mesmo tempo que toma drogas ilícitas, que é administrado qualquer derivado opióide (para fins terapêuticos ou não) ou que faz tratamento com metadona.⁽⁶⁵⁾

13.12.1. Interações entre anti-retrovirais e drogas ilícitas

Existem poucos estudos sobre a interação entre os fármacos anti-retrovirais e as drogas utilizadas ilegalmente. ⁽⁶⁵⁾

O MDMA ou ecstasy é metabolizado pela isoforma CYP2D6 e em concentrações elevadas pode causar extrema agitação, convulsões, aumento da frequência cardíaca e/ou paragem cardíaca e até morte. Existem algumas evidências de que o ritonavir, que além de inibir o CYP3A4 pode inibir outras isoenzimas CYP como o CYP2D6, pode aumentar os níveis séricos da droga em questão, com potenciais consequências perigosas e/ou mesmo fatais. Encontra-se descrito na literatura um caso de um homem de 32 anos com SIDA que faleceu após o consumo de 180mg de MDMA (apresentou inúmeros sintomas entre os quais taquicardia, convulsões e paragem cardiorespiratória fatal). Este indivíduo já havia administrado quantidades equivalentes de ecstasy anteriormente sem revelar reacções adversas graves, contudo desde que tinha iniciado RTV (600mg duas vezes ao dia) no seu regime anti-retroviral ainda não tinha consumido essa droga ilegal. Foram detectados níveis de MDMA cerca de dez vezes superiores ao esperado, já que com a administração de RTV ocorreu inibição da enzima CYP2D6 e, conseqüentemente, não houve metabolização do MDMA. ⁽⁶⁵⁾

O tetrahydrocannabinol (substância activa de *Cannabis* ou marijuana) apresenta estudos muito limitados em co-administração com os anti-retrovirais e aparenta ter poucas interações clinicamente significativas com estes fármacos. Já a cocaína, outro estimulante, não parece interagir significativamente com a terapêutica anti-retroviral, isto porque pode ser metabolizada por três vias distintas sendo elas a hidrólise espontânea, degradação por colinesterases hepáticas ou séricas e a biotransformação pelo CYP3A4 em norcocaína. Ao inibir a enzima CYP3A4 seria de esperar um aumento na concentração plasmática de cocaína, contudo, tendo em conta que esta via metabólica é minoritária para esta substância (responsável por menos de 10% da metabolização da mesma) as alterações não aumentam o seu risco de toxicidade. Também com pouca importância clínica, a indução do CYP3A4 pela nevirapina ou pelo efavirenz provocará um ligeiro aumento na quantidade de norcocaína, potenciando o risco de hepatotoxicidade. ⁽⁶⁵⁾

13.12.2. Interações entre anti-retrovirais e derivados opióides

A morfina e os derivados opióides (como é o caso da heroína, codeína, fentanilo, metadona, buprenorfina e tramadol) são utilizados em inúmeras situações como

analgésicos ou anestésicos. Contudo, de um modo geral, quando administrados com EFV ou NVP (ou outros indutores), sofrem uma redução das suas concentrações séricas e, conseqüentemente, verifica-se uma diminuição da eficácia terapêutica ao mesmo tempo que se verifica uma diminuição dos casos de overdose (especialmente quando são utilizados de forma ilícita).⁽⁶⁵⁾

Pelo contrário, a utilização de fármacos com propriedades de inibição enzimática podem causar aumentos nas concentrações plasmáticas que podem ser fatais. Por exemplo, a co-administração de fentanilo com um inibidor do CYP3A4 causa um aumento nas concentrações do primeiro, o que pode aumentar ou prolongar os efeitos adversos desse fármaco com potencial falha respiratória ou morte.⁽⁴²⁾

13.12.3. Interações entre a metadona e a terapêutica anti-retroviral

A metadona é um agonista opióide sintético utilizado, desde 1965, no tratamento da dependência de opiáceos (como terapia de substituição da heroína). A sua principal via de biotransformação é pelo CYP3A4, mas podem estar envolvidos outros CYP como o CYP2D6, CYP1A2 e CYP2B6. Por esta razão, existe uma grande diversidade de potenciais interações entre os vários fármacos existentes e a metadona.⁽⁶⁶⁾

Como é de prever, a administração de efavirenz ou nevirapina (potentes indutores do CYP) pode causar níveis de metadona diminuídos, que se manifestam com sintomas de abstinência em indivíduos que efectuem tratamento de substituição com este fármaco. Nestas situações, os doentes podem precisar de uma dose de metadona superior, mas nem sempre esse ajuste da dose é da mesma magnitude que a redução que ocorreu com a administração do indutor enzimático. Por exemplo, existem estudos que concluem que para compensar uma redução provocada pela nevirapina de 50% no valor de AUC da metadona é necessário aumentar a dose da última em apenas 16%.⁽⁶⁵⁾

A delavirdina é um INNTR que inibe o CYP3A4, pelo que é responsável por um aumento nos níveis de metadona, mas sem conseqüências clínicas.⁽⁶⁶⁾

