

TAINÁ GUIMARÃES BARROS

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E MONITORAMENTO DE  
LAMIVUDINA (3TC) E ZIDOVUDINA (AZT) NA TERAPÊUTICA DO  
HIV-1 EM PACIENTES DE BELÉM – PA E SUAS CORRELAÇÕES  
COM AS FUNÇÕES HEPÁTICA, RENAL E NUTRICIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientadora: Profa. Dra. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak.

Belém – Pará

2007

TAINÁ GUIMARÃES BARROS

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E MONITORAMENTO DE  
LAMIVUDINA (3TC) E ZIDOVUDINA (AZT) NA TERAPÊUTICA DO  
HIV-1 EM PACIENTES DE BELÉM – PA E SUAS CORRELAÇÕES  
COM AS FUNÇÕES HEPÁTICA, RENAL E NUTRICIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientadora: Profa. Dra. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak.

Belém – Pará

2007

TAINÁ GUIMARÃES BARROS

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E MONITORAMENTO DE  
LAMIVUDINA (3TC) E ZIDOVUDINA (AZT) NA TERAPÊUTICA DO  
HIV-1 EM PACIENTES DE BELÉM – PA E SUAS CORRELAÇÕES  
COM AS FUNÇÕES HEPÁTICA, RENAL E NUTRICIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientadora: Profa. Dra. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak.

Belém – Pará

2007

TAINÁ GUIMARÃES BARROS

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E MONITORAMENTO DE  
LAMIVUDINA (3TC) E ZIDOVUDINA (AZT) NA TERAPÊUTICA DO  
HIV-1 EM PACIENTES DE BELÉM – PA E SUAS CORRELAÇÕES  
COM AS FUNÇÕES HEPÁTICA, RENAL E NUTRICIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientadora: Prof. Dra. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak  
Departamento de Patologia, ICB/UFPA

Banca Examinadora: Prof. Dr. Ricardo Ishak  
Departamento de Patologia, ICB/UFPA

Prof. Dr. José Ricardo dos Santos Vieira  
Departamento Fisiologia, ICB/UFPA

Prof. Dr. Luiz Fernando de Almeida Machado  
Departamento de Patologia, ICB/UFPA

Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma  
Núcleo de Medicina Tropical, UFPA

Belém, 20 de julho de 2007

Barros, Tainá Guimarães

Estudo Epidemiológico e Monitoramento de Lamivudina (3TC) e Zidovudina (AZT) na Terapêutica do HIV-1 em Pacientes de Belém – PA e suas Correlações com as Funções Hepática, Renal e Nutricional, Belém, Pará, 2007, 122p., Dissertação de Mestrado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

1. Monitoramento Terapêutico    2. Anti-retrovirais    3. HIV-1    4. CLAE /  
HPLC

“Só há um caminho para as grandes descobertas: é preciso pensar, planejar, buscar materiais próprios, testar, experimentar, tirar conclusões dos erros e acertos, recomeçando sempre, até conseguir o resultado desejado e tendo em mente que nada é impossível”.

(Leonardo Da Vinci, adaptado de Leonardo Da Vinci – A alma de um gênio, de Marislei Espíndula Brasileiro)

A Deus, inteligência suprema, causa primeira de todas as coisas.

A meus pais, Carlos e Nilzete, por todos os cuidados e educação, singelo  
testemunho de meu respeito, de meu amor.

Ao meu irmão, Raone, companheiro de infância e amigo da juventude.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao concluir este trabalho, desejo externar meus agradecimentos a todos que direta ou indiretamente foram importantes para sua realização.

À Profa. Dra. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak, por carinhosamente, confiar e acreditar na proposta deste trabalho desde o aceite para orientação. Meus sinceros agradecimentos pela oportunidade e que Deus a abençoe nesta tarefa de formar de maneira digna novos pesquisadores.

Ao Prof. Dr. Ricardo Ishak, que diligentemente apoiou e incentivou nossa proposta.

Aos Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira, pela amizade, apoio técnico e acompanhamento, determinantes para realização deste trabalho.

Ao caríssimo, Prof. MSc. Carlos Augusto Lima Barros, que sempre acreditou na minha capacidade de crescimento profissional, pelo apoio durante as entrevistas e coletas. Seu saber sempre norteará meus caminhos.

A todos os professores, que com seus conhecimentos teóricos subsidiaram este trabalho.

Ao Dr. Michael Green, do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), que cordialmente cedeu-nos padrão de zidovudina.

Ao Prof. Dr. Gerson Pianetti, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, que cordialmente cedeu-nos padrão de lamivudina.

Ao Prof. Dr. Rosivaldo dos Santos Borges, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Pará, que cordialmente cedeu-nos padrão de fenacetina.

Às caras farmacêuticas, Larissa Maria Guimarães Borges e Margareth Tavares Nascimento, pelo apoio durante a análise dos medicamentos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo suporte dispensado durante o curso, quanto à concessão de bolsa de estudo.

À Universidade Federal do Pará, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, pela irrefutável oportunidade de aperfeiçoamento e amadurecimento científico.

Ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Pará, junto ao Laboratório de Análises Clínicas e seus funcionários, que colaboraram disponibilizando espaço e material para análises bioquímicas.

À Secretaria Municipal de Saúde do Município de Belém, junto ao Centro de Atenção e Saúde a Doenças Infecciosas Adquiridas (CASA DIA), à psicóloga Francisca das Graças (gerente), à farmacêutica Ângela Socorro da Silva e todos funcionários da instituição que cordialmente colaboraram na coleta das amostras.

Aos pacientes que gentilmente doaram o material biológico para a realização desse trabalho. Que Deus privilegie e ilumine um cérebro para que o mais breve possível possa desenvolver uma vacina para este “flagelo da humanidade”, minimizando desta feita, o sofrimento de nossos irmãos.

## **SUMÁRIO**

<b>LISTA DE FIGURAS E QUADROS</b> .....	xii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	xviii
<b>RESUMO</b> .....	xx
<b>ABSTRACT</b> .....	xxi
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (SIDA/AIDS) .....	1
1.2 ETIOLOGIA .....	2
1.2.1 <b>A Família <i>Retroviridae</i></b> .....	2
1.2.2 <b>O Vírus da imunodeficiência humana (HIV)</b> .....	3
1.2.2.1 Características Morfológicas do HIV-1 .....	4
1.2.2.2 O Ciclo de Replicação do HIV-1 .....	5
1.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO HIV-1 .....	6
1.3.1 <b>Mecanismo de Transmissão do HIV-1</b> .....	8
1.3.2 <b>Distribuição do HIV</b> .....	9

1.3.2.1	No Mundo .....	9
1.3.2.2	No Brasil .....	12
1.4	PATOGENIA DO HIV-1 .....	15
1.5	TRATAMENTO .....	17
1.6	ANTI-RETROVIRAIS .....	19
1.6.1	<b>Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa .....</b>	20
1.6.2	<b>Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa .....</b>	24
1.6.3	<b>Inibidores da Protease .....</b>	26
1.6.4	<b>Toxicidade dos Anti-retrovirais .....</b>	29
1.6.5	<b>Monitoramento de Anti-retrovirais .....</b>	33
1.7	FUNÇÕES HEPÁTICA, RENAL E NUTRICIONAL .....	36
1.7.1	<b>Transaminases .....</b>	36
1.7.2	<b>Uréia .....</b>	37
1.7.3	<b>Creatinina .....</b>	37
1.7.4	<b>Índice de Massa Corpórea .....</b>	37
1.8	OBJETIVOS .....	39
1.8.1	<b>Objetivo Geral .....</b>	39
1.8.2	<b>Objetivos Específicos .....</b>	39
2.	<b><i>MATERIAL E MÉTODOS</i> .....</b>	40
2.1	ASPECTOS ÉTICOS .....	40
2.2	GRUPO POPULACIONAL EXAMINADO .....	41
2.3	OBTENÇÃO DA AMOSTRA .....	41

2.4	DETERMINAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL .....	42
2.5	ANÁLISES BIOQUÍMICAS .....	42
2.5.1	<b><i>Dosagem da Transaminase Glutâmica Oxalacética – TGO e Transaminase Glutâmica Pirúvica – TGP</i></b> .....	43
2.5.2	<b><i>Dosagem da Uréia</i></b> .....	43
2.5.3	<b>Dosagem da Creatinina</b> .....	44
2.6	DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE ZIDOVUDINA (AZT) E DE LAMIVUDINA (3TC) .....	44
2.6.1	<b>Instrumentação</b> .....	45
2.6.2	<b>Padronização</b> .....	47
2.6.2.1	Padrões .....	47
2.6.2.2	Preparo de Soluções – Padrões .....	48
2.6.2.3	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE/HPLC) .....	48
2.6.2.4	Preparação da Amostra .....	49
2.6.2.5	Metodologia de Extração da Amostra .....	49
2.6.2.6	Construção da Curva de Calibração .....	50
2.7	MÉTODOS ESTATÍSTICOS .....	55
3.	<b>RESULTADOS</b> .....	56
3.1	CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS .....	56
3.2	ANÁLISE LABORATOIAL .....	65
3.3	ESTUDO DE ASSOCIAÇÕES .....	71
3.3.1	<b>Concentração Plasmática de Zidovudina e Informações Demográficas</b> .....	71
3.3.2	<b>Concentração Plasmática de Zidovudina e Funções Hepática e Renal</b> .....	71

3.3.3	Concentração Plasmática de Lamivudina e Informações Demográficas .....	71
3.3.4	Concentração Plasmática de Lamivudina e Funções Hepática e Renal .....	72
3.3.5	Estado Nutricional, Concentração Plasmática de Zidovudina e de Lamivudina e Funções Hepática e Renal .....	72
3.4	PERFIS DO COMPORTAMENTO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DOS ANTI-RETROVIRAIS EM FUNÇÃO DE PARÂMETROS DAS FUNÇÕES NUTRICIONAL, HEPÁTICA E RENAL .....	73
4.	DISCUSSÃO .....	82
5.	CONCLUÇÕES .....	91
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	93
	<b>ANEXOS</b> .....	117

### LISTA DE FIGURAS E QUADROS

		Página
Figura 01	Representação esquemática do HIV-1 .....	4
Figura 02	Representação esquemática do ciclo de replicação do HIV-1 .....	7
Figura 03	Estimativa do número de pessoas infectadas pelo HIV-1 de acordo com a distribuição geográfica .....	8
Figura 04	Estrutura dos inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa .....	21
Figura 05	Estrutura dos inibidores não-nucleosídicos da	

	transcriptase reversa .....	24
Figura 06	Estruturas dos inibidores da protease do HIV .....	27
Figura 07	Foto ilustrativa do manuseio do cromatógrafo .....	46
Figura 08	Esquema básico de funcionamento de um equipamento para CLAE / HPLC .....	46
Figura 9	Cromatograma representativo da curva de calibração de zidovudina (AZT), com tempo de retenção em 5,563 minutos e padrão interno (fenacetina) com tempo de retenção em 18,918 minutos .....	51
Figura 10	Cromatograma representativo da curva de calibração de lamivudina (3TC), com tempo de retenção em 3,436 minutos e padrão interno (fenacetina) com tempo de retenção em 18,959 minutos .....	52
Figura 11	Cromatograma resultante de análise de amostra de paciente que faz uso de lamivudina (em 3,109 min.) e de zidovudina (em 5,704 min.), com padrão interno (fenacetina) em 18,910 minutos .....	53
Figura 12	Curva de calibração de zidovudina (AZT) .....	54
Figura 13	Curva de calibração de lamivudina (3TC) .....	55
Figura 14	Distribuição de freqüência de municípios de residência do grupo populacional examinado .....	57
Figura 15	Distribuição de freqüência dos bairros de residência na grande Belém, do grupo populacional examinado .....	57

Figura 16	Distribuição de freqüência por gênero do grupo populacional examinado .....	58
Figura 17	Distribuição de freqüência por estado civil do grupo populacional examinado .....	58
Figura 18	Distribuição de freqüência por faixa etária do grupo populacional examinado .....	59
Figura 19	Distribuição de freqüência por nível de escolaridade do grupo populacional examinado .....	59
Figura 20	Distribuição de freqüência por tipo de ocupação econômica do grupo populacional examinado .....	61
Figura 21	Distribuição de freqüência de grávidas no grupo populacional examinado .....	61
Figura 22	Distribuição de freqüência por situação de diagnóstico nas mulheres do grupo populacional examinado .....	62
Figura 23	Distribuição de freqüência por comportamento sexual do grupo populacional examinado .....	62
Figura 24	Distribuição de freqüência por uso de preservativo no grupo populacional examinado .....	63
Figura 25	Distribuição de freqüência por ano de registro da primeira sorologia positiva do grupo populacional examinado .....	63
Figura 26	Distribuição de freqüência por ocorrência de etilismo no grupo populacional examinado .....	64
Figura 27	Distribuição de freqüência por ocorrência de tabagismo	

	no grupo populacional examinado .....	64
Figura 28	Distribuição de freqüência por Índice de Massa Corporal (IMC) do grupo populacional examinado .....	65
Figura 29	Distribuição de freqüência por uso de lamivudina (3TC) e zidovudina (AZT) nos esquemas terapêuticos do grupo populacional examinado .....	66
Figura 30	Distribuição de freqüência por concentração plasmática de AZT no grupo populacional examinado, evidenciando concentrações acima e abaixo do ponto de corte de 0,362 µg/mL .....	67
Figura 31	Distribuição de freqüência por concentração plasmática de 3TC no grupo populacional examinado, evidenciando concentrações acima e abaixo do ponto de corte de 37,322 µg/mL .....	67
Figura 32	Distribuição de freqüência por uso de suplemento vitamínico, vitamina C (ácido ascórbico) ou polivitamínico	68
Figura 33	Distribuição de freqüência por resultado das dosagens de concentração plasmática de Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO) .....	69
Figura 34	Distribuição de freqüência por resultado das dosagens de concentração plasmática de Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP) .....	69
Figura 35	Distribuição de freqüência por resultado da uremia .....	70
Figura 36	Distribuição de freqüência por resultado da creatininemia	70

Figura 37	Perfil do comportamento da concentração de AZT ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da média das concentrações de transaminases (URF), expresso por meio de Regressão Linear .....	73
Figura 38	Perfil do comportamento da concentração de AZT ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da média das concentrações de transaminases (URF), expresso por meio de Regressão Quadrática .....	74
Figura 39	Perfil do comportamento da concentração de AZT ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de uréia ( $\text{mg/dL}$ ), expresso por meio de Regressão Linear .....	74
Figura 40	Perfil do comportamento da concentração AZT ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de uréia ( $\text{mg/dL}$ ), expresso por meio de Regressão Quadrática .....	75
Figura 41	Perfil do comportamento da concentração de AZT ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de creatinina ( $\text{mg/dL}$ ), expresso por meio de Regressão Linear .....	75
Figura 42	Perfil do comportamento da concentração AZT ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de creatinina ( $\text{mg/dL}$ ), expresso por meio de Regressão Quadrática .....	76
Figura 43	Perfil do comportamento da concentração de AZT ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função do Índice de Massa Corporal (IMC), expresso por meio de Regressão Linear .....	76
Figura 44	Perfil do comportamento da concentração de AZT	

	( $\mu\text{g/mL}$ ) em função do Índice de Massa Corporal (IMC), expresso por meio de Regressão Quadrática .....	77
Figura 45	Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da média das concentrações de transaminases (URF), expresso por meio de Regressão Linear .....	77
Figura 46	Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da média das concentrações de transaminases (URF), expresso por meio de Regressão Quadrática .....	78
Figura 47	Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de uréia (mg/dL), expresso por meio de Regressão Linear .....	78
Figura 48	Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de uréia (mg/dL), expresso por meio de Regressão Quadrática .....	79
Figura 49	Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de creatinina (mg/dL), expresso por meio de Regressão Linear .....	79
Figura 50	Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de creatinina (mg/dL), expresso por meio de Regressão Quadrática ....	80
Figura 51	Perfil do comportamento da concentração de 3TC	

	( $\mu\text{g/mL}$ ) em função do Índice de Massa Corporal (IMC), expresso por meio de Regressão Linear .....	80
Figura 52	Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função do Índice de Massa Corporal (IMC), expresso por meio de Regressão Quadrática .....	81
Quadro 1	Propriedades farmacocinéticas dos inibidores nucleosídicos de transcriptase reversa .....	22
Quadro 2	Propriedade farmacocinéticas dos inibidores não-nucleosídicos de transcriptase reversa .....	25
Quadro 3	Propriedade farmacocinéticas dos inibidores da protease do HIV-1 .....	28

### LISTA DE ABREVEATURAS

3TC	Lamivudina
AZT	Zidovudina
CASA DIA	Centro de Atenção e Saúde a Doenças Infecciosas Adquiridas
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLAE/ HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência/ <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana

HTLV	Vírus linfotrópico de células T humanas
ICS/ UFPA	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará
IMC	Índice de Massa Corpórea
IS	Cepas Indutoras de Sincícios
L X C	Teste de Contigência Linha X Coluna
NIS	Cepas Não Indutoras de Sincícios
RNA	Ácido Ribonucléico
SIDA/ AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIV	Vírus da imunodeficiência de símios
TGO	Transaminase Glutâmica Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
URF	Unidade Reitman & Frankel
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
$\chi^2$	Qui-quadrado

## RESUMO

A estimativa de pessoas infectadas pelo HIV no mundo, no ano de 2006, foi cerca de 39,5 milhões. No Brasil, o Ministério da Saúde indica terapia para pacientes com manifestações clínicas associadas ao HIV-1 e para aqueles com contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> abaixo de 200 células/ mm<sup>3</sup>. Paralelamente aos benefícios da terapia anti-retroviral há o reconhecimento de efeitos adversos, como miopatia, lipodistrofia, pancreatite, hepatotoxicidade e acidose láctica. A complexidade dos esquemas terapêuticos torna a adesão à terapia difícil,

contribuindo para a falha terapêutica. Neste trabalho foi realizado um estudo epidemiológico, de monitoramento de Lamivudina (3TC) e Zidovudina (AZT) e correlacionado com as funções hepática, renal e nutricional em pacientes portadores de HIV-1, atendidos na CASA DIA, em Belém/PA. O grupo populacional estudado constou de 60 portadores do HIV-1 de ambos os gêneros, com faixa etária de 20 a 61 anos, que faziam uso de AZT e/ou 3TC. Os níveis plasmáticos de aminotransferases, uréia e creatinina foram determinados por fotometria de absorção e, por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, foram determinadas as concentrações plasmáticas de 3TC e AZT. O estado nutricional foi avaliado através do Índice de Massa Corpórea (IMC). As concentrações de 3TC variaram de 1,283 a 355,953 µg/mL, enquanto que as de AZT variaram de 0,008 a 22,544 µg/mL. A concentração de 3TC evidenciou associação com a ocupação ( $p < 0,05$ ) e com a creatininemia ( $p < 0,0001$ ), mas não com as aminotransferases e uremia ( $p > 0,05$ ). Não encontramos associação entre a concentração de AZT com as informações demográficas e com a creatininemia ( $p > 0,05$ ), todavia verificou-se associação com as aminotransferases e uremia ( $p < 0,0001$ ). O IMC revelou associação com todos os parâmetros estudados: concentrações de 3TC, AZT, aminotransferases, uremia e creatininemia ( $p < 0,05$ ). Concluímos que as concentrações de 3TC podem afetar os níveis de creatinina e sofrem influência do estado nutricional do paciente, enquanto que as concentrações de AZT podem alterar os níveis de aminotransferases, uréia e também são influenciadas pelo estado nutricional, ratificando os processos farmacocinéticos desses fármacos.

#### **ABSTRACT**

There are 39.5 million people living with HIV in the world. In Brazil, the Health Ministry indicates therapy for patients with clinical disease associated to HIV-1 and for those with lymphocytes T CD4<sup>+</sup> level lower than 200 cels/ mm<sup>3</sup>. Together with the antiretroviral therapy benefits, toxics effects like miopathy, lipodistrofy, pancreatities, hepatotoxicities and lactic acidosis were recognized. The complexity of therapy regiments makes the compliance of this regiments difficult and this contributes to therapeutic failure. In this work, we have studied

epidemiology, therapeutic monitoring of Lamivudine (3TC) and Zidovudine (AZT) and its correlation with hepatic, renal and nutritional function on HIV-infected patients, admitted to CASA DIA, Belém/PA. The population studied was 60 HIV-infected patients of both genders, with age range from 20 to 61 years old, treated with AZT and/or 3TC. We measured plasmatic levels of aminotransferasis, urea, and creatinine by using absorption's photometry, and 3TC and AZT concentrations by Hight Performance Liquid Chromatography. The nutritional state was evaluated by measuring the body mass index (BMI). The 3TC concentration range was 1.283 to 355.953 µg/mL, while AZT was 0.008 to 22.544 µg/mL. The 3TC plasmatic levels have revealed association with occupation ( $p < 0.05$ ) and creatinine levels ( $p < 0.0001$ ), but not with aminotransferasis and urea levels ( $p > 0.05$ ). There was not any association between AZT plasmatic levels and the demographic parameters (age, school level, occupation, pregnancy, serology revealed during pregnancy, infection time, vitamins supplements, use of alcohol and tobacco) and creatinine levels ( $p > 0.05$ ), nevertheless we have found association with aminotransferasis and urea ( $p < 0.0001$ ). BMI has revealed association with all studied parameters: 3TC, AZT, aminotransferasis, urea and creatinine levels ( $p < 0.05$ ). We have concluded that 3TC plasmatic levels can alter creatinine levels and can be influenced by the nutritional state of patients, while AZT levels can alter aminotransferasis levels, urea and can be influenced by the nutritional state, too, confirming the pharmacokinetics processes of both drugs.

