

CONTRIBUIÇÃO DA SOCIEDADE DE INFECTOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (SIERJ) PARA O PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PROFILAXIA ANTIRRETROVIRAL PÓS-EXPOSIÇÃO DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO HIV (PEP)

2. Esquema antirretroviral para PEP

2.1. Esquema preferencial

O seguinte esquema antirretroviral está indicado para realização da profilaxia pós exposição, independente do tipo de exposição e material biológico envolvido:

Esquema preferencial para PEP Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) + Atazanavir (ATV/r)

Para o racional da escolha de um esquema adequado para PEP é necessário ser levado em consideração o momento do estabelecimento da infecção crônica, que ocorre assim que o vírus integra o seu genoma ao genoma do hospedeiro. Após esta integração duas coisas podem ocorrer: o HIV pode entrar em estado de latência dentro da célula ou iniciar uma replicação maciça com subsequente efeito citopático na célula infectada, mas o fato é que está estabelecida a infecção crônica. O raciocínio lógico é que para que um esquema profilático seja adequado, este precisa impedir que o vírus seja integrado ao genoma humano. Após a entrada do HIV nas células T CD4⁺, a transcriptase reversa transcreve o RNA em cDNA e após este estágio a integrase combina o DNA a outros cofatores celulares formando um complexo pré- integração e depois ela remove o nucleotídeo de cada terminação 3'DNA e expõe os grupos hidroxila reativos. Este é o momento limite. Daí para frente haverá integração do genoma do vírus ao genoma do hospedeiro e o hospedeiro estará definitivamente infectado por este vírus.

Os medicamentos inibidores da protease bem como os inibidores da maturação atuam impedindo a saída de vírus viáveis da célula, entretanto, este impedimento não é retroativo. A infecção já ocorreu (Flexer C, 1998). Já há vírus em estado de latência que estará pronto a se multiplicar sem qualquer barreira assim que o esquema profilático de 28 dias for interrompido. Assim sendo, os inibidores da protease não serviriam como coadjuvantes na prevenção, aumentando, desnecessariamente, o preço total dos medicamentos utilizados para PEP e acrescentando de forma notória os efeitos adversos relacionados a associação de medicamentos. É preciso destacar que dentre todas as classes de antirretrovirais orais, os que apresentam mais efeitos adversos são os inibidores da protease. O proposto neste documento levaria por exemplo a maior frequência de icterícia em vida real, acima da descrita e muitos pacientes abandonam o tratamento por isso. A associação do atazanavir ao ritonavir pode provocar diarreia e ainda apresenta interações com várias medicações de uso comum que tem seu metabolismo na via do CYP3A4. Dentro deste racional, os melhores medicamentos para utilização como profilaxia pós exposição são os que tem ação na etapa pré-

integrativa do ciclo de vida celular do HIV, como os inibidores de transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos. Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo de primeira geração, como efavirenz e nevirapina, têm efeitos adversos, como neurotoxicidade e hepatotoxicidade, que os tornam candidatos inadequados para PEP.

Inibidores de transcriptase análogos de nucleosídeos e nucleotídeo seriam, assim, os melhores candidatos para PEP. Dentro do racional, tanto dois como 3 análogos são bons esquemas para PEP, com poucos efeitos adversos pelo seu tempo curto de uso. O esquema que vínhamos usando até o momento, sinérgico, de fácil posologia e muito bem tolerado com AZT + 3TC + TDF é seguro e nossa prática clínica, mesmo na ausência de publicações nacionais, vem nos mostrando ao longo dos anos ser eficaz, e de baixo custo, levando-se em consideração preço, efeitos adversos e efetividade.

O correceptor CCR5 está envolvido na entrada do vírus e disseminação de uma célula para outra. Os vírus R5 trópicos estão quase sempre presentes na infecção inicial, enquanto que as cepas que usam o CXCR4 são observadas raramente nas fases precoces da infecção. Há, portanto, lógica pensar que inibidores de entrada, como os antagonistas de CCR5, possam parecer bons candidatos para PEP, porém, corre-se o risco hipotético de propiciarem a seleção de variantes de tropismo duplo que seriam, de fato, mais citopáticas e associadas a progressão mais rápida da doença causada pelo HIV.

Os inibidores de integrase poderiam, hipoteticamente, retardar a infecção mantendo o vírus na sua forma pré-integrativa, mas isso corresponderia a um risco para a ineficácia da profilaxia pós ou pré exposição (Gelderblom H.2008, Wu Y 2008, Stevenson M 1990).