Os fármacos anti-retrovirais da classe dos INTR não apresentam na sua farmacocinética a intervenção de CYP nem do transportador P-gp, contudo existe referência a interações medicamentosas entre estes fármacos (especialmente a zidovudina) e a metadona. A metadona parece aumentar o valor de AUC da AZT, sendo a inibição da UGT pela metadona o mecanismo de interação aqui envolvido. O significado clínico desta interação não está totalmente esclarecido, no entanto os doentes devem ser vigiados pois pode surgir sintomatologia associada aos níveis tóxicos

de AZT facilmente confundíveis com a abstinência opiácea. A estavudina e a didanosina (outros dois INTR) ficam com valores de AUC inferiores quando são co-administradas com metadona, sendo o efeito mais evidente no caso da didanosina. A explicação mais provável para esta diminuição é a maior exposição dos fármacos à degradação pelos ácidos gástricos, uma vez que a metadona diminui a motilidade gastrointestinal e, conseqüentemente, a absorção fica diminuída. ⁽⁶⁵⁾

Relativamente à administração concomitante de IP com metadona, os estudos têm sido um pouco controversos ou menos previsíveis. *In vitro*, e tal como seria de esperar, os valores de AUC da metadona aumentam duas vezes quando esta é co-administrada com RTV, devido à capacidade deste anti-retroviral inibir os CYP. Porém, inúmeros estudos *in vivo* revelam uma diminuição nos valores de AUC da metadona com a administração de ritonavir. A mesma controvérsia ocorre em estudos que envolvem o lopinavir e o nelfinavir, pelo que se prevê que estes três IP possam induzir uma via metabólica alternativa da metadona. ⁽⁶⁵⁾

A administração de metadona com saquinavir pode potenciar o efeito de prolongamento do intervalo QT causado por este anti-retroviral, ou seja existe uma sobreposição da toxicidade. ⁽⁴²⁾

13.13. Interações entre anti-retrovirais e o álcool

13.13.1. Interação por sobreposição de toxicidade

O efavirenz é hepatotóxico, podendo induzir insuficiência hepática, pelo que a administração concomitante com outras substâncias que possam causar problemas hepáticos (como é o caso do álcool) pode-se revelar num problema para a saúde do doente. ⁽⁴²⁾

13.13.2. Interação entre o álcool e o abacavir

O álcool, mais concretamente o etanol, é metabolizado pela enzima álcool desidrogenase (ADH) em acetaldeído, o qual é posteriormente convertido em acetato através da enzima aldeído desidrogenase (ALDH). O abacavir é o único anti-retroviral que é metabolizado por uma enzima que faz parte da via metabólica do álcool (a ADH). ^{(35) (42)}

O ABC é fosforilado por uma única via metabólica de modo a originar um produto activo (inibidor da transcriptase reversa) e não são esperadas interações relevantes com outros fármacos pela via de enzimas CYP uma vez que as suas vias

metabólicas são essencialmente pela ADH (formação de um metabolito carboxilado ou 2269W93) e pela UGT (metabolito conjunto com grupo glucuronil ou 361W94). Assim, como o etanol também requer a via metabólica da ADH, há evidências de uma competição entre o ABC e esta substância e, conseqüentemente, ocorre inibição da formação do metabolito carboxilado e aumento do metabolito 361W94. ⁽⁶⁷⁾

Com base neste conhecimento, McDowell *et al.* (2000) estudaram o efeito do álcool nos parâmetros farmacocinéticos do abacavir. O estudo incluiu 25 homens infectados pelo VIH, divididos em três grupos em que foram administrados 600mg de ABC, 0,7g de etanol por Kg de peso do indivíduo ou 600mg de ABC e 0,7g/Kg de etanol. ⁽⁶⁷⁾

Não se verificou alterações estatisticamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do etanol com a adição de ABC. No entanto, na presença de etanol ocorreu um aumento significativo no C_{max} , no valor de AUC e no $t_{1/2}$ do ABC em cerca de 15%, 41% e 26% respectivamente. ⁽⁶⁷⁾

A par destas alterações verificou-se que a excreção urinária do ABC apresentava perfis diferentes comparando a administração concomitante com etanol com a monoterapia de ABC (quadro III). Constatou-se uma diminuição em 17% no metabolito 2269W93 e um aumento em 11% do metabolito 361W94, o que comprova a falha na metabolização do ABC pela ADH (devida à presença do outros substratos desta enzima) e a parcial compensação pela via metabólica da UGT. No total da eliminação deste anti-retroviral não se verificou grandes mudanças. Apesar de estatisticamente significativa, as alterações farmacocinéticas registadas não aparentam ter grande importância clínica, porém convém sempre alertar para possíveis interações. ⁽⁶⁷⁾

Quadro III – Efeito do etanol no perfil de excreção urinária do ABC (adaptado de ⁽⁶⁷⁾).