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (SIDA/AIDS)

No verão de 1981, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), relatou a ocorrência de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em cinco pacientes homossexuais residentes em *Los Angeles*, que anteriormente estavam saudáveis e inexplicavelmente foram acometidos por esta infecção. Nesse mesmo ano, o CDC relatou em vinte e seis homossexuais masculinos, também anteriormente saudáveis, a ocorrência de sarcoma de Kaposi, um raro endotelioma, nas cidades norte americanas de Nova Iorque e Los Angeles. Ambos os relatos

marcam o primeiro reconhecimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS) (CDC, 1981a; 1981b).

Grupos de usuários de drogas injetáveis, hemofílicos, pacientes submetidos à transfusão sangüínea, parceiros de pessoas acometidas e filhos de mães acometidas também foram afetados pela SIDA/AIDS (CDC, 1983).

Ainda no ano de 1981, Gottlieb *et al.* (1981) verificaram que a infecção pelo HIV causa a diminuição dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>, o que desencadeia uma imunossupressão progressiva, especialmente da imunidade celular. A desregulação imunológica causada pela diminuição do número de células que apresentam a glicoproteína de superfície CD4, leva a uma inversão da razão de linfócitos T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (Blanco *et al.*, 2001).

A SIDA/AIDS é a manifestação clínica avançada da infecção pelo Vírus da imunodeficiência humana (HIV), o qual conseguiu se disseminar por todas as regiões do mundo, sendo caracterizada atualmente como uma pandemia, que acarreta um grande impacto entre populações humanas, tanto em relação ao número de indivíduos acometidos quanto aos prejuízos socioeconômicos (Fauci, 1999).

## 1.2 ETIOLOGIA

### 1.2.1 A Família *Retroviridae*

Compreende um grande número de agentes virais que infectam primariamente vertebrados e encontram-se associados à doenças que incluem tumores malignos, desordens neurológicas e imunodeficiências (Coffin, 1996b).

As partículas virais desta família guardam em comum o genoma constituído por duas moléculas de ácido ribonucléico (RNA) de fita simples de polaridade positiva, que servem de molde para a síntese de ácido desoxiribonucléico (DNA) por ação da DNA polimerase dependente de RNA (transcriptase reversa) (Coffin, 1996a; Huang *et al.*, 1998).

Esta família compreende os gêneros *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsaretrovirus*, *Lentivirus* e *Spumavirus* (Van Regenmortel *et al.*, 2000), dentre os quais se observa agentes transformantes, capazes de induzir alterações no controle do ciclo celular como o Vírus linfotrópico de célula T humanas (HTLV) e também

agentes citopáticos, relacionados a quadros de imunodeficiência, pertencentes ao gênero *Lentivirus*, como o Vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Coffin, 1996b).

### **1.2.2 O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)**

Com base em suas propriedades sorológicas e na análise de seqüências genômicas clonadas existem duas espécies, o Vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1) e o Vírus da imunodeficiência humana 2 (HIV-2) (Coffin, 1996b; Kuritzkez, 2000).

Evidências indicam que o HIV-1 e o HIV-2 foram introduzidos na população humana por meio de transmissão interespecífica, entre primatas não humanos infectados com o Vírus da imunodeficiência de símios (SIV) e humanos, o que parece ter ocorrido em eventos múltiplos de introdução, seguido de adaptação e evolução do agente, com o caso mais antigo de infecção registrado no ano de 1959, na República Democrática do Congo (Zhu *et al.*, 1998; Gao *et al.*, 1999; Hahn *et al.*, 2000; Apetrei & Marx, 2004).

O HIV-1 é fenotipicamente classificado, de acordo com as características de replicação citopáticas, em cepas de replicação lenta não indutoras de sincícios (NIS) e em cepas indutoras de sincícios (IS). As cepas NIS apresentam tropismo por macrófagos e utilizam o receptor celular de  $\beta$ -quimiocina, o CCR5, como principal co-receptor, enquanto que as cepas IS apresentam tropismo por linfócitos e têm como co-receptor, o receptor de  $\alpha$ -quimiocinas CXCR4, para infectarem a célula alvo (Deng *et al.*, 1996; Feng *et al.*, 1996; Watkins *et al.*, 1997; Luster, 1998; Rizzuto *et al.*, 1998; Tscherning *et al.*, 1998; Husman *et al.*, 1999).

Quanto ao curso clínico da infecção causada por estes diferentes fenótipo isolados, observou-se maior freqüência de cepas IS em pacientes com quadro clínico de SIDA/AIDS e de cepas NIS entre pacientes com quadro assintomático (Tscherning *et al.*, 1998).

#### **1.2.2.1 Características Morfológicas do HIV-1**

O HIV-1 apresenta diâmetro de aproximadamente 110 nm. Possui forma esférica e apresenta um envelope constituído de bicamada lipídica, com glicoproteínas de superfície (gp120) e transmembrana (gp41). Na superfície interna do envelope observa-se a presença da proteína da matriz (p17) e o capsídeo viral, constituído pela proteína p24 (Coffin, 1996a; Luciw, 1996; Turner & Summers, 1999) (Figura 01).

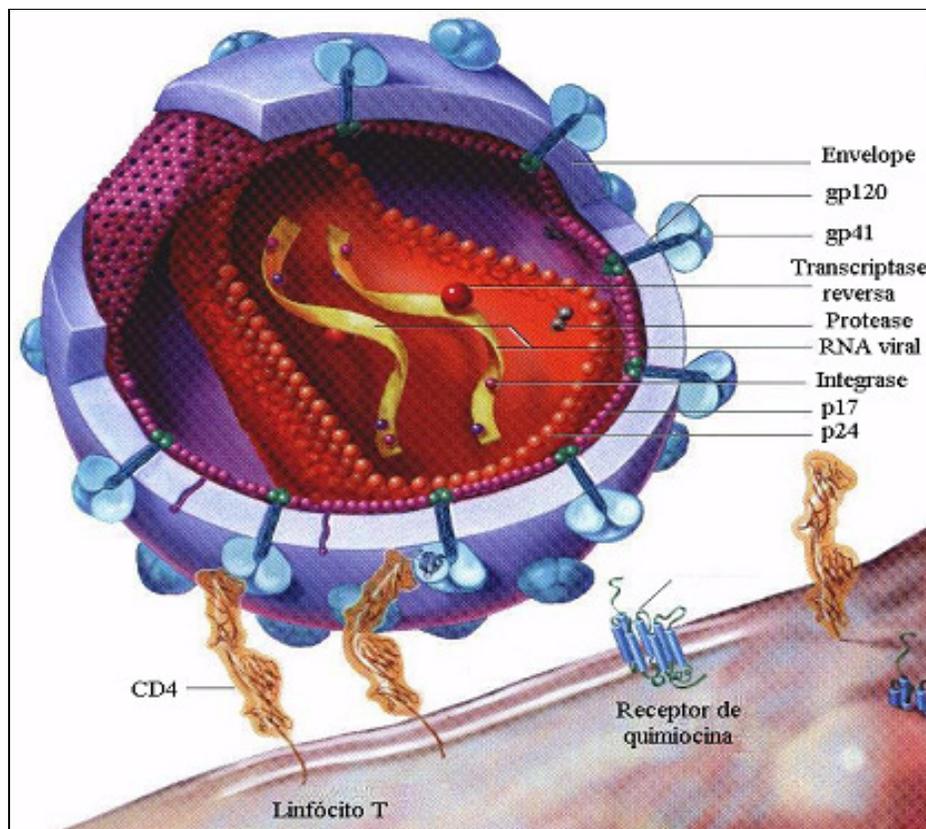


Figura 01 – Representação esquemática do HIV-1 (Adaptado de Abbas *et al.*, 1997).

Quanto à simetria do capsídeo, existem descrições de simetria cônica e outras evidências que sugerem uma conformação icosaédrica (Coffin, 1996a). No interior do capsídeo localizam-se duas cópias do genoma de RNA de fita simples, de polaridade positiva, o qual, como todos os retrovírus, contém os três genes estruturais *gag*, *pol* e *env* (Jetzt *et al.*, 2000).

O conjunto genoma viral e capsídeo forma o nucleocapsídeo, que ainda inclui proteínas essenciais à replicação viral (protease, transcriptase reversa e integrase) e por proteínas acessórias (Nef, Vif e Vpr) (Wu *et al.*, 1996; Chen *et al.*, 1998; Kotov *et al.*, 1999; Turner & Summers, 1999; Zhou & Aiken, 2001).

### 1.2.2.2 O Ciclo de Replicação do HIV-1

O agente viral adsorve à membrana da célula alvo, por meio de interações entre a glicoproteína do envelope, gp120, e o domínio aminoterminal da glicoproteína de superfície celular CD4, presente nos linfócitos T CD4<sup>+</sup>, monócitos, macrófagos, células dendríticas e células da micróglia cerebral (Wyatt & Sodrosk, 1998; Douek *et al.*, 2002).

A interação gp120-CD4 gera mudanças conformacionais nas estruturas dessas proteínas, o que promove a interação de uma porção da molécula gp120 com o receptor de quimiocina, que, por sua vez, desencadeia nova conformação a estrutura da molécula gp41, resultando na fusão do envelope da partícula viral com a membrana da célula hospedeira (Doranz *et al.*, 1996; Trkola *et al.*, 1996; Chapham & Weiss, 1997; Rizzuto *et al.*, 1998; Tscherning *et al.*, 1998; Wyatt & Sodrosky, 1998; Turner & Summers, 1999).

Segundo Coffin (1996b), o vírus também é capaz de entrar na célula por via endocítica, com fusão tardia de membranas no endossoma. No interior da célula, perde seu capsídeo, libera o genoma viral no citoplasma da célula hospedeira e ocorre o processo de transcrição reversa (Emerman & Malin, 1998; Turner & Summers, 1999).

O processo de transcrição reversa é catalizado pela enzima DNA polimerase dependente de RNA viral (transcriptase reversa), que sintetiza o DNA viral a partir do RNA genômico viral (Luciw, 1996; Freed, 1998; Götte *et al.*, 1999; Turner & Summers, 1999).

O DNA formado é transportado para o núcleo por nucleoproteínas do complexo de pré-integração, onde é integrado covalentemente ao genoma da célula hospedeira, através da catálise da integrase (Wu *et al.*, 1996; Miller *et al.*, 1997; Daniel *et al.*, 1999; Turner & Summers, 1999; Vandegraaff *et al.*, 2001).

O genoma do HIV-1 é expresso através de uma molécula de mRNA subgenômico e duas moléculas de mRNA, a partir das quais são traduzidas as proteínas virais (Turner & Summers, 1999). Após a montagem da nova partícula, o envelope é adquirido por meio do brotamento, cruzando a membrana plasmática (Coffin, 1996b; Wyatt & Sodroski, 1998; Figura 02).

### 1.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO HIV-1

A estimativa de pessoas infectadas pelo HIV em nível mundial, no ano de 2006, foi cerca de 39,5 milhões de pessoas, das quais 37,2 milhões são adultas, 17,7 milhões são mulheres, 19,5 milhões são homens e 2,3 milhões são crianças abaixo de quinze anos (UNAIDS/WHO, 2006).

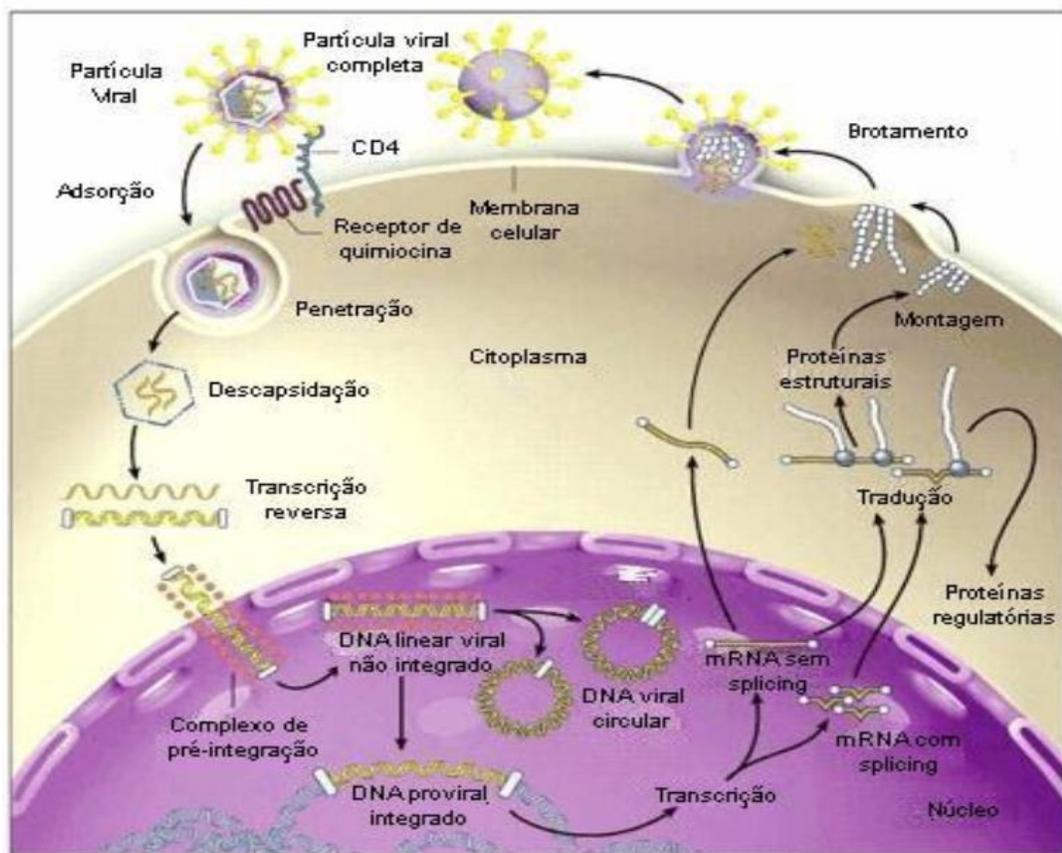


Figura 02 – Representação esquemática do ciclo de replicação do HIV-1 (Adaptado de Furtado *et al.*, 1999).

Os novos infectados neste mesmo ano somam 4,3 milhões, sendo 3,8 milhões adultos e cerca de 530.000 crianças. O número de mortes no ano de 2006 totalizou 2,9 milhões, sendo 2,6 milhões de adultos e 380.000 de crianças (UNAIDS/WHO, 2006; Figura 03).



Figura 03 – Estimativa do número de pessoas infectadas pelo HIV-1 de acordo com a distribuição geográfica (Adaptado de UNAIDS/WHO, 2006).

### 1.3.1 Mecanismo de Transmissão do HIV-1

A transmissão sexual é a principal via de infecção pelo HIV-1, sendo observado a ocorrência do agente na sua forma livre e na forma associado à células nas secreções genitais (Kashuba *et al.*, 1999; Delwart *et al.*, 2000).

Os fatores de risco associados à transmissão sexual incluem as condições clínicas e imunológicas do indivíduo exposto, a frequência e o tipo de exposição, a coexistência de outras infecções, de doenças sexualmente transmissíveis (DST), de úlceras genitais e a não administração de terapia anti-retroviral pelo indivíduo infectado, considerando que a carga viral plasmática é determinante na transmissibilidade do agente pela via sexual (Kashuba *et al.*, 1999; Pedraza *et al.*, 1999; Kral *et al.*, 2001; Sterling *et al.*, 2001).

Outras formas de transmissão do HIV incluem a transmissão vertical e o contato direto com sangue e hemoderivados contaminados por meio de transfusões e seringas

e/ou agulhas contaminadas (Lara *et al.*, 1997; Kanki *et al.*, 1999; Kashuba *et al.*, 1999; Araújo *et al.*, 2002).

### **1.3.2 Distribuição do HIV-1**

#### **1.3.2.1 No Mundo**

Estimou-se 7.100 novas infecções em 2006, na Oceania, levando o número de portadores do HIV para 81.000. Destes, três quartos distribuem-se na Papua-Nova Guiné, onde verificou-se altos níveis de transmissão sexual (UNAIDS/WHO, 2006).

Na Ásia, são 8,6 milhões de soropositivos para o HIV, destes 960.000 são de novos infectados em 2006. A cobertura da terapia anti-retroviral alcança 16,0% dos indivíduos com indicação clínica para terapia, apenas a Tailândia alcança 50,0% de cobertura (UNAIDS/WHO, 2006).

Na China, a epidemia iniciou em regiões rurais e posteriormente disseminou para as cidades. Estimou-se 650.000 portadores até 2005, dos quais 44,0% infectaram-se através do uso de drogas injetáveis. Metade dos usuários de drogas referiu uso de seringas não esterilizadas em algum momento da vida (UNAIDS/WHO, 2006).

Em 2005, os níveis de infecção aumentaram por exposição através de relações sexuais desprotegidas. O sudeste asiático apresenta os níveis mais altos da infecção, relacionados ao uso de drogas injetáveis combinado a exposição por meio de relações sexuais desprotegidas, seja por homossexualismo entre homens, seja por circunstância de relações sexuais pagas (UNAIDS/WHO, 2006).

No Usbesquistão, país da Ásia Central que representa importante rota de tráfico estimou-se 31.000 casos, distribuídos principalmente entre usuários de drogas injetáveis, categoria que apresenta risco aumentado pela prática de relações sexuais desprotegidas (UNAIDS/WHO, 2006).

O principal modo de transmissão na Federação Russa e Ucrânia, relacionado a cerca de 90,0% das infecções pelo HIV, é o uso de seringas contaminadas por usuários de drogas injetáveis. Na Rússia os mais afetados são os jovens entre 15 e 30 anos, que somam 80,0% dos casos (UNAIDS/WHO, 2006).

Na Europa Central e Oeste Europeu, haviam cerca de 740.000 portadores em 2006, destes 35,0% referem relações homossexuais entre indivíduos do gênero masculino e 56,0% a relações heterossexuais. Em torno de três quartos das transmissões heterossexuais foram verificadas entre populações que estão em movimento migratório (imigrantes e emigrantes) pela região (UNAIDS/WHO, 2006).

Em 2006, cerca de dois terços (63,0%) dos indivíduos portadores de HIV viviam na África Subsaariana (24,7 milhões). Estima-se que 2,8 milhões de adultos e crianças se infectaram neste período e apenas 23,0% dos portadores com indicação clínica de terapia anti-retroviral, de fato, receberam-na (UNAIDS/WHO, 2006).

Na África do Sul, haviam 5,5 milhões de infectados até 2005, incluindo 240.000 crianças menores de 15 anos. A epidemia afeta cerca de quatro vezes mais as mulheres jovens (entre 15 a 24 anos), com prevalência de 17,0%, que os homens jovens (4,4%). Uma em cada três mulheres entre 30 e 34 anos são portadoras do HIV, enquanto que entre os homens de 30 a 39 anos a proporção é de 1:4 (UNAIDS/WHO, 2006).

Estimou-se 1,2 milhões de indivíduos infectados pelo HIV nos Estados Unidos da América (EUA) em 2005. Os principais fatores de risco são a prática de relações sexuais desprotegidas entre indivíduos do gênero masculino, seguido de relações heterossexuais também desprotegidas e o uso de drogas injetáveis (UNAIDS/WHO, 2006).

A proporção de mulheres entre os novos casos da infecção e diagnóstico de SIDA/AIDS aumentou drasticamente nos EUA, de 15,0% em 1995, para 27,0% em 2004 (UNAIDS/WHO, 2006).

No Canadá foram estimados 58.000 portadores do HIV em 2005, quase a metade (46,0%) dos novos casos são de homens que referem comportamento homossexual, outros 14,0% são atribuídos ao uso de drogas injetáveis e 37,0% a relações heterossexuais desprotegidas (UNAIDS/WHO, 2006).

Os Aborígenes são o grupo populacional mais afetado no Canadá, devido a vários fatores sócio-econômicos, como altas taxas de pobreza, acesso ou uso limitado dos serviços de saúde (UNAIDS/WHO, 2006).

Na América Central a epidemia é crescente, sendo relacionada principalmente às relações sexuais pagas e às relações homossexuais entre homens (UNAIDS/WHO, 2006).