Poderia utilizar muitos exemplos de falha de esquemas contendo IP em pacientes em infecção recente. Uso infecção recente como exemplo porque se uso IP num esquema profilático então estou considerando que já houve infecção e, se esta ocorreu há menos de 72 horas, é recente. Vamos ver o caso da bebê do Mississippi. Ela iniciou tratamento antirretroviral com menos de 30 horas após o nascimento. Apesar de parecer curada por vários meses, o HIV reapareceu, provavelmente à partir dos reservatórios latentes. Vários outros estudos tratando pessoas durante a infecção aguda e pré-soroconversão obviamente nunca lograram curar nenhuma pessoa infectada pelo HIV. Estudos como o Visconti, por exemplo, analisou o tratamento de pacientes iniciado antes da soroconversão e interrompido com uma média de tempo de 77 meses e observou que apesar do benefício imune obtido por parte destes pacientes, ninguém de fato se livrou da infecção pelo HIV (Sáez-Cirión A, 2013) Pensando agora no acidente de exposição ao HIV, a única forma de se tentar que o paciente não seja contaminado é não deixando que o vírus incorpore-se ao genoma do hospedeiro, ou seja, utilizando-se preferencialmente inibidores da transcriptase reversa com. A protease só vai atuar depois da integração do vírus ao genoma da célula humana. Caso a infecção já tenha sido adquirida, o uso de inibidores da protease funcionaria como no caso do tratamento

de uma infecção recente, ou super recente, com menores chances ainda de sucesso em abortar esta infecção, visto que o tratamento só durará 28 dias.

Pelas razões expostas solicitamos reconsiderar o esquema antirretroviral profilático proposto para PEP.

Nossa sugestão é:

- 1- Considerar TDF + 3TC + AZT

Referências bibliográficas:

1. Flexner C. HIV protease inhibitors. *N Engl J Med.* 1998;338:1281-1293
2. Gelderblom H, Vatakis D, Burke S, Lawrie S, Bristol G, Levy D: Viral complementation allows HIV-1 replication without integration. *Retrovirology* 2008, 5:60.
3. Wu Y: The second chance story of HIV-1 DNA: Unintegrated? Not a problem! *Retrovirology* 2008, 5:61.
4. Stevenson M, Haggerty S, Lamonica C, Meier C, Welch S, Wasiak A: Integration is not necessary for expression of human immunodeficiency virus type 1 protein products. *J Virol* 1990, 64:2421-2425
5. Sáez-Ciri3n A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et al. (2013) Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 9(3): e1003211. doi:10.1371/journal.ppat.1003211

Participaram da Reda33o Final do Documento os seguintes infectologistas:

Alberto Chebabo - Presidente da SIERJ
M3dico Infectologista do Hospital Universit3rio Clementino Fraga Filho – UFRJ
Infectologista do Laborat3rio Diagn3sticos da Am3rica – DASA

T3nia R.C.Vergara- Vice Presidente da SIERJ
Mestre em Doen3as Infec3iosas e Parasit3rias - UFRJ
Doutoranda em Medicina - UNIFESP
Pesquisadora Associada do Laborat3rio de Retrovirologia da UNIFESP

Karla R. O. de O. Ronchini – Secret3ria Geral da SIERJ
M3dica Infectologista da CCIH do Hospital Universit3rio Gaffr3e e Guinle – UNIRIO
Professora Dra. DIP da Universidade Federal Fluminense
Farmac3utica Bioqu3mica
Mestre em Doen3as Infec3iosas e Parasit3rias - UFRJ
Doutora em Ci3ncias (Imunologia) – USP

Lia Adler Cherman – Primeira Secretária SIERJ

Médica Infectologista Coordenadora da Clínica de AIDS – PAM 13 de Maio
Médica Referência em Genotipagem – RENAGENO – Ministério da Saúde

Mauro Sergio Treitsman – Tesoureiro SIERJ

Médico Infectologista de Serviço de Infectologia de Rede Hospitalar Privada
Membro da Câmara Técnica de Doenças Infecciosas do CREMERJ

Valéria R. Gomes – Segunda Tesoureira SIERJ

Professora da Disciplina de DIP da Faculdade de Ciências Médicas / HUPE-UERJ
Médica Infectologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ

Alberto Lemos – Coordenador de Informática Médica SIERJ

Coordenador da Residência Médica do Instituto Nacional de Infectologia da
FIOCRUZ.

Consultor de infecção em transplantes Hospital Universitário Clementino Fraga
Filho/UFRJ

Mestre em doenças infecciosas UFRJ

Márcio F. Fernandes

Médico Infectologista do Hospital Escola São Francisco de Assis- UFRJ
Médico Referência em Genotipagem- RENAGENO- Ministério da Saúde

Ricardo Sobhie Diaz – Consultor Técnico

Professor Adjunto e Livre Docente da Disciplina de Infectologia, Escola Paulista de Medicina,
Universidade Federal de São Paulo

Diretor do Laboratório de Retrovirologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de
São Paulo

Consultor Externo do Programa Nacional de DST/AIDS na área de Laboratório

Membro do Consenso para o Tratamento Antirretroviral de Adultos e Adolescentes do Ministério
da Saúde do Brasil.

Foi membro eleito do Conselho Governamental da International AIDS Society como
representante da América Latina e Caribe por dois mandatos consecutivos (2006-2010, 2010-
2014).

Docente da Disciplina de Infectologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São
Paulo.