Drug and parameter	Abacavir treatment (n = 25)	Abacavir-ethanol treatment (n = 24)	Median difference in % excreted ^a
Abacavir ^b			
GLSM (95% CI) ^c	2.54 (2.15, 2.94)	3.91 (3.37, 4.44)	
Median (range)	2.51 (0.98, 5.60)	3.80 (1.69, 7.24)	1.38* (0.73, 1.91)
2269W93 ^b			
GLSM (95% CI)	26.88 (24.39, 29.36)	10.14 (8.34, 11.95)	
Median (range)	26.78 (16.04, 40.55)	9.00 (5.11, 22.56)	-17* (-17.70, -13.04)
361W94 ^b			
GLSM (95% CI)	24.54 (22.50, 26.57)	35.72 (31.00, 40.43)	
Median (range)	23.51 (17.01, 36.40)	36.60 (7.34, 63.39)	11.0* (7.28, 14.11)
Total ^b			
GLSM (95% CI)	53.96 (50.10, 57.82)	49.77 (44.25, 55.29)	
Median (range)	51.08 (37.44, 71.58)	53.81 (18.80, 71.35)	-4.0 (-8.11, 1.58)

Notas: * P<0,05

13.13.3. Interações com o álcool ao nível dos CYP

O consumo crónico de álcool poderá provocar uma redução na concentração plasmática de fármacos anti-retrovirais metabolizados pelo CYP2E1 e CYP3A4, enquanto que o consumo agudo poderá levar a níveis plasmáticos aumentados de fármacos devido à inibição de CYP2C9 e CYP2C19. ⁽⁶⁵⁾

13.14. Interações entre anti-retrovirais e alimentação

Muitos fármacos demonstram uma melhor absorção e uma melhor biodisponibilidade quando são administrados sem alimentos (fosamprenavir, zalcitabina, maraviroc e didanosina, por exemplo). Outros, como o lopinavir, a etravirina, o darunavir e o atazanavir, são mais bem absorvidos se administrados com alimentos. Estas possíveis interações são importantes uma vez que ao serem capazes de alterar a absorção e a biodisponibilidade podem comprometer a eficácia terapêutica. ⁽⁴²⁾

Além da alteração da velocidade do esvaziamento gástrico, a alimentação pode interferir na absorção dos fármacos por um mecanismo de dissolução, isto é, fármacos lipossolúveis apresentam uma absorção mais eficaz na presença de alimentos ricos em gordura (tipranavir), ao contrário do amprenavir e do indinavir que apresentam uma biodisponibilidade diminuída na presença deste tipo de alimentos. O efavirenz deverá ser administrado juntamente com uma alimentação sem gordura de modo a retardar a absorção e a diminuir os efeitos adversos. ^{(35) (42)}

13.15. Influência dos suplementos alimentares e produtos naturais na terapêutica anti-retroviral

13.15.1. Interações com a Erva de São João

Hypericum perforatum (ou Hipericão) é talvez a planta medicinal com maior perfil de interações nas terapêuticas farmacológicas. É utilizada como anti-depressivo e é um potente indutor da P-gp e do CYP3A4 (pela activação do PXR pelo mecanismo descrito anteriormente), pelo que é responsável pela redução dos níveis plasmáticos de inúmeros fármacos, como é o caso dos IP e dos INNTR (fortemente metabolizados pelo CYP3A4). ⁽³⁵⁾

Moore *et al.* (2000) mostraram não só que a Erva de São João era capaz de activar o PXR, como também demonstraram que a hiperforina, além da actividade antidepressiva, era o principal constituinte desta planta responsável por essa activação. De acordo com os seus estudos, estes investigadores concluíram que dos cerca de 20

constituintes dos extractos de Hipericão, a maioria apresentava pequena ou nula actividade PXR e da análise da expressão do CYP3A4 nos extractos e num isolado com apenas hiperforina verificaram a indução da expressão desta enzima. ⁽⁶⁸⁾

Existem estudos em que é evidente a alteração na farmacocinética dos anti-retrovirais aquando da administração de hipericão. Num desses estudos, foi administrado hipericão (300mg, padronizado para 0,3% de hipericina, três vezes por dia) e indinavir (800 mg a cada 8 horas) a oito voluntários saudáveis e verificou-se uma redução no valor de AUC₀₋₈ e de AUC_{8-∞} do anti-retroviral em cerca de 57% e 81%, respectivamente, comparando com a monoterapia com o IP. ⁽⁴²⁾

13.15.2. Interacções com o sumo de toranja

Também com grande importância nas interacções com fármacos, o sumo de toranja apesar de afectar a actividade do CYP3A4 (por inibição), não parece ter grande interferência na medicação anti-retroviral. ⁽³⁵⁾

A administração concomitante de sumo de toranja com SQV pode aumentar as concentrações plasmáticas deste, devido à inibição do metabolismo de primeira passagem na parede intestinal causada por certos compostos presentes nas toranjas. A ingestão de 400 ml de sumo de toranja antes da administração de 600mg de saquinavir (na forma de mesilato), em 8 indivíduos saudáveis, aumentou o valor de AUC e a biodisponibilidade oral deste em 50% e 100%, respectivamente, em comparação com a administração de água. ⁽⁴²⁾