Aproximadamente três quartos das 250.000 infecções por HIV, na região do Caribe, se distribuem na República Dominicana e Haiti. Em Cuba os padrões epidêmicos são singulares, com prevalência abaixo de 0,1% e além deste, Bahamas, Barbados e Jamaica também estão obtendo sucesso no controle da epidemia, principalmente pela melhor distribuição da terapia anti-retroviral (UNAIDS/WHO, 2006).

Dois terços dos 1,7 milhões de infectados, na América Latina, residem nos quatro maiores países da região, Argentina, Brasil, Colômbia e México. Alguns países da América do sul, como o Chile e Venezuela, apresentam baixa prevalência de casos (UNAIDS/WHO, 2006).

A prática de relações sexuais desprotegidas entre homens representa um fator comum no contexto da transmissão do HIV, nos países latino-americanos (UNAIDS/WHO, 2006).

#### 1.3.2.2 No Brasil

O Brasil, país mais populoso, apresenta um terço dos infectados da América Latina, com cerca de 620.000 casos. Estratégias de educação sexual nas escolas, teste sorológico para HIV e campanha para uso de preservativo, contribuíram para aumentar em 50,0% o uso de preservativo entre os brasileiros de todas as idades. A ênfase na terapia anti-retroviral também tem contribuído para o controle da infecção (UNAIDS/WHO, 2006).

No Brasil, a taxa de incidência da SIDA/AIDS teve crescimento acelerado, alcançando a taxa máxima de 20,7 por 100.000 habitantes em 2003, variando de acordo com a região: 29,9 para a Região Sul; 26,8 para o Sudeste; 10,3 para a Região Norte; 20,2 para o Centro-Oeste; e, 9,5 para o Nordeste (Boletim Epidemiológico AIDS e DST, 2006).

A região Sudeste se mantém num processo de estabilização. A taxa de incidência na região Norte vem sendo persistentemente maior do que na região Nordeste. As taxas da região Centro-Oeste, nos últimos três anos, têm estado muito próximas às médias do Brasil (Boletim Epidemiológico AIDS e DST, 2006).

Os 433.067 casos notificados de SIDA/AIDS até junho de 2006 distribuem-se de forma que 62,3% (269.910 casos) se concentram na região Sudeste, 17,9% (77.639 casos) no Sul, 11% (47.751 casos) no Nordeste, 5,6% (24.086 casos) na região Centro-Oeste e 3,2% (13.681 casos) no Norte (Boletim Epidemiológico AIDS e DST, 2006).

Do total de casos notificados 67,2% foram do gênero masculino (290.917 casos) e 32,8% do feminino (142.138 casos) e, em 2003, a taxa de incidência foi de 25,4 por 100.000 habitantes entre homens e 16,1 por 100.000 habitantes entre mulheres. A razão masculino/feminino vem diminuindo sistematicamente, passando de 15,1 homens por mulher em 1986, para 1,5 homens por mulher em 2005 (Boletim Epidemiológico AIDS e DST, 2006).

O maior número de casos encontra-se na faixa etária dos 20 aos 49 anos, representando 85,9% dos casos masculinos e 81,5% dos casos femininos. Para indivíduos acima de 35 anos, a taxa de incidência continua crescendo persistentemente, bem mais evidente entre as mulheres de 40 a 49 anos, passando de 17,9 por 100.000 habitantes em 1998 para 27,9 por 100.000 habitantes em 2003 (Boletim Epidemiológico AIDS e DST, 2006).

Em referência aos casos de transmissão vertical, observa-se a manutenção da redução de casos em menores de 13 anos. Além disso, vale a pena ressaltar que, para menores de um ano, houve redução do percentual de crianças notificadas por transmissão vertical (Boletim Epidemiológico AIDS e DST, 2006).

Entre os casos do gênero masculino, com 13 anos ou mais, observa-se redução persistente, na proporção de casos nas sub-categorias homo e bissexual. Em ambos os gêneros, observa-se uma redução importante dos casos em decorrência do uso de drogas injetáveis e a manutenção do aumento proporcional persistente da transmissão heterossexual (Boletim Epidemiológico AIDS e DST, 2006).

De 1980 a 2005, ocorreram 183.074 óbitos por SIDA/AIDS no Brasil e distribuição foi de 2,4% na região Norte, 4,4% no Centro-Oeste, 9,2% no Nordeste, 15,1% no Sul e 68,9% na região Sudeste. No ano de 2005, foi registrado um total de 11.026 óbitos por SIDA/AIDS no Sistema de Informações sobre Mortalidade, representando taxa de mortalidade de 6,0/100.000 habitantes, variando de acordo com a região de residência: 2,9 para a Região Nordeste (1.473 óbitos), 3,9 para a Região Norte (566 óbitos); 4,5 para o Centro-Oeste (580

óbitos); 7,6 para o Sudeste (5.984 óbitos) e 9,0 para a região Sul (2.423 óbitos) (Boletim Epidemiológico AIDS e DST, 2006).

Os dados de gestantes soropositivas para o HIV, notificados de 2000 até 30 de novembro de 2006, foram de 31.921 soropositivas, sendo 7.217 no ano de 2004, distribuídas da seguinte maneira: 3% na Região Norte, 5% no Centro-Oeste, 11% no Nordeste, 28% na Região Sul e 53% no Sudeste (Boletim Epidemiológico AIDS e DST, 2006).

#### 1.4 PATOGENIA DO HIV-1

A infecção aguda caracteriza-se tanto por viremia elevada, como por resposta imune intensa. Durante o pico de viremia, ocorre diminuição rápida dos linfócitos T CD4+ que, posteriormente, aumentam, mas não retornam aos níveis prévios à infecção. Observa-se, também, aumento do número absoluto de linfócitos T CD8+ circulantes, com a inversão da relação CD4+/CD8+, que se torna menor que um (Ho *et al.*, 1989; 1995; Wei *et al.*, 1995; Perelson *et al.*, 1996; Abbas *et al.*, 2005).

Os sintomas aparecem durante o pico da viremia e da atividade imunológica e podem variar desde um quadro gripal até uma síndrome que se assemelha à mononucleose, além de sintomas gerais de uma infecção viral, tais como: febre, adenopatia, faringite, mialgia, artralgia, reações cutâneas e de mucosas, cefaléia, fotofobia, hepatoesplenomegalia, perda de peso, náuseas e vômitos. Os achados laboratoriais inespecíficos são transitórios e incluem: linfopenia seguida de linfocitose, presença de linfócitos atípicos, plaquetopenia e elevação sérica das enzimas hepáticas (Fauci & Lane, 2001; Abbas *et al.*, 2005).

Após a resolução da fase aguda, ocorre a estabilização da viremia em níveis variáveis e a queda da contagem de linfócitos T CD4+, de 30

a 90 células por ano, a qual está diretamente relacionada à velocidade da replicação viral. A combinação de altos níveis de replicação viral e a diminuição de linfócitos T CD4<sup>+</sup> são marcadores importantes para progressão para SIDA/AIDS (Mellors *et al.*, 1996; 1997).

Numa fase mais avançada, observa-se sinais e sintomas inespecíficos, como sudorese noturna, fadiga, emagrecimento, trombocitopenia. É nesta fase que os processos oportunistas de candidíase oral e vaginal, neoplasias, gengivite, úlceras aftosas, diarreia, sinusopatias, herpes simples recorrente, herpes zoster se instalam (Fauci & Lane, 2001; Abbas *et al.*, 2005).

De maneira geral, a infecção condiciona uma hiperativação policlonal de linfócitos B, em parte mediada pelo aumento da secreção de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF) por macrófagos e por linfócitos B. Ao longo da infecção, ocorre a evolução tendencial do perfil de secreção de citocinas, de um perfil T<sub>H</sub>1 (interleucina-2, interferon- $\gamma$ ) para um perfil T<sub>H</sub>2 (interleucina -4, -5 e -10), mais propiciador de respostas humorais, o que em parte explica a suscetibilidade para infecção por microrganismos intracelulares (Pina, 2006; Abbas *et al.*, 2005).

## 1.5 TRATAMENTO

A melhor compreensão da biologia e patogenia dessa infecção levou ao desenvolvimento e utilização racional de fármacos, com conseqüente redução da morbidade e da mortalidade observadas na SIDA/AIDS (Palella *et al.*, 1998). Possíveis erros no tratamento podem ter conseqüências graves e mesmo irreversíveis, por conseguinte, o tratamento desta infecção deve ser realizado por médicos treinados e especializados para tal (HIV/AIDS *Treatment Information Service*, 2000).

A terapia anti-retroviral tem como principal objetivo retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar a imunidade, o que aumenta o tempo e a qualidade de vida do paciente. A aplicação desta terapia tem sido indicada para pacientes infectados, sintomáticos ou assintomáticos. No início do tratamento, recomenda-se esquemas de anti-retrovirais potentes para todos os pacientes, de acordo com a indicação clínica individual (O'Brien *et al.*, 1996; Marschner *et al.*, 1998; Guia de Tratamento, 2006).

Essa indicação de início da terapia anti-retroviral fundamenta-se na avaliação clínica, na contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e na medida da carga viral plasmática do HIV (em cópias/mL e a sua variação em valor logarítmico), parâmetros usados para determinar o grau de imunodeficiência e o risco de progressão da doença (Guia de Tratamento, 2006).

Assim, o Ministério da Saúde indica o início da terapia para todo paciente com manifestações clínicas associadas ao HIV-1, independentemente da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e da carga viral plasmática, e para aqueles com contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> abaixo de 200/mm<sup>3</sup>, independentemente da presença de sintomas ou da magnitude da carga viral. Para indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> entre 200 e 350/mm<sup>3</sup>, o tratamento deve ser considerado, dependendo da evolução dos parâmetros imunológicos (contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>) e virológicos (carga viral) e de outras características do paciente (motivação, capacidade de adesão, co-infecções, morbidades) (Guia de Tratamento, 2006).

Caso não se inicie o tratamento, as avaliações devem ser realizadas em intervalos mais curtos (no mínimo três vezes ao ano) para que seja instituído logo que ocorra piora imunológica (queda significativa da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, isto é, maior que 25%) e, idealmente, antes que ocorram manifestações clínicas. Quando não é possível o

acompanhamento freqüente da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, o início do tratamento é recomendado (Guia de Tratamento, 2006).

Além disso, quanto mais a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> aproximar-se de 200 células/mm<sup>3</sup>, especialmente se associada à carga viral plasmática elevada (maior que 100.000 cópias/mm<sup>3</sup>), maior é o risco de progressão para SIDA/AIDS (Guia de Tratamento, 2006).

Para muitos pacientes a complexidade dos esquemas terapêuticos torna a adesão à terapia difícil. A não-adesão é uma causa relevante de falha terapêutica, que muitas vezes leva o paciente ao óbito. Estudos clínicos com inibidores da protease e da transcriptase reversa demonstraram a necessidade de cerca de 90% de adesão à terapia para que se obtenha uma resposta ótima (Paterson *et al.*, 2000).

## 1.6 ANTI-RETROVIRAIS

A descoberta de farmacoterapia eficaz contra a infecção pelo HIV-1 se desenvolveu rapidamente graças aos programas de desenvolvimento de fármacos já estabelecidos para doenças como o câncer, hipertensão e outras infecções virais. Em 1987, a zidovudina foi sintetizada e aprovada para uso no tratamento da referida infecção pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Em 2000, já haviam sido aprovados cinco inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (Raffanti & Haas, 2003).

A eficácia limitada da terapia anti-retroviral baseada apenas em inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, os quais conseguem apenas retardar temporariamente o avanço para SIDA/AIDS, incentivou a pesquisa de agentes com mecanismos de ação diferentes, como os inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (Fischl *et al.*, 1987; Raffanti & Haas, 2003).

Paralelamente aos estudos referentes aos inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa, ocorreram investigações sobre a protease viral, as quais determinaram sua seqüência, atividade enzimática e estrutura cristalina (Navia *et al.*, 1989; Wlodawer *et al.*, 1989).

Considerando-se que a protease do HIV-1 é uma aspartil-protease semelhante à renina, foram desenvolvidos análogos de substratos não-hidrolisáveis, tais quais

os inibidores da renina, como abordagem inicial para o desenvolvimento de inibidores da protease (Dreyer *et al.*, 1989).

O saquinavir foi o primeiro inibidor da protease do HIV-1 que recebeu aprovação do FDA para uso na terapia anti-retroviral, em 1995. Essa classe de medicamentos impede a replicação viral de forma eficaz e determina o aparecimento de resistência mais lentamente que os inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (Raffanti & Haas, 2003).

### **1.6.1 Inibidores Nucleosícos da Transcriptase Reversa**

Esta classe de agentes compreende os fármacos que são análogos aos substratos da transcriptase reversa viral e necessitam de ativação por meio de fosforilação por enzimas da célula hospedeira. Não possuem o grupo 3'-hidroxila e assim interrompem o alongamento da cadeia de DNA nascente, durante a transcrição reversa impedindo assim, a continuação da replicação viral (Furman *et al.*, 1990; Raffanti & Haas, 2003).

Os agentes aprovados pelo FDA são a zidovudina, a didanosina, a estavudina, a zalcitabina, a lamivudina e o abacavir, os quais diferem entre si pela via de fosforilação (Figura 04). Suas propriedades farmacocinéticas estão apresentadas no Quadro 01 (Raffanti & Haas, 2003)

A zidovudina ou 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT) é um análogo sintético da timidina, ativo contra o HIV-1, HIV-2 e contra o Vírus linfotrópico de células T humano (HTLV) 1 e 2. Sua concentração inibitória de 90% ( $IC_{90}$ ) *in vitro* contra o HIV-1 varia entre 0,03 a 0,3  $\mu\text{g/mL}$  para isolados (laboratoriais e clínicos) de células de linhagem linfoblásticas e monocíticas (McLeod & Hammer, 1992; Geleziunas *et al.*, 1993).

A didanosina ou 2',3'-didesoxiinosina (ddl) é um análogo da purina ativo contra o HIV-1, o HIV-2 e o HTLV-1. Sua concentração inibitória de 50% ( $IC_{50}$ ) para o HIV-1 é de 0,24 a 0,6 mg/L em culturas de linfócitos T  $CD4^+$  e de 0,002 a 0,02 mg/L em culturas de monócitos/macrófagos (McGowan *et al.*, 1990; Hitchcock, 1993; Perry & Balfour, 1996).

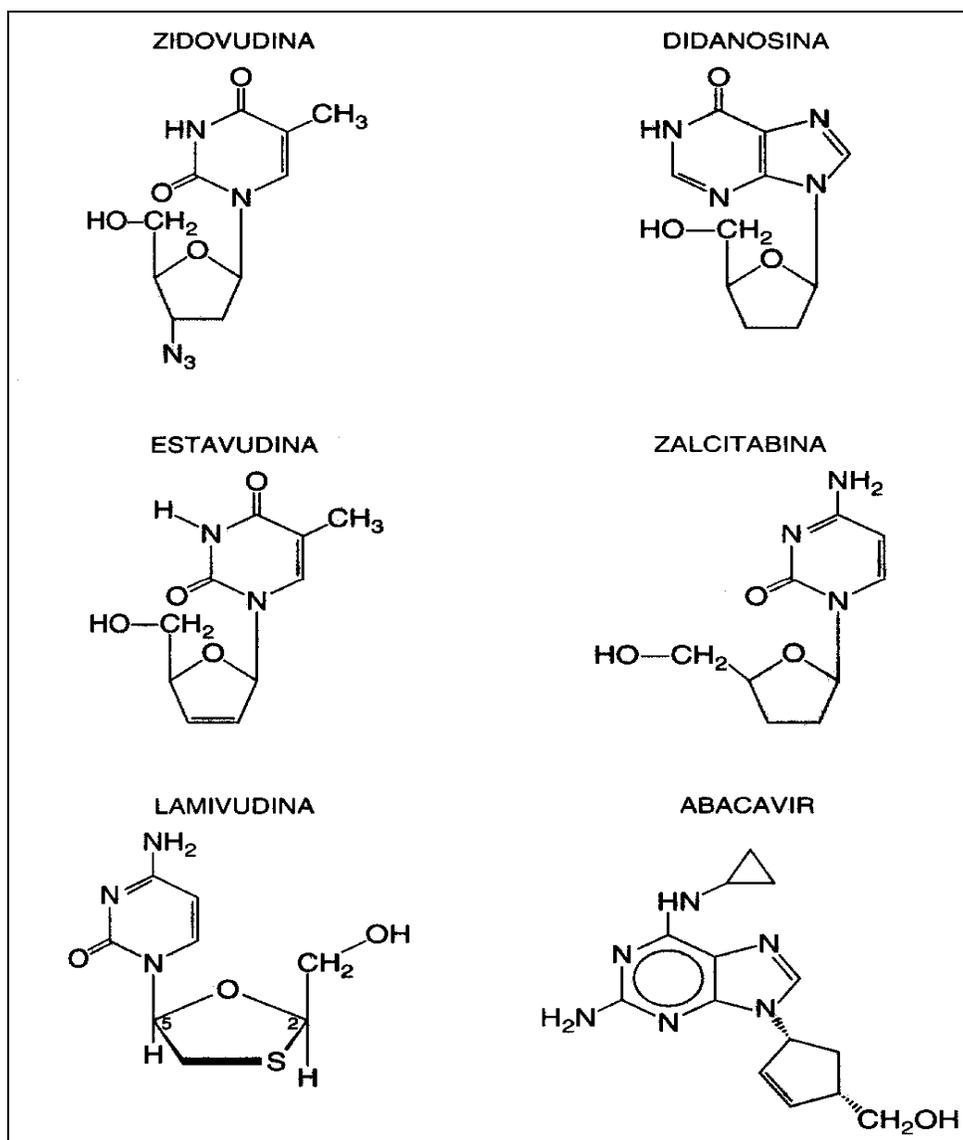


Figura 04 – Estrutura dos inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (Raffanti & Haas, 2003).

Quadro 1 – Propriedades farmacocinéticas dos inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa.

A zalcitabina ou 2',3'-didesoxicidina (ddC) é análogo da citosina, apresenta-se ativo contra o HIV-1, o HIV-2 e o Vírus da hepatite B (VHB). É capaz de inibir o HIV nos linfócitos do sangue periférico a uma concentração de 0,5  $\mu\text{M}$  e em linhagens de monócitos/macrófagos a uma concentração de 0,002  $\mu\text{M}$  (Mitsuya & Broder, 1986; Balzarini *et al.*, 1988; Yokata *et al.*, 1991).

O análogo da pirimidina, a lamivudina ou 2'-desoxi-3-tiacitidina (3TC), apresenta-se ativo contra o HIV-1, o HIV-2 e o HBV, é o enantiômero (-) do preparado racêmico de menor citotoxicidade e maior atividade antiviral. Sua  $\text{IC}_{50}$  contra cepas laboratoriais do HIV-1 varia entre 4,0 a 670 nM, agem em sinergismo com a zidovudina, estavudina, didanosina, nevirapina e delavirdina e antagoniza a zalcitabina ao interferir em sua

fosforilação (Skalski *et al.*, 1993; Coates *et al.*, 1992; Bridges *et al.*, 1996; Merrill *et al.*, 1996; Veal *et al.*, 1996).

O abacavir ou sulfato de (*1S, cis*)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino) -9H-purina-9-yl]-2-ciclopenteno-1-metanol, análogo de nucleosídeo carboxcíclico e contém uma nova purina 6-ciclopropilamino substituída, é ativo contra o HIV-1. Sua IC<sub>50</sub> em isolados clínicos do vírus é de 0,26 µM e *in vitro* contra cepas laboratoriais varia de 0,07 a 5,8 µM. Apresenta produto de biotransformação ativo potente (Daluge *et al.*, 1997).

A estavudina ou 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxitimidina (d4T) é um análogo da timidina, possui atividade *in vitro* contra o HIV-1 e o HIV-2. Sua IC<sub>50</sub> em vários sistemas de células *in vitro* é em média de 0,002 a 0,900 µg/mL (Sommadossi, 1995).

### **1.6.2 Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa**

Esta classe de fármacos compreende compostos que se ligam adjacientemente ao sítio ativo da transcriptase reversa, provocando rearranjos na estrutura da enzima que alteram a configuração do referido sítio e, conseqüentemente, inativam a enzima. São fármacos que se mostram ativos apenas contra o HIV-1 e todos são sujeitos a biotransformação pelo sistema citocromo p450 (CYP450). Os aprovados para uso terapêutico pelo FDA são a nevirapina, a delavirdina e o efavirenz. Suas estruturas químicas estão apresentadas na Figura 05 e suas respectivas propriedades farmacocinéticas encontram-se descritas no Quadro 02 (Raffanti & Haas, 2003).