13.15.3. Interacções com suplementos à base de alho

O alho (*Allium sativum*) é outro produto natural utilizado para diferentes fins medicinais (como antiagregante plaquetário, antiasmático, antibiótico, antigripal e expectorante, anti-hipertensivo, anti-inflamatório, hipoglicemiante e antidislipidémico) que pode interagir com os fármacos, incluindo os anti-retrovirais. O facto de ser indutor do CYP3A4 e do transportador de efluxo P-gp, bem como a possível inibição do transportador de influxo MRP-2, vão contribuir para a diminuição das concentrações séricas de fármacos que utilizem estas vias, como é o caso do saquinavir. Apesar de a quantidade de alho ingerida nos alimentos não ser suficientemente elevada para causar esta interacção, existem suplementos à base de alho que poderão comprometer a eficácia da terapêutica anti-retroviral. ^{(42) (69)}

13.15.4. Interacções com o Cardo de leite

Outra planta medicinal que pode interagir com os anti-retrovirais é a Silimarina (ou outros derivados de Cardo de leite – *milk thistle*), que é utilizada nos problemas hepáticos incluindo hepatite B e C. Como estes problemas hepáticos são comuns nos indivíduos infectados com VIH, a utilização desta planta com os anti-retrovirais é comum. Esta planta é capaz de diminuir, embora sem grande significado clínico, as concentrações plasmáticas de alguns anti-retrovirais como é o caso do IDV. ⁽⁴²⁾

13.16. Outras interacções com a terapêutica anti-retroviral

Os IP como potentes inibidores que são das enzimas CYP, podem aumentar as concentrações sanguíneas de outros fármacos como os derivados alcalóides da ergotamina (utilizados nas enxaquecas), os bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem e verapamil, por exemplo; utilizados na angina de peito, na hipertensão e nas arritmias cardíacas) e os imunossuppressores (como o tacrolímus ou o sirolímus utilizados para a prevenção da rejeição de órgãos transplantados). ⁽³⁵⁾

No gráfico da figura 26 é possível verificar o efeito do nelfinavir nos níveis séricos do sirolímus. Para este imunossupressor observam-se concentrações plasmáticas aumentadas devido à inibição da sua metabolização pelo nelfinavir (inibidor do CYP3A4). Ao interromper a terapêutica com o nelfinavir (ou com outro inibidor do CYP3A4) os níveis plasmáticos do imunossupressor regressam a valores mais baixos e normais podendo, em algumas situações, ocorrer rejeição dos órgãos. ⁽⁷⁰⁾

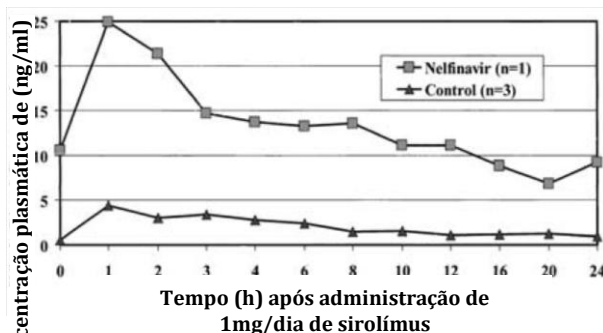


Figura 26 – Efeito da administração de nelfinavir na concentração plasmática de sirolímus (adaptado de ⁽⁷⁰⁾).

Os contraceptivos orais também são metabolizados pelas enzimas CYP, especialmente pelo CYP3A4, pelo que a utilização de indutores desta enzima (como a nevirapina e o efavirenz) poderão diminuir os níveis dos primeiros fármacos e daí surgir uma gravidez não desejada. Assim sendo, apesar de actualmente ser possível evitar a transmissão vertical do VIH, é recomendado o uso de métodos de barreira que, além de não estarem sujeitos a interacções medicamentosas, são o único método contraceptivo eficaz na prevenção da transmissão sexual do VIH. ⁽³⁵⁾

A infecção pelo VIH/SIDA é evidente em todas as idades e nas faixas etárias mais idosas começam a surgir problemas relacionados com a disfunção erétil, podendo surgir situações de co-administração de anti-retrovirais com sildenafil ou tadalafil. Tendo em conta que no seu metabolismo também intervêm os CYP hepáticos dos citocromos P450, especialmente o CYP3A4, nos indivíduos que utilizam inibidores destas enzimas (inibidores da protease do VIH, por exemplo) deve-se ter alguma precaução, podendo ser necessário recorrer a doses mais baixas dos fármacos para a disfunção erétil ou a administrações menos frequentes. Estes fármacos inibidores da enzima fosfodiesterase tipo 5 quando existem em concentrações plasmáticas mais elevadas causam diminuição da pressão arterial, tonturas e desmaios, distúrbios da visão e priapismo (erecção dolorosa e prolongada).⁽⁴³⁾

14. Prevenção, Detecção e Resolução das interacções medicamentosas

Existe uma grande variedade de interacções medicamentosas envolvendo os fármacos anti-retrovirais, muitas delas são imprevisíveis e o problema tem tendência a aumentar devido ao desenvolvimento constante de novos fármacos com actividade anti-VIH. Estas interacções podem ter um grande impacto na saúde do doente e levar a morbidades se não forem convenientemente controladas. ⁽⁸⁾

Assim sendo, a identificação de interacções clinicamente significativas entre fármacos é fundamental para garantir a segurança e a eficácia dos regimes anti-retrovirais utilizados. Nos doentes que usam medicamentos com uma margem terapêutica estreita este controlo deve ser ainda mais rigoroso, pois aí a possibilidade de ocorrências de interacções clinicamente relevantes é maior. Para que a identificação, detecção e prevenção das interacções medicamentosas seja eficaz, é essencial que o médico e o farmacêutico tenham acesso a toda a medicação que o doente está a utilizar ou que interrompeu. ⁽⁸⁾⁽⁷¹⁾

Deste modo, o ideal será a criação de uma base de dados universal, em que os profissionais de saúde têm acesso a informações relevantes dos doentes (como a situação patológica e a medicação actual). A prescrição electrónica pode incorporar sistemas de alerta para possíveis interacções (ou outros problemas relacionados com os medicamentos) entre os medicamentos co-prescritos, podendo ainda incorporar-se sistemas informáticos que permitam a elaboração de sugestões ou alternativas a essa administração. Existem inúmeros tipos de sistemas de alerta, de acordo com a gravidade do problema, em que pode ser obrigatório que o médico ou o farmacêutico apresente uma justificação clínica para continuar a prescrição mesmo com a interacção. ⁽⁸⁾⁽⁷¹⁾

Muitos estabelecimentos de saúde, especialmente os hospitais, com a prescrição electrónica permitiram a revisão ou validação das mesmas por farmacêuticos, o que melhorou o envolvimento deste profissional de saúde na equipa de saúde. Assim sendo, reduziu-se o número de problemas relacionados com os medicamentos, incluindo as interacções medicamentosas, tornou-se mais fácil, rápida e eficaz a resolução destes problemas, aumentou-se o efeito benéfico dos medicamentos e reduziu-se os seus efeitos adversos. A par deste modo de intervenção, as visitas clínicas do farmacêutico

ao doente também são, muitas vezes, cruciais para a prevenção, detecção e resolução das interações medicamentosas. ⁽⁷¹⁾

As *guidelines* ou protocolos clínicos apresentam conteúdos bem fundamentados, pelo que são também um modo de se diminuir todos os problemas que possam surgir da administração dos fármacos. A implementação da dose unitária também é um factor contribuinte para a redução desses problemas. ⁽⁷¹⁾

Além disso, existem bases de dados que apresentam as interações medicamentosas que existem entre os inúmeros fármacos existentes na actualidade, havendo bases de dados gerais (www.medscape.com/druginfo/druginterchecker e http://www.drugs.com/drug_interactions.php) e específicas para a medicação do VIH, tais como: www.hiv-druginteractions.org, www.hivinsite.com, www.tthivclinic.com/interact_tables.html, www.hopkins-hivguide.org e www.clinicalcareoptions.com/HIV.aspx. ⁽⁸⁾

Após a detecção da interacção na prática clínica, deve-se avaliar o que é mais vantajoso para o doente, isto é, se interromper a terapêutica ou controlar a interacção. Deste modo é útil considerar a possibilidade de substituição dos medicamentos participantes na interacção por outros que não comprometam a eficácia terapêutica e que não apresentem interações. No caso dos medicamentos que não podem ser substituídos, pode-se adoptar um ajuste da dose e/ou a monitorização contínua das condições clínicas do doente (níveis plasmáticos de fármacos ou parâmetros bioquímicos que demonstrem o estado da interacção medicamentosa). ⁽⁷¹⁾

15. Conclusão

Com o crescente desenvolvimento de novos fármacos, é cada vez mais frequente a ocorrência de interações não só entre fármacos, como também entre os fármacos e os hábitos de vida dos doentes (alimentação, utilização de plantas medicinais, consumo de álcool, tabaco ou drogas ilícitas).

Conhecendo-se o mecanismo das interações e as consequências que daí advêm é possível prevenir, detectar, corrigir e até mesmo monitorizá-las. Sendo os anti-retrovirais potentes inibidores e/ou indutores da expressão de várias enzimas relacionadas com a farmacocinética dos fármacos, a terapêutica anti-retroviral apresenta dos maiores riscos de interações medicamentosas de entre todos os fármacos. Na prática clínica existem diversas interações com significado clínico e para as quais existem alternativas. Outras interações podem ser de enorme utilidade pois possibilitam uma melhor biodisponibilidade de outros fármacos e, conseqüentemente, uma melhoria da eficácia do regime terapêutico e da adesão à terapêutica.

A maior parte das interações medicamentosas só são avaliadas após a entrada do medicamento no mercado, o que pode acarretar inúmeros problemas para o doente relacionados não só com o aumento da toxicidade, como também com a diminuição da eficácia e o desenvolvimento de resistências.