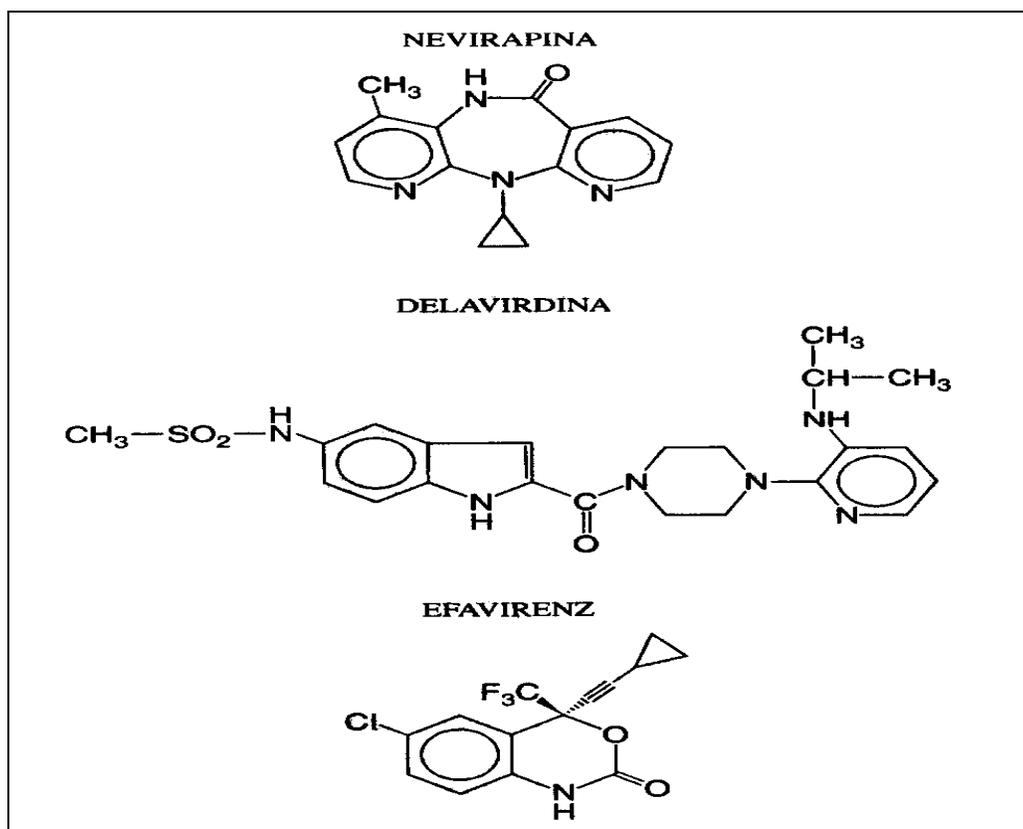


Figura 05 – Estrutura dos inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (Raffanti & Haas, 2003).

Quadro 2 – Propriedade farmacocinéticas dos inibidores não-nucleosídicos de transcriptase reversa.

<b>FARMACOCINÉTICA</b>	<b>NEVIRAPINA*</b>	<b>EFAVIRENZ*</b>	<b>DELAVIRDINA</b>
Biodisponibilidade Oral (%)	90	50	85
$t_{1/2 \text{ elim}}^*$ Plasmática (h)	25-30	40-50	2-11
Ligação às Proteínas Plasmáticas (%)	60	99	98
Biotransformação	Hepático	Hepático	Hepático
Excreção Renal do Fármaco Original (%)	< 3	< 3	< 3
Auto-indução da biotransformação	Sim	Sim	Não

\* Valores após múltiplas doses;  $t_{1/2 \text{ elim}}$ , meia vida de eliminação.

Fonte: Raffanti & Haas, 2003.

A nevirapina possui atividade potente contra o HIV-1, mas não contra o HIV-2 e outros retrovírus. Sua  $IC_{50}$  varia de 10 a 100 nM para linhagens de linfócitos T e de macrófagos (Zhang *et al.*, 1996).

A delavirdina ou bis-heteroarilpiperazina inibe o HIV-1 em várias linhagens celulares com uma concentração inibitória média de 0,006  $\mu$ M, todavia, não é ativa contra o HIV-2 e outros retrovírus (Dueweke *et al.*, 1993; Romero *et al.*, 1991).

O efavirenz ou 1,4-diidro-2H-3,1-benzoxacin-2-ona é ativo contra o HIV-1 tanto *in vitro* quanto *in vivo*, com  $IC_{90}$  de 3 a 9 nM e tal como os outros fármacos da mesma classe não exibe atividade significativa contra o HIV-2 e outros retrovírus (Young *et al.*, 1995).

### **1.6.3 Inibidores da Protease**

A protease do HIV-1 cliva a poliproteína viral gag-pol nas enzimas ativas transcriptase reversa, protease e integrase e nas proteínas estruturais p17, p24, p9 e p7 (Kohl *et al.*, 1988). Os inibidores da protease aprovados para uso terapêutico são o saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir e o lopinavir (Figura 06). Todos esses agentes atuam por ligação reversível ao sítio ativo da protease, tendo ação sobre células já infectadas, de modo que as partículas virais geradas são imaturas e não-infecciosas. Suas propriedades farmacocinéticas são apresentadas no Quadro 3 (Aarnoutse *et al.*, 2001; Raffanti & Haas, 2003).

Desenvolvido por planejamento farmacológico racional, o saquinavir é um inibidor de protease peptidomimético da classe hidroxietilamina. Apresenta-se ativo para linfócitos do sangue periférico infectados tanto por HIV-1 quanto HIV-2, com  $IC_{50}$  entre 3,5 e 10 nM (Roberts *et al.*, 1990; Craig *et al.*, 1991).

O indinavir é uma hidroxietilamina peptidomimética formulada na forma de sal de sulfato, dez vezes mais ativo contra a protease do HIV-1 que para a do HIV-2, com  $IC_{95}$  de 25 a 100 nM para o HIV-1 (Vacca *et al.*, 1994; Plosker & Noble, 1999).

Também uma hidroxietilamina peptidomimética, o ritonavir, apresenta  $IC_{50}$  de 45 nM para HIV-1 e HIV-2, tipo selvagem em células MT4, na presença de 50% de soro



Figura 06 – Estruturas dos inibidores da protease do HIV (Raffanti & Haas, 2003).  
Quadro 3 – Propriedade farmacocinéticas dos inibidores da protease do HIV-1.

de 100 nM para variantes de tipo selvagem (Raffanti & Haas, 2003).

O nelfinavir é outro agente desenvolvido por planejamento racional, é inibidor da protease não-peptídico ativo contra os dois tipos de HIV, apresentando-se na forma de sal mesilato de uma amina básica, tem IC<sub>95</sub> média para o HIV-1 em vários ensaios *in vitro* de 59 nM (Roberts *et al.*, 1990; Bardsley-Elliot & Plosker, 2000).

O amprenavir é uma (hidroxietil) amino sulfonamida *N,N*-disubstituída, inibidora não-peptídica da protease do HIV, que foi desenvolvida por um programa de planejamento de fármacos baseado na estrutura do ligante, é ativo contra ambos os tipos de HIV, com uma IC<sub>90</sub> de 80 nM para o HIV-1 selvagem (Adkins & Faulds, 1998).

#### 1.6.4 Toxicidade dos Anti-retrovirais

Paralelamente aos benefícios da terapia anti-retroviral há o reconhecimento de efeitos adversos, como a miopatia, aumento dos níveis de enzimas hepáticas, lipodistrofia e de complicações muitas vezes fatais, como pancreatite, perda aguda da função hepática (hepatotoxicidade severa) e acidose láctica (Sales *et al.*, 2001; Clark *et al.*, 2002).

Rodriguez-Rosado *et al.* (1998) verificaram a ocorrência de hepatotoxicidade (níveis de transaminases duas vezes maior que os valores normais) em 14% dos pacientes analisados que iniciaram o tratamento anti-retroviral. A hepatotoxicidade foi mais freqüente em usuários de drogas injetáveis correlacionados com a alta prevalência de co-infecção pelo Vírus da hepatite C (VHC).

Savès *et al.* (1999) e Sulkowski *et al.* (2000) descreveram níveis de transaminases acima de 200 UI/L em 8,5% dos pacientes que iniciaram terapia anti-retroviral, a presença da infecção pelo VHC foi um prognóstico independente nesta complicação. Esses achados dão suporte à relevância do tratamento da infecção pelo VHC em pacientes co-infectados HIV-VHC para que melhore a tolerância às drogas antiretrovirais.

Savès *et al.* (1999) verificaram que o efeito citopático associado à hepatotoxicidade é diretamente relacionado à farmacologia (cinética e dinâmica) da droga em uso. Contudo, a hepatotoxicidade é mais acentuada em pacientes co-infectados por VHC, pois esta infecção é a base do dano hepático. Verifica-se, ainda, que a rápida reconstituição imune

dirigida pela terapia anti-retroviral pode aumentar os níveis de transaminases como consequência de uma resposta inflamatória aguda (John *et al.*, 1996).

Os mecanismos envolvidos na produção dos danos hepáticos em pacientes com hepatite C crônica que fazem uso de terapia anti-retroviral, incluem efeito citopático, síndrome de reconstituição imune, hipersensibilidade e ação colestática (Rodríguez-Rosado *et al.*, 2001).

Clark *et al.* (2002), baseando-se em estudos clínicos descreveram hepatotoxicidade relacionada à todas as classes de anti-retrovirais. Foram observados achados clássicos de danos, como acidose láctica e esteatose hepática microvesicular, em terapia com inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos. Observou-se também, para estavudina, elevação dos níveis de lactato e hepatotoxicidade severa para terapia com ritonavir (Sulkowski, 2000).

Asunción *et al.* (1998; 1999) verificaram em camundongos, que os danos oxidativos causados pela zidovudina aos músculos esqueléticos e à mitocôndria hepática, em consequências dos processos mediados por espécies reativas do oxigênio (radicais livres), podem ser fatores importantes no desenvolvimento de miopatia e de hepatotoxicidade nos pacientes com SIDA/AIDS tratados com este medicamento.

O mecanismo de aparecimento desses efeitos diferem entre os inibidores de transcriptase reversa análogos e não-análogos de nucleotídeos. Existem casos reportados de esteatose hepática e acidose láctica em pacientes tratados com zidovudina, didanosina e estavudina (Bissuel *et al.*, 1994; Havlir *et al.*, 1995; Lenzo *et al.*, 1997; Chariot *et al.*, 1999; Cattelan *et al.*, 1999; Mokrzycki *et al.*, 2000).

Há informações que sugerem que os inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos são incapazes de inibir a função mitocondrial, apesar de seu mecanismo de hepatotoxicidade não está completamente elucidado, entre a segunda e oitava semana de terapia, verifica-se elevação dos níveis de enzimas hepáticas, presença de exantema e eosinofilia, sugestivos de hipersensibilidade (Cattelan *et al.*, 1999; Clark *et al.*, 2002).

Johns (1996) avaliou o papel dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos na disfunção mitocondrial adquirida, *in vitro*, tendo demonstrado uma diminuição na viabilidade celular e no conteúdo de DNA mitocondrial. Enquanto que, Chen *et al.* (1991) e Swartz (1995) verificaram modificações na ultra-estrutura mitocondrial com fragmentação e perda da crista.

No fígado, a perda da função mitocondrial causa esteatose micro e macrovascular, possivelmente, devido à perda da oxidação ácida da gordura, resultando no acúmulo de triglicerídeos (Freiman *et al.*, 1993; Olano *et al.*, 1995). Luft (1994) e Johns (1995) sugerem que as manifestações de doenças mitocondriais sejam acarretadas pelo aumento da formação de radicais livres.

Asunción *et al.* (1996 e 2004) verificaram em camundongos tratados com zidovudina, que sinais de estresse oxidativo, como peroxidação lipídica, oxidação da glutatona e do DNA mitocondrial, podem ser prevenidos por meio de dieta com suplementação de vitaminas anti-oxidantes (ácido ascórbico e tocoferol) em doses supranutricionais.

Sales *et al.* (2001) descreveram o possível mecanismo de toxicidade para a zidovudina, considerando que após a difusão para as células hospedeiras, o fármaco é inicialmente fosforilado pela timidina-cinase celular. A etapa limitante é a conversão em difosfato pela timidilato-cinase, de modo que estão presentes nas células altos níveis de monofosfatos, mas níveis muito menores de difosfatos e trifosfatos, devido a pobre afinidade da timidilato-cinase pelo monofosfato de zidovudina, cujo acúmulo tem sido correlacionado a citotoxicidade mediada por dano mitocondrial.

Existem dois tipos de isozimas timidina-cinase (TK), a citosólica (TK1) e a mitocondrial (TK2), a inibição da fração mitocondrial parece reduzir a toxicidade, enquanto mantém dos níveis citosólicos de trifosfato de zidovudina (produto de biotransformação ativo) via fração citosólica da timidina-cinase (Sales *et al.*, 2001).

A DNA polimerase- $\gamma$  é a única envolvida no mecanismo de reparo mitocondrial, sua inibição interfere na replicação e função mitocondrial, reduzindo sua capacidade de gerar energia, propiciando glicólise anaeróbica no citoplasma com aumento da produção de ácido láctico (Clark *et al.*, 2002).

Também é de se esperar que o uso de anti-retrovirais acarrete a longo prazo perda da função renal, especialmente, ligada ao uso de indinavir, tenofovir, didanosina, estavudina e lamivudina. Desta forma, a administração de anti-retrovirais deve ser cautelosa, o ideal é que se proceda o monitoramento dos pacientes (Khalili & Behm, 2002; Rieke, 2007).

### **1.6.5 Monitoramento de Anti-retrovirais**

O monitoramento da concentração de um medicamento é baseado na relação entre a concentração da droga no local de ação (receptor) e a resposta farmacológica desencadeada. Para analisar esta relação faz-se uso da concentração da droga existente no soro/plasma, a qual apesar de não ser necessariamente igual à concentração no receptor, pode ser equivalente (Moyer & Pippenger, 1998).

A importância deste ramo das análises farmacológicas tem crescido em decorrência de fatores como o incremento do espectro de drogas com potencial terapêutico que apresentam estreito índice terapêutico. Desse modo, torna-se importante o desenvolvimento de metodologias de análises exatas e específicas para a dosagem de drogas em fluidos biológicos e o uso de *softwares* capazes de programar esquemas de doses baseados em dados farmacocinéticos (Moyer & Pippenger, 1998).

A sensibilidade e especificidade da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (*High Performance Liquid Chromatography* - HPLC) permitem que se trabalhe com quantidades de amostra (soro/plasma) na escala de microlitros, fornecendo resultados eficazes (Moyer & Pippenger, 1998).

Na prática clínica, o monitoramento é valioso quando o índice terapêutico de um medicamento é estreito e este é administrado necessariamente por um longo período, quando pacientes crônicos assintomáticos não cooperam com o cumprimento adequado do tratamento, quando ocorre períodos de variação fisiológica (como gravidez e envelhecimento), ou ainda quando a característica de disposição do medicamento é fora do comum (Moyer & Pippenger, 1998).

A terapia anti-retroviral consiste de inibidores nucleosídicos e não-nucleosídicos da transcriptase reversa, combinados com inibidores da protease, perfazendo um esquema de administração de doses bastante complexo, dividindo-se em duas a três doses ao dia. Esse uso contínuo de fármacos anti-retrovirais por tempo indeterminado denota a

necessidade de monitoramento (Aarnoutse *et al.*, 2001; Guia de Tratamento, 2006; Recomendações para a Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV, 2007/2008).

O desenvolvimento de novas drogas inevitavelmente desencadeia a necessidade de investigações bioanalíticas, principalmente no campo da farmacologia clínica. No caso dos anti-retrovirais, suas condições de aprovação pelo FDA foram muito aceleradas, o que requer pesquisas adicionais (Aarnoutse *et al.*, 2001).

Nos últimos anos, os estudos de farmacocinética clínica dessas drogas têm descrito, para algumas classes de anti-retrovirais, um comportamento cinético desfavorável e variável, assim como o grande potencial de interação com outros fármacos. Todos esses fatores juntos são responsáveis por grande parte da resposta heterogênea à terapia anti-retroviral (Aarnoutse *et al.*, 2001).

Através de estudos de parâmetros farmacocinéticos é possível correlacionar a concentração plasmática da droga à sua eficácia e/ou à sua toxicidade. O monitoramento terapêutico de drogas tem sido aplicado como forma de prevenir falha do tratamento, como uma maneira de prevenir e explicar a toxicidade das drogas, além de permitir o gerenciamento de interações medicamentosas e cumprimento dos esquemas terapêuticos, podendo ainda inferir sobre os pacientes que não aderem ao tratamento (Aarnoutse *et al.*, 2001).

Não há consenso sobre o monitoramento terapêutico da terapia anti-retroviral, todavia há relação entre as concentrações plasmáticas e a eficácia virológica e toxicidade. Considerando ainda que a combinação das características farmacológicas da terapia anti-retroviral com a grande variabilidade entre os pacientes expostos a essa terapia, o monitoramento terapêutico pode subsidiar as dosagens individuais (Notari *et al.*, 2006; Ramachandran *et al.*, 2006).

Um método analítico para determinação de drogas anti-retrovirais na rotina pode representar uma ferramenta clínica muito útil, permitindo estudo das relações entre concentrações plasmáticas, desordens metabólicas e falha terapêutica. As concentrações plasmáticas podem ser importantes para avaliar a adesão, guiar as dosagens, principalmente, nos casos de insuficiência renal e para avaliar interações entre as drogas, favorecendo máxima

eficácia terapêutica com toxicidade mínima, o que sustenta a aplicação desta metodologia para pacientes infectados por HIV em tratamento (Winssen *et al.*, 2005; Notari *et al.*, 2006).

Daí porque, a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre o monitoramento terapêutico de anti-retrovirais, de modo que possamos minimizar os efeitos adversos, sobretudo quanto às funções hepática, renal e nutricional.

## 1.7 FUNÇÕES HEPÁTICA, RENAL E NUTRICIONAL

### 1.7.1 **Transaminases**

As transaminases são enzimas hepáticas, também chamadas de aminotransferases, porquanto catalisam reações que fazem a transferência dos  $\alpha$ -amino grupo de aminoácidos para  $\alpha$ -cetoácidos, com o objetivo de formar alanina a partir do piruvato e formar glutamato a partir de  $\alpha$ -cetoácidos. São enzimas que se localizam em grande quantidade nos hepatócitos, daí porque são utilizadas para avaliação da hepatotoxicidade (York, 2003).

### 1.7.2 **Uréia**

A uréia é um componente nitrogenado não protéico. Nos mamíferos, os  $\alpha$ -amino grupo dos aminoácidos, tanto os oriundos da alimentação como os do metabolismo das proteínas tissulares, são excretados na urina na forma de uréia. A biossíntese da uréia se processa no fígado e nos rins, o seu interesse clínico é por ser um analito bioquímico utilizado na avaliação da função hepática e renal (York, 2003).

### 1.7.3 **Creatinina**

A creatinina também faz parte do grupo de compostos nitrogenados não protéicos. É biossintetizada nos rins e nos músculos, sendo também uma via de excreção do nitrogênio protéico, porquanto na sua biossíntese o organismo utiliza a arginina, que é um aminoácido produzido na biossíntese da uréia. Clinicamente, é um analito bioquímico utilizado na avaliação da função renal (York, 2003).

#### **1.7.4 Índice de Massa Corporal**

A relação peso/altura<sup>2</sup> proposta pelo pesquisador francês Quetelet, no final do século XIX, é considerada uma boa indicação do estado nutricional. A definição de Índice de Massa Corporal (IMC) é dada pela razão entre o peso em quilogramas e a estatura em metros quadrados (Kg/m<sup>2</sup>) (Norgan, 1990; Anjos, 1992) (Anexo 03).

Esse índice avalia o estado nutricional no momento da coleta dos dados, contudo, o ganho ou perda ponderal ocorrem ao longo do tempo, tanto sobrepeso, obesidade e magreza representam processos crônicos que requerem tempo para se estabelecerem (Montilla *et al.*, 2003).

O IMC é um dos indicadores antropométricos mais utilizados na identificação de indivíduos em risco nutricional. Sua validade é baseada na boa correlação que representa com a gordura corporal, associada a sua facilidade de aplicação, baixo custo e pequena variação intra ou inter-medidor e grande disponibilidade de dados de massa corporal e estatura (Anjos, 1992).

Bioquimicamente, está relacionado ao metabolismo protéico, daí porque possui relação com a uréia, conseqüentemente pode também ser associado à função hepática e renal, pois quadros de subnutrição protéica que podem ser desencadeados ou agravados por infecções, prejudicam a função hepática quanto as necessidades protéicas e a função intestinal, principalmente, quanto à função de absorção, sendo importante parâmetro para acompanhamento dos pacientes infectados por HIV em tratamento (Harris & Crabb, 2003).