Ao longo desta dissertação verificou-se a existência de muitos estudos que descrevem as interações na terapêutica anti-retroviral, no entanto, são evidentes alguns resultados não confirmatórios e até mesmo controversos em relação aos anteriormente descritos. Há ainda situações em que se comprova a existência de uma interação *in vitro* mas sem significado *in vivo*, pelo que é necessário confirmar a ausência de perigo de falha terapêutica ou de aumento da toxicidade na prática clínica. O facto de alguns anti-retrovirais apresentarem um efeito misto de indutor e inibidor das enzimas envolvidas na farmacocinética é outro aspecto que deve ser mais bem estudado, pois pode ser muitas vezes o responsável pelas discrepâncias nos diferentes estudos.

Existem bases de dados com informação das interações medicamentosas existentes na terapêutica da infecção do VIH e nas co-morbilidades adjacentes a esta patologia. Na maioria dos casos são sugeridas alternativas e, como tal, desde que bem estudadas as interações medicamentosas podem ser evitadas, detectadas e corrigidas a tempo e monitorizadas. O maior contacto entre os profissionais de saúde e entre estes e os doentes também é um factor a ter em conta na resolução destes tipos de problemas.

16. Bibliografia

- (1). Portal da Saúde (Publicação Online em 15 de Fevereiro de 2010). *Enciclopédia da Saúde, Doenças, Doenças Infecciosas, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida*. URL: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/doencas/doencas+infecciosas/sida.htm>. Acedido a 03 de Março de 2011.
- (2). Mark Cichocki, R.N. (Atualizado em 16 de Maio de 2010). *An HIV Timeline - The History of HIV*. About.com AIDS/HIV. URL: <http://aids.about.com/od/newlydiagnosed/a/hivtimeline.htm>. Acedido a 18 de Março de 2011.
- (3). Vetorial.net. *História da AIDS/H.I.V.* URL: <http://www.vetorial.net/~gapa-rg/hist.htm>. Acedido a 18 de Março de 2011
- (4). UNAIDS, the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (Ed.). *25 Years of AIDS*. 2006.
- (5). Ferreira, W. & Sousa, J. *Microbiologia*. Editora Lidel, 2002. Vol. III, pp. 275-314.
- (6). Hardman, J. G. & Limbird, L. E. *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Editora McGraw-Hill, 2005, 10ª edição. Capítulo 51: 1011-1033.
- (7). UNAIDS, the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (Ed.). *Global Report - UNAIDS Report On The Global Aids Epidemic|2010*. 2010.
- (8). Seden, K., et al. Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009, 64: 5-8.
- (9). Carter, J. & Saunders, V. *Virology, Principles and Applications*. Editora Wiley, 2007. Capítulo 16 e 17: 185-211.
- (10). Antunes, F. *Manual sobre Doenças Infecciosas*. Editora Permanyer Portugal, Lisboa, 2003. Secção 2 e 7: 13-24, 179-234.
- (11). Rowland, T. (Publicação Online em 1 de Março de 2009). *Potencial os Stem Cells to Cure HIV*. All Things Stem Cell. URL: <http://www.allthingsstemcell.com/page/4/>. Acedido a 2 de Abril de 2011.
- (12). Bennett, D., et al. The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance. *International Medical Press, Antiviral Therapy*. 2008, 13: 1-13.
- (13). Shetty, N.; Tang, J. W. & Andrews, J. *Infectious Disease: Pathogenesis, Prevention, and Case Studies*. Editora Wiley-Blackwell, 2009. Capítulo 18: 476-485.

- (14). World Health Organization (Ed.). *WHO Recommendations On The Diagnosis Of Hiv Infection In Infants And Children*. HIV/AIDS Programme, 2010.
- (15). AVERTing HIV and AIDS. *The Origin of AIDS and HIV and the First Cases of AIDS*. URL: <http://www.avert.org/origin-aids-hiv.htm>. Acedido a 16 de Junho de 2011.
- (16). Ferreira, M. O. S. História de uma descoberta: o VIH-2. Em *Infecção VIH/SIDA, 2.º Curso de Pós-graduação* (ed. Lecour, H. & Castro, R. S.). 2004, pp. 31-38.
- (17). Adler, M. W. *ABC of AIDS*. Fifth edition. Editora BMJ Books, Londres, 2001, 5ª edição.
- (18). Centers for Disease Control and Prevetion. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>. Acedido a 22 de Abril de 2011.
- (19). Kallings, L. O. The first postmodern pandemic: 25 years of HIV/ AIDS. *Journal of Internal Medicine*. 2007, 263: 218-243.
- (20). CPLP/UNAIDS (Ed.). *Epidemia de VIH nos países de língua oficial portuguesa - Situação atual e perspectivas futuras rumo ao acesso universal à prevenção, tratamento e cuidados*. Dezembro de 2010, 2ª edição.
- (21). UNAIDS/WHO (Ed.). *Guidelines for Using HIV Testing Technologies in Surveillance*. Working Group on Global HIV/AIDS/STI Surveillance, 2009.
- (22). Katzung, B. G. *Farmacologia Básica e Clínica*. Editora McGraw-Hill, 2007, 10ª edição. Capítulo 49: 717-735
- (23). Sweetman, S. C. *Martindale - The Complete Drug Reference*. Editora Pharmaceutical Press, 2009, 36ª edição. pp. 856-951.
- (24). Drugs Information Online. URL: <http://www.drugs.com/ppa/etravirine.html>. Acedido a 16 de Junho de 2011.
- (25). World Health Organization (Ed.). *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents - 2010 revision*. HIV/AIDS Programme, 2010.
- (26). EACS (Ed.). *Guidelines - European AIDS Clinical Society*. Abril 2011, versão 5-4.
- (27). UNAIDS/WHO (Ed.). *A History of the HIV/AIDS Epidemic with emphasis on Africa*. 05 de Setembro de 2003.
- (28). Marques, J. & Freitas, M. Emergências e urgências de Saúde Pública: falando de DDO e outras, em jeito de Vademecum. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 2007. 23: 431-438.
- (29). Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (Ed.). *Infecção VIH/SIDA: A Situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2010*. Fevereiro, 2011.
- (30). Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Ed.). *Prontuário Terapêutico – 9*, Ministério da Saúde, 2010. pp: 56-64.

- (31). Betes, J. G.; Velázquez, P. L. & Estes, C. G. *Manual Normon*. Laboratorios Normon (Ed.), 2007, 8ª edição. pp. 337-347, 415-182. Disponível online.
- (32). Ito, K.; Iwatsubo, T., et al. Prediction of Pharmacokinetic Alterations Caused by Drug-Drug Interactions: Metabolic Interaction in the Liver. *Pharmacological Reviews*, 1998, 50: 387-411.
- (33). Leucuta, S. E. & Vlase, L. Pharmacokinetics and Metabolic Drug Interactions. *Current Clinical Pharmacology*, 2006, 1: 5-20.
- (34). Aronson, J. K. Classifying drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 58: 343-344.
- (35). Highleyman, L. *Drug Interactions and Anti-HIV Therapy*. Editora BETA (Bulletin of Experimental Treatments for AIDS), San Francisco, 2005, pp: 20-29.
- (36). Shargel, L.; Wu-Pong, S. & Yu, A. B. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. Editora McGraw-Hill's, 2004, 5ª Edição.
- (37). Vermeir, M., et al. Absorption, Metabolism, and Excretion of Darunavir, a New Protease Inhibitor, Administered Alone and with Low-Dose Ritonavir in Healthy Subjects. *Drug Metabolism and Disposition*, 2009, 37: 809-920.
- (38). Sevrioukova, I. F. & Poulos, T. L. Structure and mechanism of the complex between cytochrome P4503A4 and ritonavir. *PNAS - Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107: 18422-18427.
- (39). Healan-Greenberg, C., et al. A Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitor Is a Novel Functional Inhibitor of Human Pregnane X Receptor. *Drug Metabolism and Disposition*, 2007, 36: 500-507.
- (40). Dussault, I., et al. Peptide Mimetic HIV Protease Inhibitors Are Ligands for the Orphan Receptor SXR. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276: 33309-33312.
- (41). Weiss, J., et al. Induction of Multiple Drug Transporters by Efavirenz. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2009, 109: 242-250.
- (42). Drug Interactions Checker. *Drugs Information Online*. URL: http://www.drugs.com/drug_interactions.php. Acedido a 2 de Julho de 2011.
- (43). Pham, P. A. & Flexner, C. Emerging antiretroviral drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, 66: 235-239.
- (44). Ribera, E., et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and the once-daily combination of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients with tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 59: 690-697.
- (45). Droste, J. A. H., et al. Pharmacokinetic Study of Tenofovir Disoproxil Fumarate Combined with Rifampin in Healthy Volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49: 680-684.