## 1.8 OBJETIVOS

### 1.8.1 **Objetivo Geral**

Realizar um estudo epidemiológico e de monitoramento de Lamivudina (3TC) e Zidovudina (AZT) na terapêutica do HIV-1 em pacientes atendidos no Centro de Atenção e Saúde a Doenças Infecciosas Adquiridas (CASA DIA), em Belém – PA e correlacioná-los com as funções hepática, renal e nutricional.

### 1.8.2 **Objetivos Específicos**

- a) Descrever as características epidemiológicas do grupo estudado, atendido na CASA DIA, Belém, Pará;
- b) Determinar as concentrações de lamivudina, zidovudina, aminotransferases, uréia e creatinina no sangue periférico e o estado nutricional do grupo em estudo;
- c) Correlacionar as dosagens das funções hepática e renal com o estado nutricional dos indivíduos examinados;
- d) Correlacionar as concentrações de zidovudina e lamivudina com as medidas das funções hepática, renal e nutricional dos indivíduos examinados.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 ASPECTOS ÉTICOS**

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto, da Universidade Federal do Pará e seguiu as diretrizes e as normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde).

Cada paciente e/ou responsável recebeu explicações sobre a importância, os riscos, os benefícios e os objetivos deste trabalho. Após se sentirem totalmente esclarecidos foi solicitado aos mesmos a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 01) e aplicado o Questionário Epidemiológico contemplando os dados pessoais (itens de 1 a 3 do Anexo 02) e dados referentes a terapia anti-retroviral (item 5 do Anexo 02). Indivíduos em terapia com esquemas que incluíam 3TC e/ou AZT foram incluídos no estudo, baseado no Boletim para Avaliação do Uso de Medicamentos/ AIDS (SESPA, versão setembro de 2005).

Realizou-se complementação dos dados sócio-econômicos através de levantamento dos prontuários de cada paciente, por meio dos quais foram coletadas informações referentes ao atendimento pela equipe multidisciplinar da CASA DIA, que compreende serviço social, psicólogos, nutricionistas, enfermeiros e médicos (dados complementares) (item 4 do Anexo 02).

### **2.2 GRUPO POPULACIONAL EXAMINADO**

As amostras foram coletadas em Belém, capital do Estado do Pará, situada às margens da Baía do Guajará, está a 10 m acima do nível do mar, com latitude de  $-01^{\circ} 27' 21''$  e longitude de  $48^{\circ} 30' 16''$ . O município possui uma área de  $1.065 \text{ Km}^2$  e uma população de 1.428.368 habitantes (FIBGE, 2007).

Através de análise de tamanho amostral utilizando o programa bioEstat 4.0 de Ayres *at al.* (2006), concluímos que uma população de 60 portadores do HIV-1 em tratamento com AZT e/ou 3TC, selecionados de forma aleatória, excluindo-se as crianças, seria uma amostra significativa. Destes, 43 do gênero masculino e 17 do gênero feminino, com faixa etária de 20 a 61 anos. Os pacientes faziam esquema de doses de 300 mg de AZT duas vezes ao dia e 150 mg de 3TC duas vezes ao dia, sem ajuste diferencial de dose para população estudada.

### 2.3 OBTENÇÃO DA AMOSTRA

As amostras de sangue venoso foram coletadas no período de julho a setembro de 2006, por meio de um sistema de colheita à vácuo, num total de 5 mL de sangue venoso, com EDTA como anticoagulante, usando-se agulhas descartáveis.

As amostras foram coletadas entre 07:00 e 08:00 horas, após aplicação do Questionário Epidemiológico, no momento da coleta todos relataram que já haviam administrado a primeira dose do dia. O material coletado foi acondicionado em caixa térmica com gelo reciclável, para o transporte ao Laboratório de Bioquímica do Departamento de Farmácia, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (DEFAR/ ICS/ UFPA), onde procedeu-se a separação do plasma e conservação à -20 °C na mesma manhã da coleta.

O plasma obtido foi utilizado nas dosagens bioquímicas (uréia, creatinina, Transaminase Glutâmica Oxalacética – TGO – e Transaminase Glutâmica Pirúvica –TGP) e na determinação das concentrações de zidovudina e lamivudina, procedidas no Laboratório de Análises Clínicas e no Laboratório de Toxicologia, do DEFAR/ ICS/ UFPA.

### 2.4 DETERMINAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

Para avaliação do estado nutricional dos pacientes consideramos o IMC (Anexo 03), determinado por nutricionistas da própria equipe de saúde da CASA DIA na rotina de acompanhamento desses pacientes.

## 2.5 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

As dosagens foram executadas por fotometria de absorção utilizando reagentes específicos para as mesmas seguindo a recomendação do fabricante e as leituras colorimétricas foram efetuadas em espectrofotômetro BIOPLUS 2000, de acordo com as normas do Controle de Qualidade e das Boas Práticas em Laboratório Clínico

### 2.5.1 Dosagem da Transaminase Glutâmica Oxalacética - TGO e Transaminase Glutâmica Pirúvica - TGP

O método utilizado foi o de Reitman & Frankel, que se baseia na transferência de grupos amina de  $\alpha$ -aminoácidos transformando-os em  $\alpha$ -cetoácidos. O piruvato e o oxalacetato formados reage com as moléculas de 2,4 – dinitro fenil hidrazonas produzindo em meio alcalino as hidrazonas, um cromogênio de cor castanho, que é medido espectrofotometricamente em  $\lambda_{\text{max}}$ . 505 nm, segundo os protocolos dos *kits* Transaminase Oxalacética e Transaminase Pirúvica, da Labtest Diagnóstica S.A, considerando os valores de referêniade 4 a 36 Unidades/mL para TGO e de 4 a 32 unidades/mL para TGP;. (Reitman & Frankel, 1957; Frankel, 1970; Burtis & Ashwood, 1998).

Padronizamos para análise dos estudos de associações e correlações a média das transaminases, dado que não encontramos diferença significativa entre TGO e TGP.

### 2.5.2 Dosagem da Uréia

O método utilizado para essa dosagem foi o enzimático da urease para diagnóstico *in vitro*, que tem como princípio a hidrólise da uréia pela urease a íons amônio e gás carbônico. Os íons amônio reagem em pH alcalino com salicilato e hipoclorito de sódio. Sob a ação catalisadora do nitroprussiato de sódio, para formar cromógeno de coloração azul-esverdeado, o azul de indofenol. A intensidade da cor formada é diretamente proporcional à concentração de uréia na amostra, que se mede espectrofotometricamente em  $\lambda_{\text{max}}$ . 600 nm, segundo o protocolo do *kit* URÉIA ENZ COLOR, da Laborclin Produtos para Laboratórios

LTDA, considerando os valores de referência de 10 a 52 mg/dL (Searcy *et al.*, 1961; Chernechy *et al.*, 1993).

### **2.5.3 Dosagem da Creatinina**

A metodologia utilizada foi a cinética-colorimétrica, de acordo com o protocolo do *kit* Creatinina – PP, da *Gold* Analisa Diagnóstica LTDA, cujo fundamento baseia-se na reação da creatinina com o picrato em meio alcalino, obtendo-se um cromógeno, que se mede espectrofotometricamente em  $\lambda_{\text{max}}$  500 nm, em duas leituras, aos 30 e aos 90 segundos. Os valores de referência considerados foram de 0,9 a 1,3 mg/dL para homens e de 0,6 a 1,1 mg/dL para mulheres (Steinitz & Goldman, 1963; Martinek, 1970; Harper & Row, 1974; Tonks, 1972; Burtis & Ashwood, 1998).

## **2.6 DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE ZIDOVUDINA (AZT) E DE LAMIVUDINA (3TC)**

A determinação das concentrações plasmáticas de AZST e 3TC foi realizada por metodologia de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE/HPLC).

Como toda separação cromatográfica, a técnica de CLAE baseia-se na migração diferencial dos componentes de uma mistura, que ocorre devido às diferentes interações entre duas fases imiscíveis, a fase móvel e a fase estacionária, e no alargamento de bandas, dependente de processos físicos de difusão e transferência de massas (Guimarães & Collins, 1990; Cass & Degani, 2001).

A migração diferencial resulta da diferença de equilíbrio dos analitos entre as duas fases imiscíveis e é determinada pelos fatores que afetam este equilíbrio, que são: a composição da fase móvel, a composição da

fase estacionária e a temperatura de separação (Guimarães & Collins, 1990; Cass & Degani, 2001).

Em análise por CLAE usa-se padrão interno, que é um guia da análise e que permite correções de perdas na metodologia de extração e na variação cromatográfica.

### **2.6.1 Instrumentação**

O equipamento para CLAE/ HPLC consta de uma bomba analítica, que opera a altas pressões (máxima de 7000 psi), produzindo fluxo constante (de 0,1 a 10 mL/min), de um medidor de pressão, de um injetor de válvula com alça de amostragem (*loop*), que possibilitam a injeção da amostra nas pressões necessárias, de uma coluna de separação recheada com a fase estacionária, de um detector para detecção dos compostos eluídos e de um registrador para registro e análise de cromatogramas, tudo controlado por computador (Guimarães & Collins, 1990; Cass & Degani, 2001; Figura 07 e 08).

O sistema cromatográfico utilizado foi um Varian Inc (USA, 1998) equipado com detector de absorção de luz ultravioleta ou visível (UV - visível), seletivo para moléculas com cromóforos, com lâmpada de deutério, que permite a escolha do comprimento de onda mais adequado entre 190-600 nm. O sistema possui injetor de válvula com alça de amostragem de 20 µL, sendo que a coluna de separação utilizada foi de fase reversa, do modelo SULPELCO INC. (HPLC COLUMN Nucleosil C<sub>18</sub>) com dimensões de 250 mm X 4,6 mm e partículas de 5 µm de diâmetro, acoplada a pré-coluna (coluna guarda) Varian Inc (CA800-926-3000, C<sub>18</sub>, 4,6 mm) com partículas de 5 µm.



Figura 07 – Foto ilustrativa do manuseio do cromatógrafo (Fonte Primária).

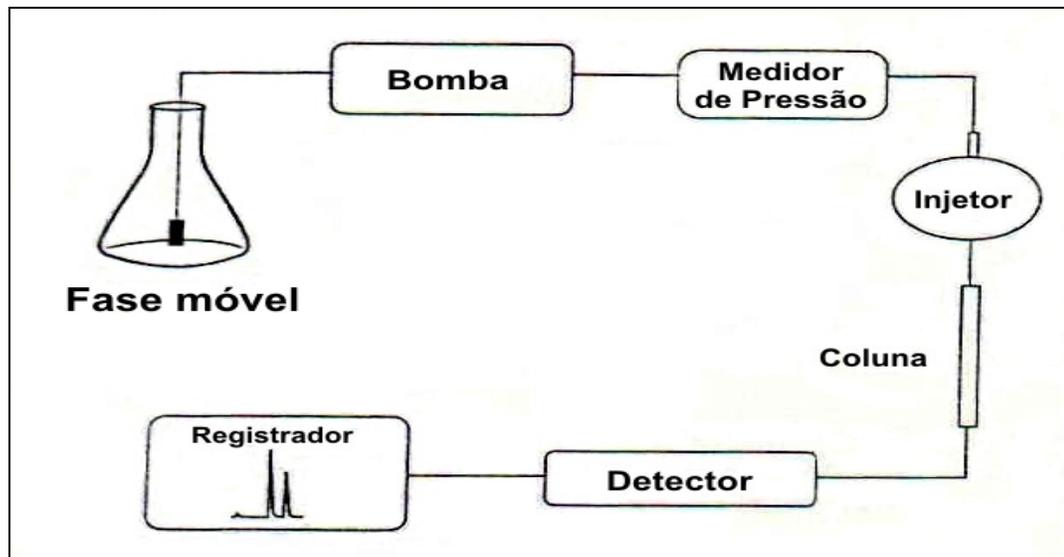


Figura 08 – Esquema básico de funcionamento de um equipamento para CLAE/HPLC (Cass & Degani, 2001).

### 2.6.2 Padronização

Diversos ensaios já foram descritos para anti-retrovirais, como o de Fan & Stewart (2002), Bahrami *et al.* (2005), Bezy *et al.* (2005), Dunge *et al.* (2005), Kano *et al.* (2005), Sekar & Azhaguvel (2005), Winssen *et al.* (2005),

Kapoor *et al.* (2006), Lewis *et al.* (2006), Notari *et al.* (2006), Ramachandran *et al.* (2006), Rebiere *et al.* (2006) e Sakar *et al.* (2006), cujas aplicações se dirigem, principalmente, a estudos de bioequivalência terapêutica ou limitam-se a análises de matrizes biológicas de origem animal e a maioria utiliza extração de fase sólida, o que aumenta o custo do ensaio.

Em países em desenvolvimento prefere-se uma preparação da amostra por extração líquido-líquido e análise cromatográfica através de um sistema de fase reversa, que permitem maior aplicabilidade do ensaio, ao avaliarmos o custo e o benefício. Pensado nisso que desenvolvemos um método de extração líquido-líquido e análise cromatográfica de acordo com a nossa realidade.

#### 2.6.2.1 Padrões

Padrão de AZT (SIGMA CHEMICAL CO., Canadá).

Padrão de 3TC (CIPLA PHARMACEUTICALS, Índia).

Padrão de fenacetina (MERCK S.A), um analgésico antipirético em desuso na prática clínica, aqui usado como padrão interno.

#### 2.6.2.2 Preparo de Soluções – Padrões

A preparação das soluções seguiu normas de Boas Práticas de Manipulação. A pesagem das substâncias foi realizada em balança analítica (CELTAC FA2104N).

A massa de 83,7 mg de AZT foi solubilizada em água ultra-pura para CLAE/HPLC, obtendo-se solução de estoque a concentração de 8,37 mg/mL e solução de trabalho de 167,42 µg/mL.

A massa de 1000,00 mg de 3TC foi solubilizada em água ultra-pura para CLAE/HPLC, obtendo-se solução de estoque a concentração de 20,00 mg/mL e solução de trabalho de 200,00 µg/mL.

A massa de 50,10 mg de fencetina foi solubilizada em água ultra-pura para CLAE/HPLC, obtendo-se solução de estoque a concentração de 1,00 mg/ml e solução de trabalho de 10,00 µg/mL.

Todas as soluções foram filtradas em papel de filtro qualitativo (WATMAN no.1) e degaseificadas em banho de ultrassom por 10 minutos (QUIMIS).

### 2.6.2.3 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE/HPLC)

De acordo com o sistema cromatográfico em fase reversa, a fase móvel selecionada foi uma mistura de acetonitrila e água a 20% (volume/volume), com pH 5,0, distribuída pelo sistema a um fluxo de 1,0 mL/min. O comprimento de onda ajustado para detecção dos analitos foi de 254 nm.

Estabelecidas as condições do sistema cromatográfico, obtivemos o tempo de eluição (tempo de corrida) para cada marcha analítica em torno de 25 minutos. A migração dos compostos envolvidos na análise foi avaliada pelo tempo de retenção (razão entre a velocidade da amostra e a velocidade da fase móvel) e as concentrações relativas aos picos obtidos foram calculadas em função da relação de área (razão entre área do analito e a área do padrão interno) para cada pico.

O tempo de retenção verificado para cada componente foi em torno de 3,0 minutos para o 3TC, 5,5 minutos para o AZT e de 19,0 minutos para o padrão interno.

### 2.6.2.4 Preparação da Amostra

Todas as amostras foram previamente colocadas em banho-maria a 56 °C por 60 minutos, para inativação viral, segundo Aarnoutse *et al.* (2001), Dunge *et al.* (2005) e WHO (2005), sem afetar concentrações de AZT e 3TC.

Concentrações conhecidas do padrão interno foram adicionadas às alíquotas das amostras analisadas. Visando prevenir interferências nas condições cromatográficas, precipitamos as proteínas plasmáticas com solução aquosa de sulfato de zinco (ZnSO<sub>4</sub>) à concentração de 0,2 M.

#### 2.6.2.5 Metodologia de Extração da Amostra

A metodologia de extração desenvolvida foi baseada nos princípios de extração líquido-líquido. Usou-se metanol (VETEC-Química Fina LTDA) como solvente extrator, considerando as propriedades físico-químicas dos analitos (WHO, 2005b). O protocolo detalhado dos procedimentos de extração segue no Anexo 04.

#### 2.6.2.6 Construção da Curva de Calibração

Para escolha dos pontos da curva de calibração, inicialmente usamos como base os achados de Bezy *et al.* (2005), os quais foram posteriormente ajustados de acordo com a melhor performance encontrada em nosso laboratório. O número de pontos utilizados foi estabelecido de forma que estes fossem o mais representativos, possível, para a curva.

A curva de calibração para determinar a concentração de zidovudina variou de 1,0464 a 16,7416 µg/mL (executada em cinco pontos) e para lamivudina de 4,0 a 128,0 µg/mL (executada em seis pontos). Cada uma sendo repetida dias diferentes de análise, sendo que para zidovudina cada ponto representa a média de cinco pontos e para lamivudina a média de seis pontos (Figuras 9, 10, 11).

A correlação entre as concentrações dos pontos e suas respectivas relações de área foram plotadas através de regressão linear, utilizando o programa estatístico *InStat 3.0 GraphPad Software USA*.

Figura 09 – Cromatograma representativo da curva de calibração de zidovudina, com tempo de retenção em 5,563 min. e fenacetina com tempo de retenção em 18,918 min., diferentes cores ilustram os pontos da curva, desde 1,0464 em azul até 16,7416  $\mu\text{g/mL}$  em *pink* (Fonte Primária).

Figura 10 – Cromatograma representativo da curva de calibração de lamivudina, com tempo de retenção em 3,436 min. e fenacetina com tempo de retenção em 18,959 min., diferentes cores ilustram os pontos da curva, desde 4,0 em azul até 128,0 µg/mL em *pink* (Fonte Primária).

Figura 11 – Cromatograma resultante de análise de amostra de paciente que faz uso de lamivudina (em 3,109 min.) e de zidovudina (em 5,704 min.), padrão interno (fenacetina) em 18,910 minutos (Fonte Primária).

Para a curva de calibração do AZT, o coeficiente de regressão encontrado ( $r^2$ ) foi de 0,9758, com desvio padrão (Sd) de 0,3013. Para a curva de calibração do 3TC, o coeficiente de regressão encontrado ( $r^2$ ) foi de 0,8146, com desvio padrão (Sd) de 0,4977 (Figuras 12 e 13).

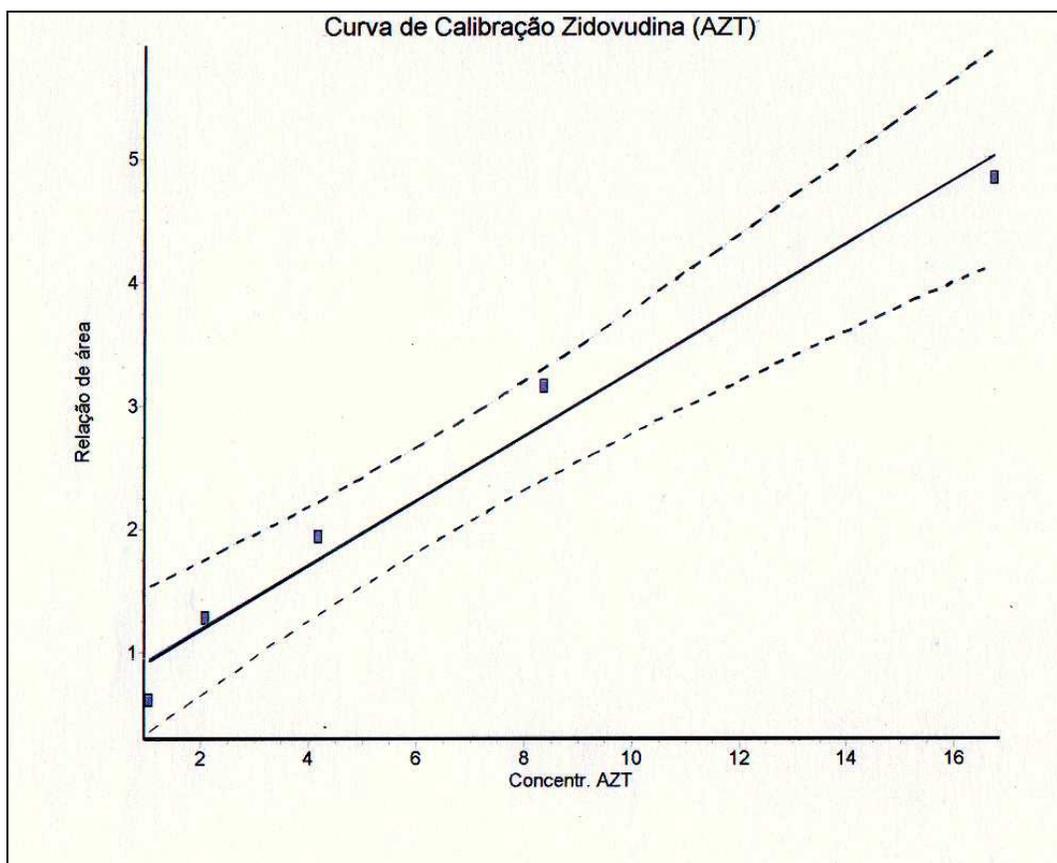


Figura 12 – Curva de calibração de zidovudina (AZT) (Fonte primária).