- (46). Dooley, K. E.; Flexner, C. & Andrade, A. S. Drug Interactions Involving Combination Antiretroviral Therapy and Other Anti-Infective Agents: Repercussions for Resource-Limited Countries. *The Journal of Infectious Diseases*, 2008, 198: 1-14.
- (47). Wenning, L. A., et al. Effect of Rifampin, a Potent Inducer of Drug-Metabolizing Enzymes, on the Pharmacokinetics of Raltegravir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53: 2852-2856.
- (48). Sugatani, J., et al. Transcriptional Regulation of Human UGT1A1 Gene Expression: Activated Glucocorticoid Receptor Enhances constitutive Androstane Receptor/Pregnane X Receptor-Mediated UGT1A1 Regulation with Glucocorticoid Receptor-Interacting Protein 1. *Molecular Pharmacology*, 2005, 67: 845-855.
- (49). Soyinka, J. O., et al. Pharmacokinetic interactions between ritonavir and quinine in healthy volunteers following concurrent administration. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 69: 262-270.
- (50). Khaliq, Y., et al. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2001, 51: 591-600.
- (51). German, P., et al. Hepatotoxicity Due to a Drug Interaction between Amodiaquine plus Artesunate and Efavirenz. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44: 889, 890.
- (52). Tommasi, C., et al. Marked increase in etravirine and saquinavir plasma concentrations during atovaquone/proguanil prophylaxis. *Malaria Journal*, 2011, 10:141.
- (53). Lim, Y., et al. Inhibition of CYP3A4 expression by ketoconazole is mediated by the disruption of pregnane X receptor, steroid receptor coactivator-1, and hepatocyte nuclear factor 4a interaction. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2009, 19: 11-24.
- (54). Li, T. & Chiang, J. Y. L. Rifampicin Induction of CYP3A4 Requires PXR crosstalk with HNF4 α and co-activators, and suppression of SHP gene Expression. *Drug Metabolism Disposition*, 2006, 34: 756-764.
- (55). Abel, S., et al. Effects of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2008, 65: 27-37.
- (56). Koo, H. L.; Hamill, R. J. & Andrade, R. A. Drug-Drug Interaction between Itraconazole and Efavirenz in a Patient with AIDS and Disseminated Histoplasmosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45: 77-79.
- (57). La Porte, C. J. L., et al. Interaction Studies of Tipranavir-Ritonavir with Clarithromycin, Fluconazole, and Rifabutin in Healthy Volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53: 162-173.
- (58). Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB). URL: <http://www.pharmgkb.org/>. Acedido a 2 de Agosto de 2011.

- (59). Pham, P. A., et al. Differential Effects of Tipranavir plus Ritonavir on Atorvastatin or Rosuvastatin Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53: 4385–4392.
- (60). Schöller-Gyüre, M., et al. A pharmacokinetic study of etravirine (TMC125) co-administred with ranitidine and omeprazole in HIV-negative volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2008, 66: 508-516.
- (61). Antoniou, T., et al. Severe Anemia Secondary to a Probable Drug Interaction between Zidovudine and Valproic Acid. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38: 38-40.
- (62). Lee, M. J., et al. Interaction Study of the Combined Use of Paroxetine and Fosamprenavir-Ritonavir in Healthy Subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, 51: 4098-4104.
- (63). Ouellet, D., et al. Effect of Fluoxetine on Pharmacokinetics of Ritonavir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, 42: 3107-3112.
- (64). Corona, G. et al. Lopinavir-ritonavir dramatically affects the pharmacokinetics of irinotecan in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2008, 83: 601-606.
- (65). Antoniou, T. & Tseng, A. L. Interactions Between Recreational Drugs and Antiretroviral Agents. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2002, 36: 1598-1613.
- (66). Oliveira, S., et al. Interações medicamentosas entre a metadona e os anti-retrovirais. *Revista Toxicodependências*, 2010, 16: 59-66.
- (67). McDowell, J. A., et al. Pharmacokinetic Interaction of Abacavir (1592U89) and Ethanol in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2000, 44: 1686-1690.
- (68). Moore, L. B., et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000, 97: 7500-7502.
- (69). Berginc, K.; Trontelj, J. & Kristl, A. The Influence of Aged Garlic Extract on the Uptake of Saquinavir and Darunavir into HepG2 Cells and Rat Liver Slices. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2010, 25: 307-313.
- (70). Jain, A. K. B., et al. Nelfinavir, a Protease Inhibitor, Increases Sirolimus Levels in a Liver Transplantation Patient: A Case Report. *Liver Transplantation*, 2002, 8: 838-840.
- (71). Kawano, D. F., et al. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2006, 42: 487-495.
- (72). Mavedzenge, S. N., et al. *HIV self-testing among health workers*. World Health Organization (Ed.), 2011.

- (73). Carter, J. & Saunders, V. *Virology, Principles and Applications*. Editora Wiley, 2007. Capítulo 16 e 17: 185-211.
- (74). Shafer, R. W.; Rhee, S. & Bennett, D. Consensus drug resistance mutations for epidemiological surveillance: basis principles and potencial controversies. *International Medical Press, Antiviral Therapy*, 2008, 2: 59-68.
- (75). Santos, L. & Ramos, F. Interação alimento-medicamento. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, Maio/Junho de 2005, pp. 1-2.
- (76). Viveiro, J. Interações do álcool com medicamentos - I. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, 71: 73-74.
- (77). Kroon, L. A. Drug Interactions with Smoking. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2007, 64: 1917-1921.
- (78). Dean, A. Illicit drugs and drug interactions. *Australian Pharmacist*, 2006, 25: 684-689.
- (79). Kuhn, M. A. Herbal Remedies: Drug-Herb Interactions. *Critical Care Nurse*, 2002, 22: 22-35.
- (80). Gupta, A., et al. Intestinal Human Colon Adenocarcinoma Cell Line LS180 Is an Excellent Model to Study PXR, but Not CAR, Mediated CYP3A4 and MDR-1 Induction: Studies with Anti-Human Immunodeficiency Virus PI. *Drug Metabolism and Disposition*, 2008, 36: 1172-1180.
- (81). Tompkins, L. M. e Wallace, A. D. Mechanisms of Cytochrome P450 Induction. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2007, 21: 176-181.