Na ausência de valores de referência para as concentrações plasmáticas normais dos medicamentos analisados, segregou-se os pacientes em normais e alterados segundo a função hepática, para estabelecer o Ponto de Corte, utilizando o programa estatístico *BioEstat* 4.0 de Ayres *et al.* (2005). Desta maneira, obteve-se o ponto de corte de 0,362 µg/mL e de 37,322 µg/mL para AZT e 3TC, respectivamente.

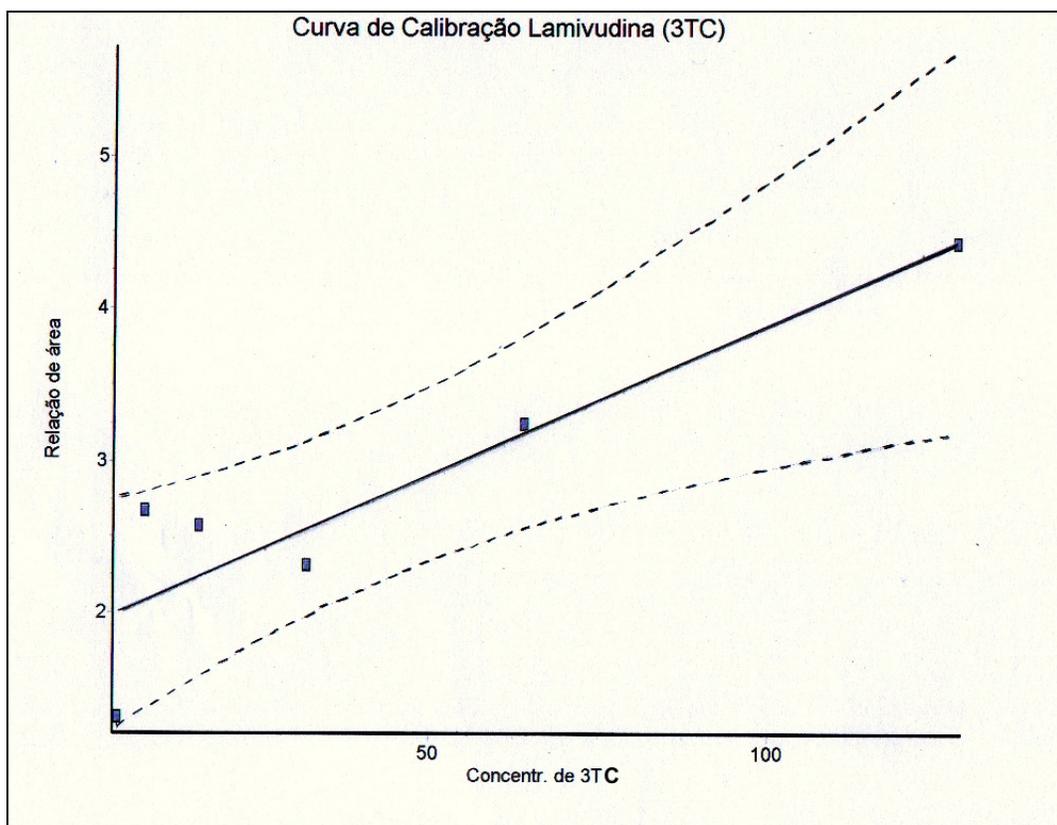


Figura 13 – Curva de calibração de lamivudina (3TC) (Fonte primária).

## 2.7 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os resultados foram analisados por testes não paramétricos (Teste Exato de Fisher, Qui-quadrado com Correção de Yates, Qui-quadrado - Teste de Contingência - L x C) e testes paramétricos (Ponto de Corte e teste *t-Student*), utilizando os programas *BioEstat* 4.0 de Ayres *et al.* (2006) e o *InStat* 3.0 da *Graphpad Software USA*, segundo os objetivos propostos no trabalho. Foi considerado estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$ .

## 3. RESULTADOS

### 3.1 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

O grupo populacional examinado referiu residir, em sua maioria (83,3%), no município de Belém. Os demais municípios de residência incluíram Ananindeua (8,3%), Salvaterra, Castanhal, Oeiras do Pará e Parauapebas, tendo um indivíduo, 1,7%, em cada localidade (Figura 14).

Os bairros do Marco e do Jurunas foram os dois mais citados (10,7% cada) como residência dos portadores do HIV-1 deste estudo, seguidos pelo bairro do Umarizal e distrito de Icoaraci (8,9% cada) e bairros de Coqueiro e de Fátima (5,4% cada) (Figura 15).

O grupo de portadores do HIV-1 examinado foi composto por 71,7% de indivíduos do gênero masculino e 28,3% do gênero feminino (Figura 16), dos quais, 60,0% informaram ser solteiros, 21,7% casados/união estável, 8,3% de viúvos e 6,7% de separados (Figura 17).

A distribuição do grupo de acordo com a faixa etária revelou freqüência de 43,3% de indivíduos entre 30 e 39 anos, 23,3% entre 20 e 29 anos, 20,0% entre 40 e 49 anos, 10,0% entre 50 e 59 anos e 1,7% entre 60 a 61 anos (Figura 18).

De acordo com o nível de escolaridade do grupo examinado, a maioria das pessoas referiu ter cursado o fundamental e o nível médio (66,6%) e somente 5,0% referiu estar cursando ou ter cursado nível superior (Figura 19).

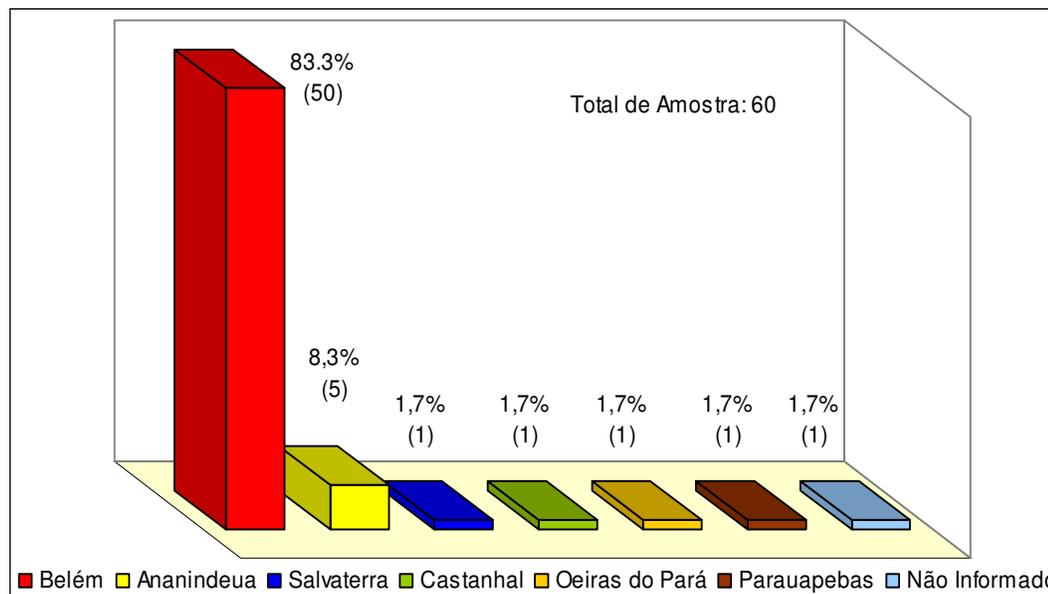
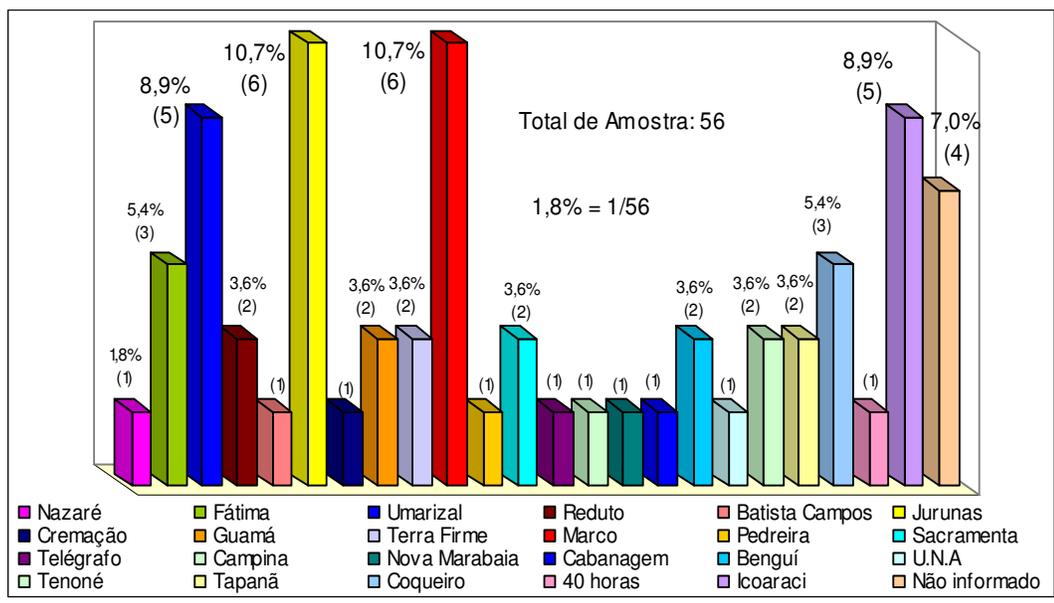


Figura 14 – Distribuição de freqüência de municípios de residência do grupo populacional examinado.



Nota: 56 indivíduos na amostra, pois foram excluídos 4 indivíduos com residência no interior do estado.

Figura 15 – Distribuição de freqüência dos bairros de residência na grande Belém, do grupo populacional examinado.

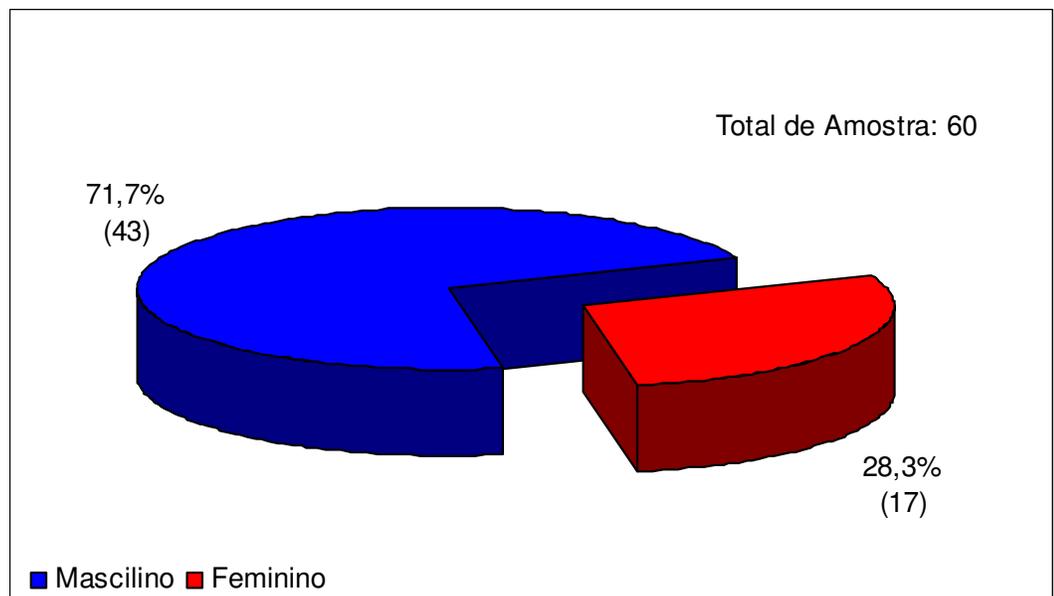


Figura 16 – Distribuição de freqüência por gênero do grupo populacional examinado.

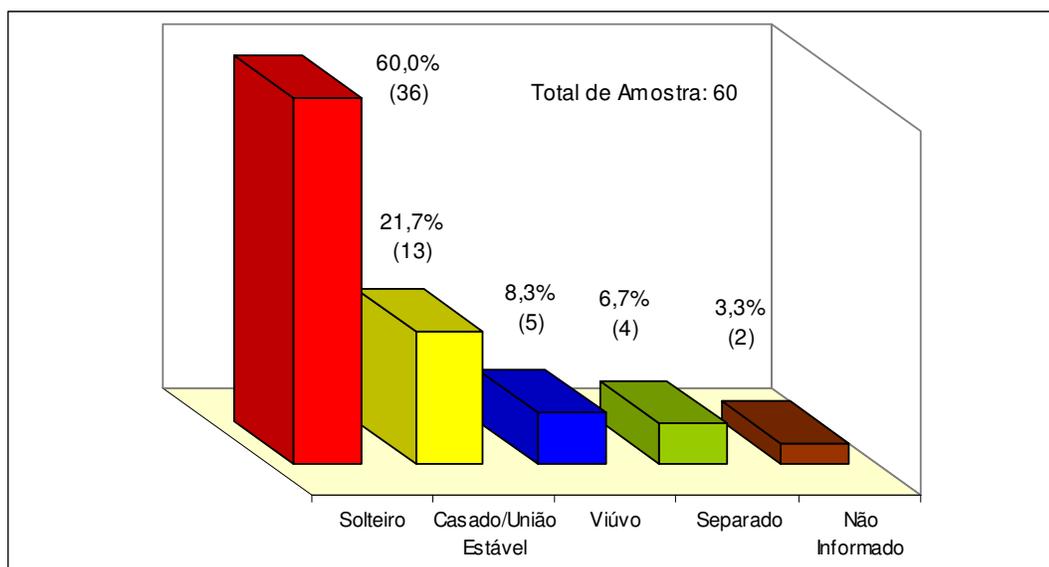


Figura 17 – Distribuição de freqüência por estado civil do grupo populacional examinado.

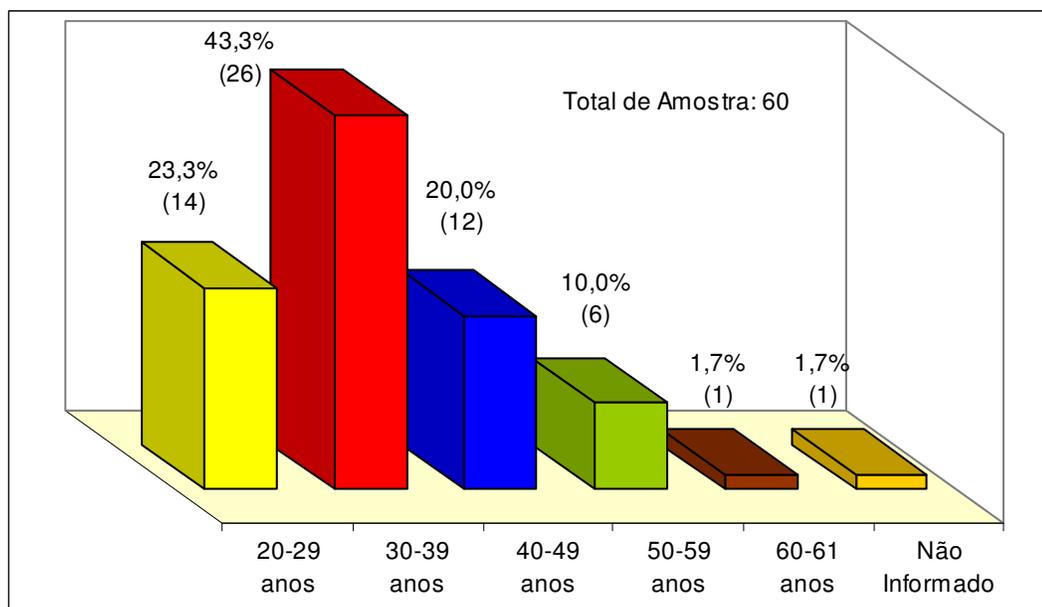


Figura 18 – Distribuição de freqüência por faixa etária do grupo populacional examinado.

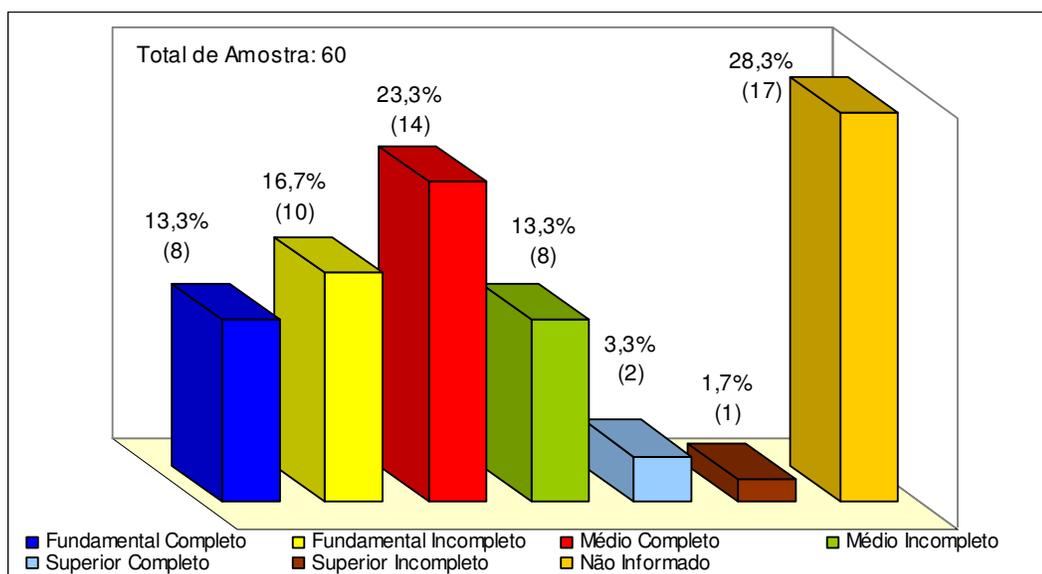


Figura 19 – Distribuição de freqüência por nível de escolaridade do grupo populacional examinado.

Autônomo (28,3%) e assalariado do setor privado (25,0%) foram os dois tipos de ocupações mais citadas pelos portadores de HIV-1. As demais ocupações incluíram estudante (8,3%), dona de casa (6,7%), empregada doméstica e desempregado (5,0% cada), aposentado (3,3%) e assalariado do setor público (1,7%) (Figura 20).

As grávidas representaram 23,5% das mulheres do grupo populacional examinado (Figura 21), observou-se ainda, que 29,4% do total de mulheres examinadas tiveram sorologia revelada durante período gestacional, em situação de acompanhamento pré-natal (Figura 22).

De acordo com o comportamento sexual do grupo examinado, a maioria das pessoas referiu comportamento heterossexual (61,7%), dos demais, 20,0% referiram homossexualismo e 13,3% bissexualismo (Figura 23).

Os relatos de atendimento psicossocial, quando do ingresso ao serviço, revelou que 45% dos portadores de HIV-1 examinados não usavam preservativos, seguidos por uso esporádico (21,7%) e uso irregular (11,7%); apenas 3,3% referiu uso freqüente (Figura 24).

De acordo com o ano de registro da primeira sorologia positiva verificou-se maior frequência em 2003 e 2006 (18,3% cada), seguidos por 2000 e 2005 (13,3% cada), 2002 (10,0%), 2001 e 2004 (8,3%), 1989, 1996, 1997 e 1998 (1,7% cada) (Figura 25).

A maioria dos indivíduos examinados referiu não ingerir bebida alcoólica (53,3%), seguidos por uso semanal e esporádico (10,0% cada) e ex-etilistas (5,0%) (Figura 26). Quanto ao tabagismo, a maioria (55,0%) nega, 16,7% admite o tabagismo e 6,7% abandonaram o vício (Figura 27).

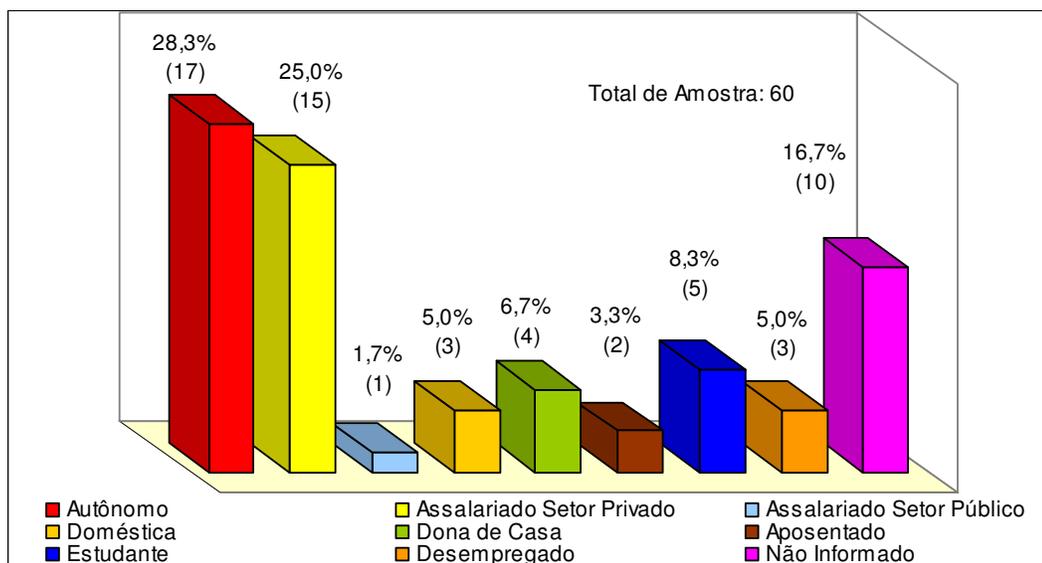


Figura 20 – Distribuição de frequência por tipo de ocupação econômica do grupo populacional examinado.

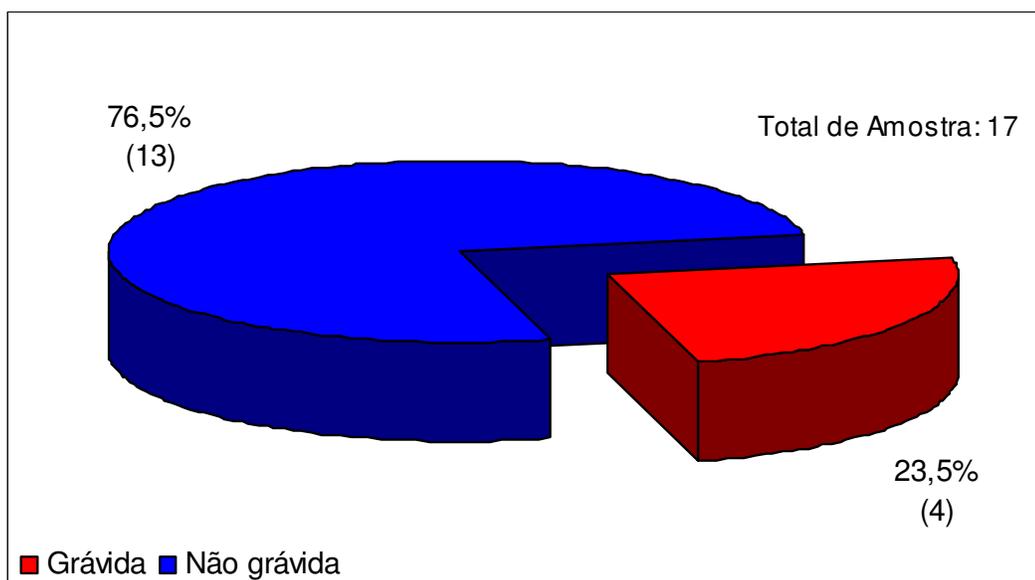


Figura 21 – Distribuição de freqüência de grávidas no grupo populacional examinado.

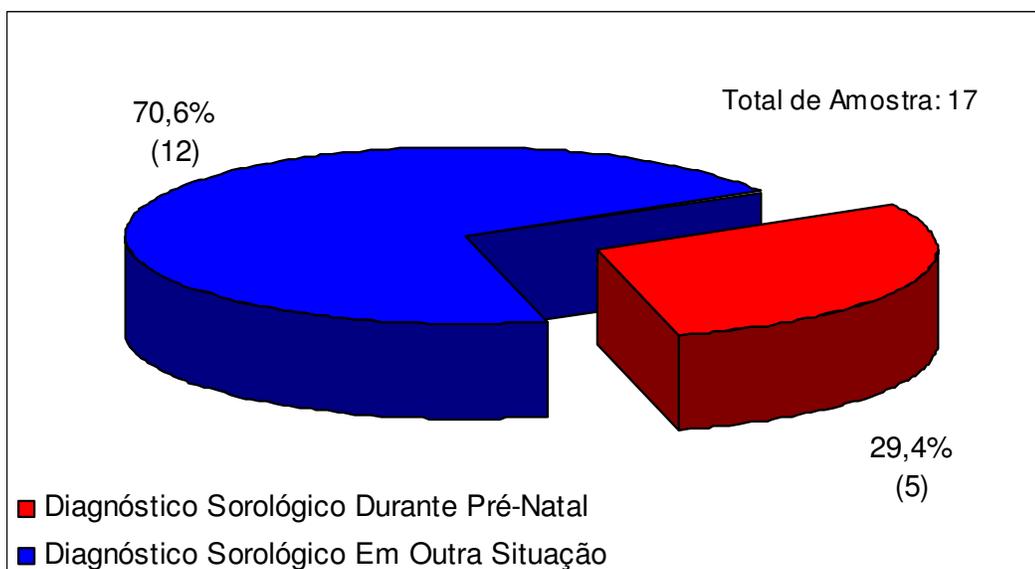


Figura 22 – Distribuição de freqüência por situação de diagnóstico nas mulheres do grupo populacional examinado.

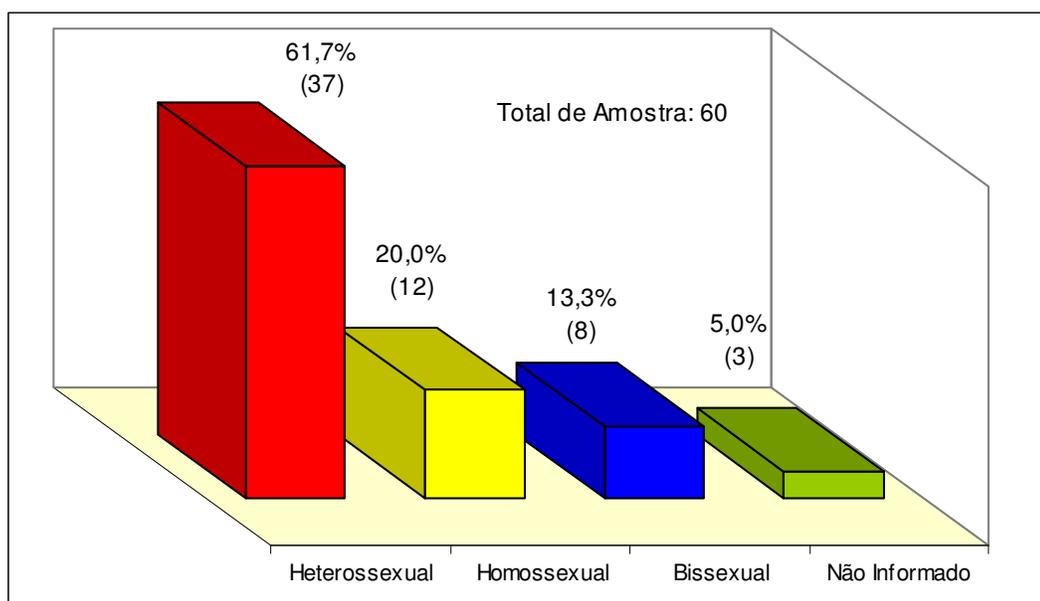


Figura 23 – Distribuição de freqüência por comportamento sexual do grupo populacional examinado.

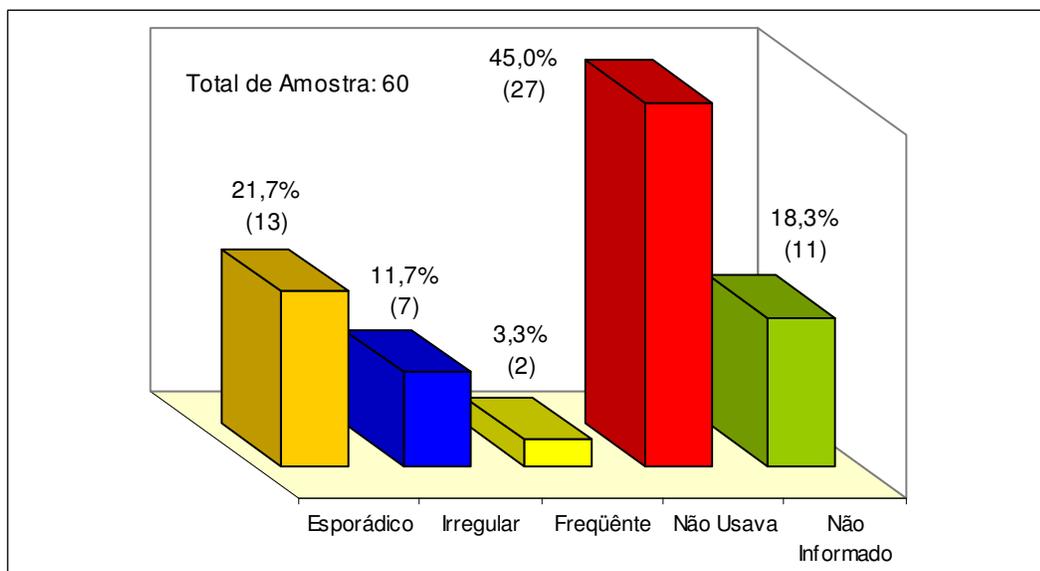


Figura 24 – Distribuição de freqüência por uso de preservativo no grupo populacional examinado.

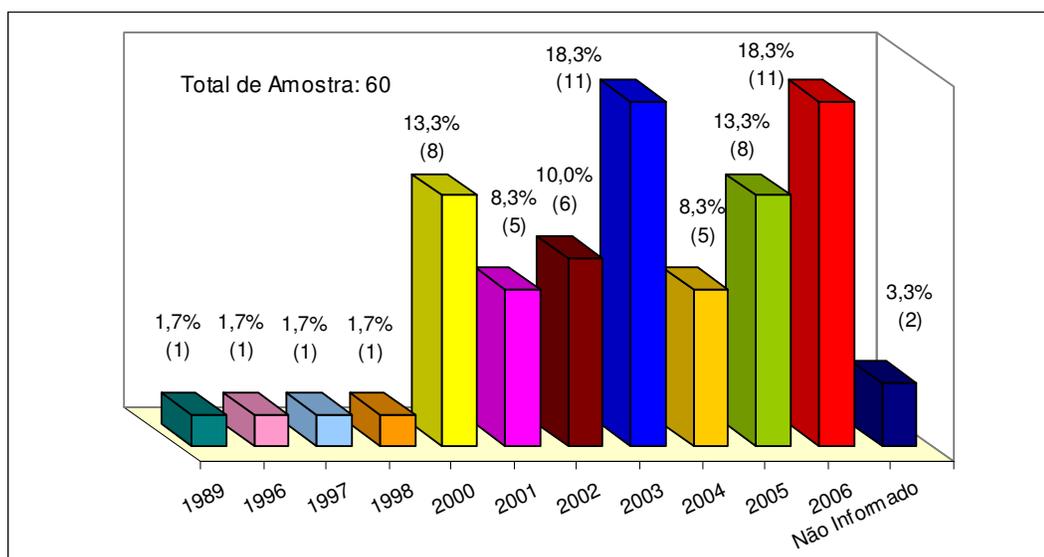


Figura 25 – Distribuição de freqüência por ano de registro da primeira sorologia positiva do grupo populacional examinado.

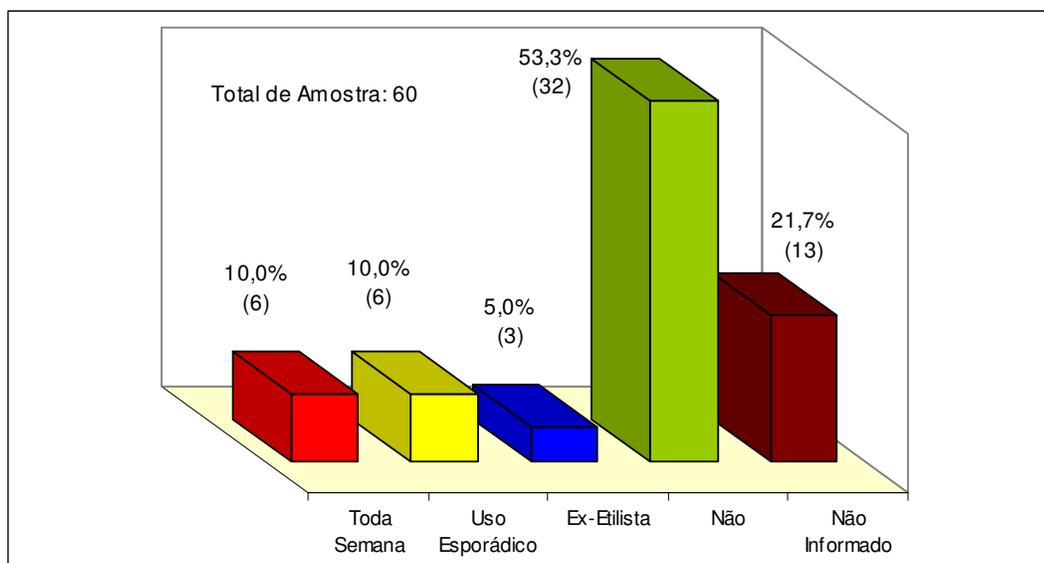


Figura 26 – Distribuição de freqüência por ocorrência de etilismo no grupo populacional examinado.

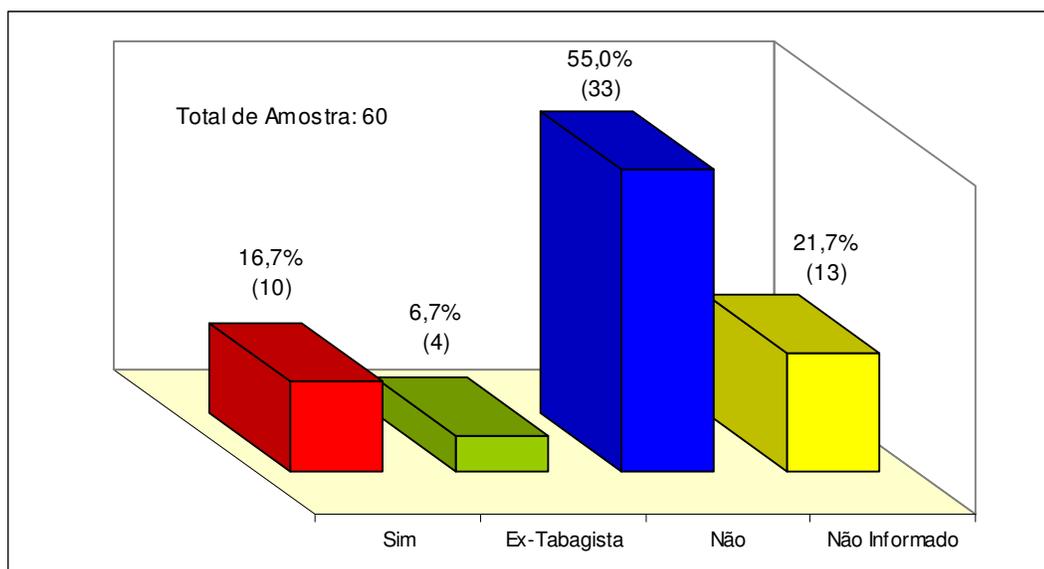


Figura 27 – Distribuição de frequência por ocorrência de tabagismo no grupo populacional examinado.

A distribuição por IMC dos portadores de HIV-1 examinados mostrou que, nutricionalmente, 50,0% estão adequados, 25% estão sobre peso e apenas 6,67% estão com baixo peso (Figura 28).

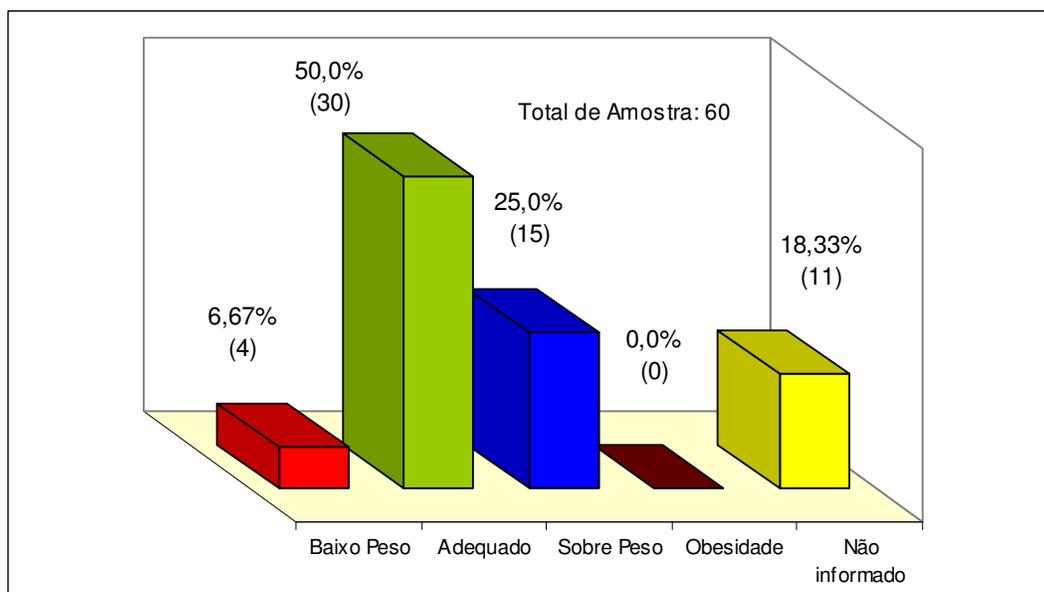


Figura 28 – Distribuição de frequência por Índice de Massa Corporal (IMC) do grupo populacional examinado.

### 3.2 ANÁLISE LABORATORIAL

Todos os portadores do HIV-1 considerados no estudo fazem uso de esquemas terapêuticos que incluem a 3TC, sendo que 46,7% usam esquemas que abrangem a associação de 3TC e AZT, enquanto que 53,3% indicaram o uso de esquema que inclui 3TC, mas não AZT (Figura 29).

As concentrações plasmáticas de AZT determinadas variam de um limite inferior de 0,008 ao limite superior de 22,544  $\mu\text{g/mL}$ , considerando o ponto de corte calculado de 0,362  $\mu\text{g/mL}$ . A distribuição por concentração plasmática de AZT, mostra que 53,6% dos pacientes apresentaram concentrações abaixo do ponto de corte e 46,4% apresentaram concentrações iguais ou acima do ponto de corte (Figura 30).

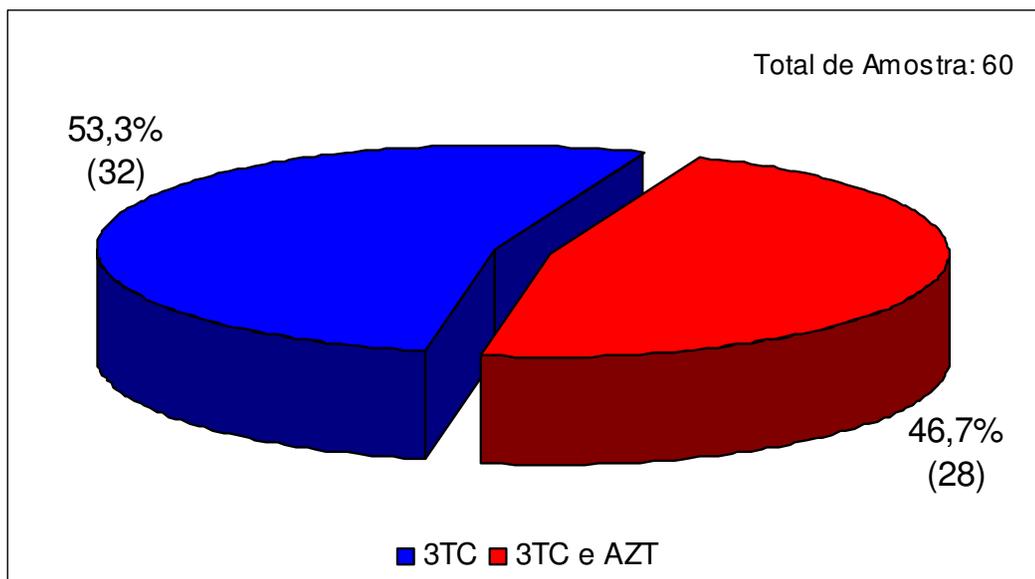


Figura 29 – Distribuição de frequência por uso de lamivudina (3TC) e zidovudina (AZT) nos esquemas terapêuticos do grupo populacional examinado.

As concentrações plasmáticas de 3TC determinadas variam de um limite inferior de 1,283 ao limite superior de 355,953  $\mu\text{g/mL}$ , considerando o ponto de corte calculado de 37,322  $\mu\text{g/mL}$ . A distribuição por concentração plasmática de 3TC, mostra que 68,3% dos

pacientes apresentaram concentrações abaixo do ponto de e 31,7% apresentaram concentrações iguais ou acima do ponto de corte (Figura 31).

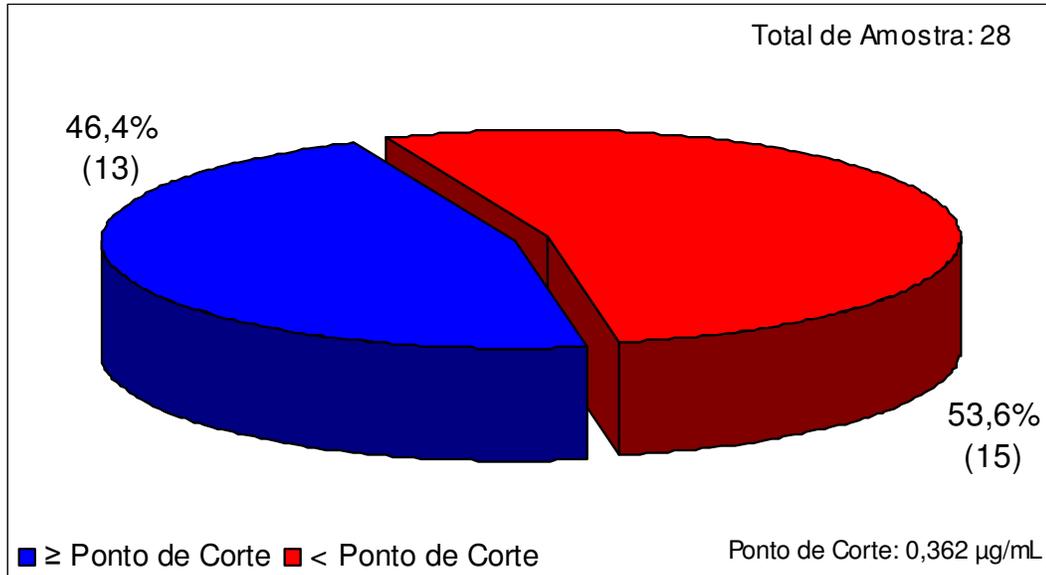


Figura 30 – Distribuição de freqüência por concentração plasmática de AZT no grupo populacional examinado, evidenciando concentrações acima e abaixo do ponto de corte de 0,362 µg/mL.

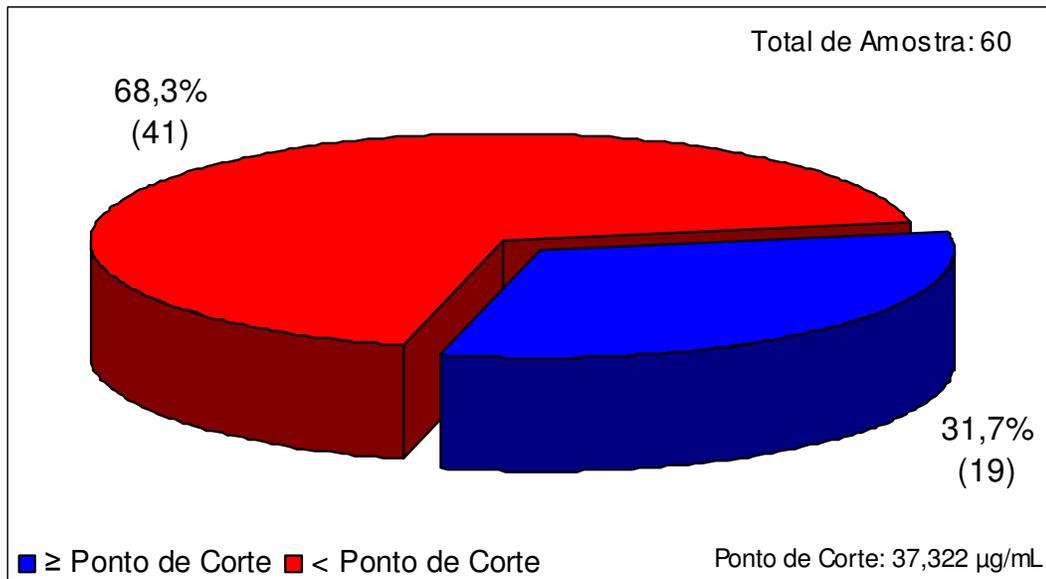


Figura 31 – Distribuição de freqüência por concentração plasmática de 3TC no grupo populacional examinado, evidenciando concentrações acima e abaixo do ponto de corte de 37,322 µg/mL.

Os indivíduos examinados quanto ao uso de suplementos alimentares com base de vitaminas antioxidantes, polivitamínicos ou vitamina C (ácido ascórbico) isoladamente, mostrou que 83,3% declarou não utilizar qualquer tipo de suplemento vitamínico, 10,0% relataram o uso esporádico de vitamina C e 3,3% informaram o uso de polivitamínico (Figura 32).

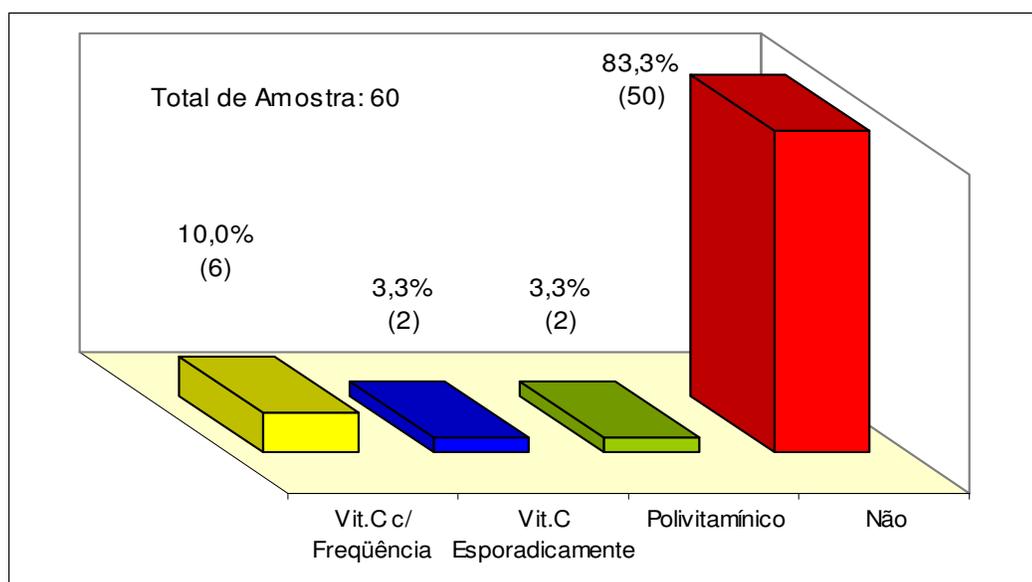


Figura 32 – Distribuição de freqüência por uso de suplemento vitamínico, vitamina C (ácido ascórbico) ou polivitamínico.

Figura 33 mostra o resultado das dosagens de concentração plasmática da TGO, em que 83,1% dos indivíduos testados estão dentro do limite de normalidade e 16,9% em concentrações que apresentam-se aumentadas. Nenhum mostrou valores abaixo do normal. Enquanto que nas dosagens de concentração plasmática da TGP, 78,0% dos indivíduos testados estão dentro do limite de normalidade, 20,3% estão com concentração aumentada e 1,7% com valores abaixo do normal (Figura 34).

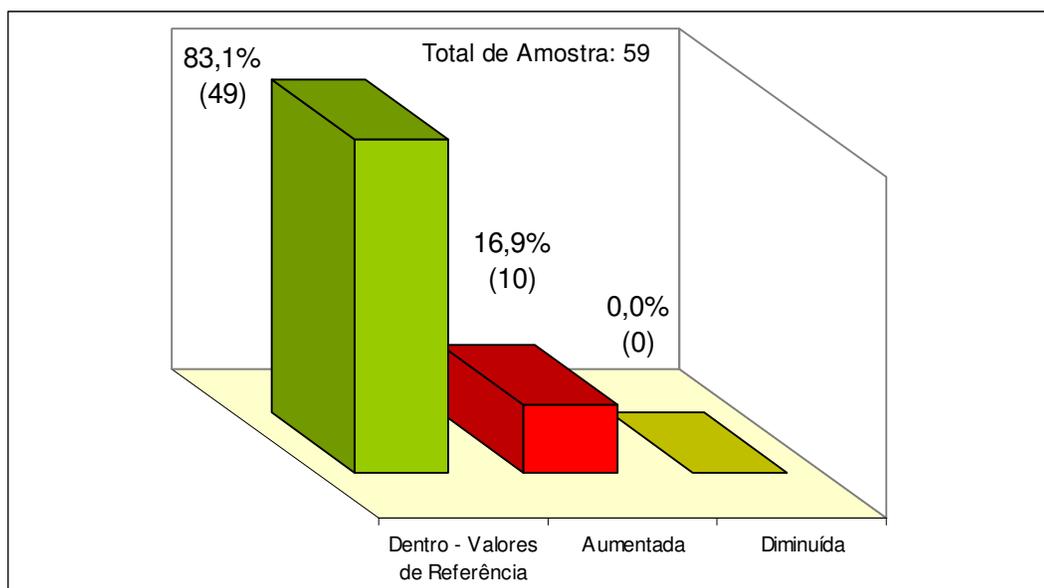


Figura 33 – Distribuição de freqüência por resultado das dosagens de concentração plasmática de Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO).

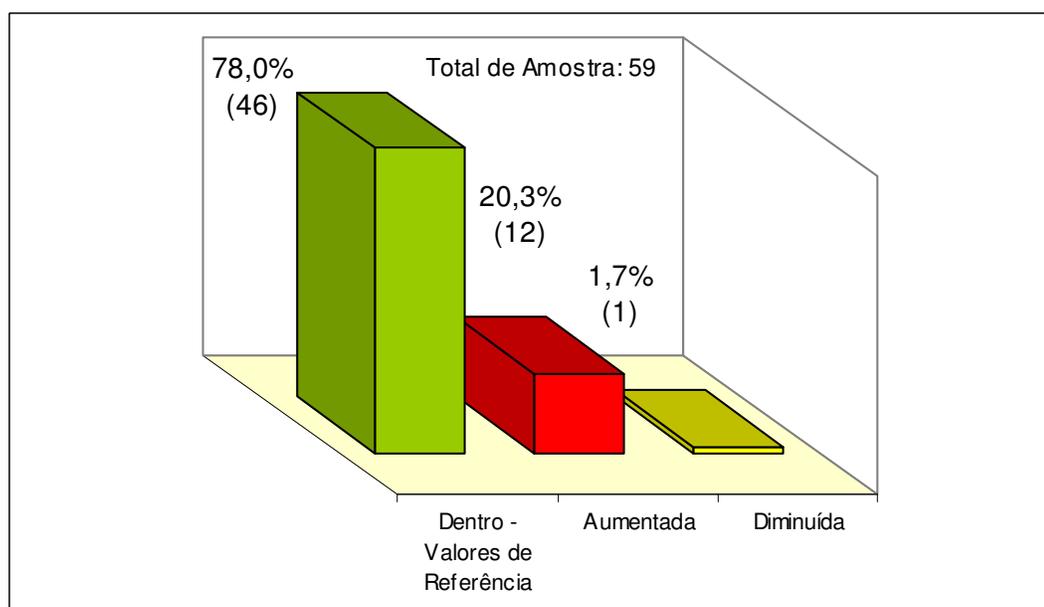


Figura 34 – Distribuição de freqüência por resultado das dosagens de concentração plasmática de Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP).

De acordo com as uremias do grupo examinado, 80,0% apresentavam-se dentro dos limites de normalidade, 10,0% diminuído e 8,3% aumentado (Figura 35). Enquanto

a creatinemia apresentavam-se abaixo do normal para 62,7%, dentro dos valores de referência para 37,3% (Figura 36).

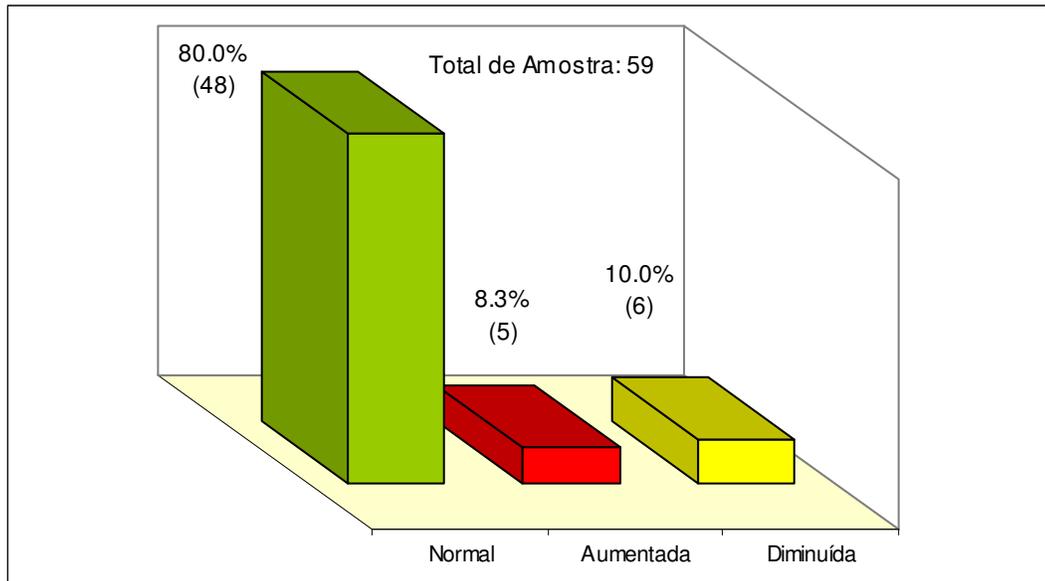


Figura 35 – Distribuição de freqüência por resultado da uremia.

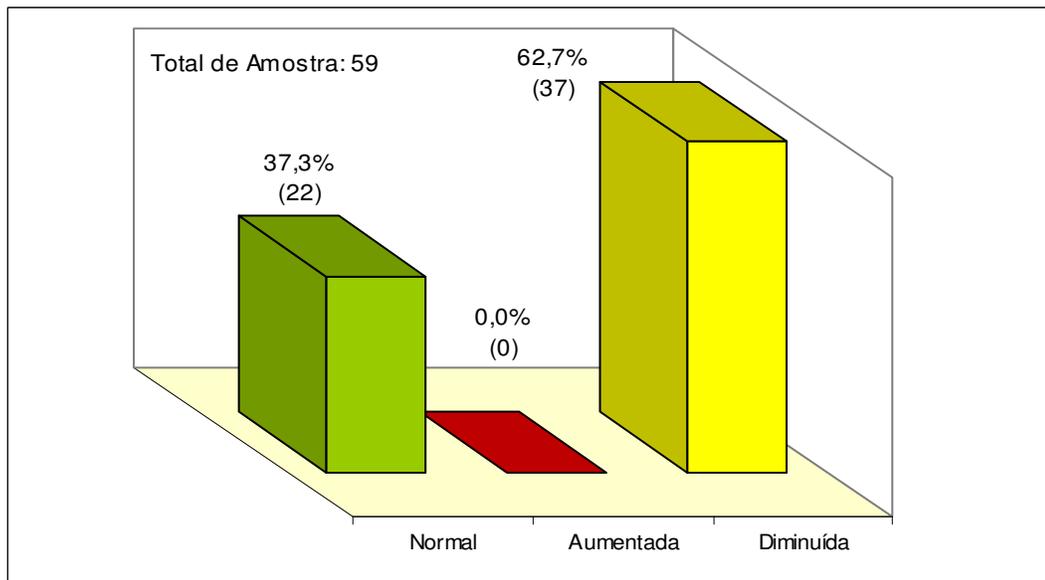


Figura 36 – Distribuição de freqüência por resultado da creatinemia.

### 3.3 ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO

#### 3.3.1 Concentração Plasmática de AZT e Informações Demográficas

A possibilidade de associação da concentração de AZT com informações demográficas foi avaliada pelo uso do Teste do Qui-quadrado ( $X^2$ ) Linha x Coluna e Teste Exato de Fisher. Não foi possível mostrar associação com a faixa etária ( $X^2 = 3,992$ ;  $p = 0,5505$ ), escolaridade ( $X^2 = 3,722$ ;  $p = 0,5901$ ), ocupação ( $X^2 = 5,882$ ;  $p = 0,5536$ ), gravidez ( $p = 0,4545$ ), revelação da sorologia durante o pré-natal ( $p = 0,4545$ ), tempo de infecção ( $X^2 = 12,439$ ;  $p = 0,1879$ ), uso de suplemento vitamínico ( $X^2 = 3,375$ ;  $p = 0,3373$ ), etilismo ( $X^2 = 0,7106$ ;  $p = 0,8707$ ) e tabagismo ( $X^2 = 2,160$ ;  $p = 0,5399$ ).

### **3.3.2 Concentração Plasmática de AZT e Funções Hepática e Renal**

A possibilidade de associação da concentração de AZT com as funções hepática e renal foi avaliada pelo uso do teste *t-Student* (*t*). Foi possível evidenciar associação positiva com os resultados de transaminase média ( $t = -7,4475$ ;  $p < 0,0001$ ) e uréia ( $t = -9,4690$ ;  $p < 0,0001$ ), mas não com creatinina ( $t = 0,7465$ ;  $p = 0,4618$ ).

### **3.3.3 Concentração Plasmática de 3TC e Informações Demográficas**

A possibilidade de associação da concentração de 3TC com informações demográficas foi avaliada pelo uso do Teste do Qui-quadrado ( $X^2$ ) Linha x Coluna e Teste Exato de Fisher. Não foi possível mostrar associação com a faixa etária ( $X^2 = 6,301$ ;  $p = 0,2780$ ), escolaridade ( $X^2 = 5,667$ ;  $p = 0,4615$ ), gravidez ( $p = 1,0000$ ), revelação da sorologia durante o pré-natal ( $p = 1,0000$ ), tempo de infecção ( $X^2 = 9,863$ ;  $p = 0,4526$ ), uso de suplemento vitamínico ( $X^2 = 2,147$ ;  $p = 0,5425$ ), etilismo ( $X^2 = 4,777$ ;  $p = 0,3109$ ) e tabagismo ( $X^2 = 2,153$ ;  $p = 0,5412$ ). Foi possível evidenciar associação positiva apenas com ocupação ( $X^2 = 16,752$ ;  $p = 0,0328$ ).

### **3.3.4 Concentração Plasmática de 3TC e Funções Hepática e Renal**

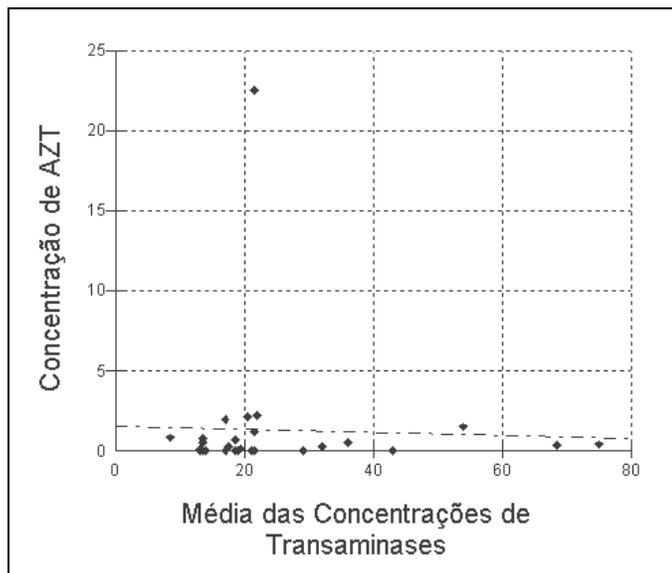
A possibilidade de associação da concentração de 3TC com as funções hepática e renal foi avaliada pelo uso do teste *t-Student* (*t*). Foi possível evidenciar associação positiva com os resultados de creatinina ( $t = 5,0121$ ;  $p < 0,0001$ ), mas não com transaminase média ( $t = 1,3904$ ;  $p = 0,1688$ ) e uréia ( $t = 0,7839$ ;  $p = 0,4359$ ).

### 3.3.5 Estado Nutricional, Concentração Plasmática de AZT e de 3TC e Funções Hepática e Renal

A possibilidade de associação do estado nutricional com as concentrações de AZT e de 3TC e as funções hepática e renal foi avaliada pelo uso do teste *t-Student* (*t*). Foi possível evidenciar associação positiva desse parâmetro com concentrações de AZT ( $t = -17,8346$ ;  $p < 0,0001$ ) e de 3TC ( $t = 1,7077$ ;  $p = 0,0470$ ), com os resultados de transaminase média ( $t = -1,9805$ ;  $p = 0,0265$ ), uréia ( $t = -3,8447$ ;  $p = 0,0003$ ) e creatinina ( $t = 45,2451$ ;  $p < 0,0001$ ).

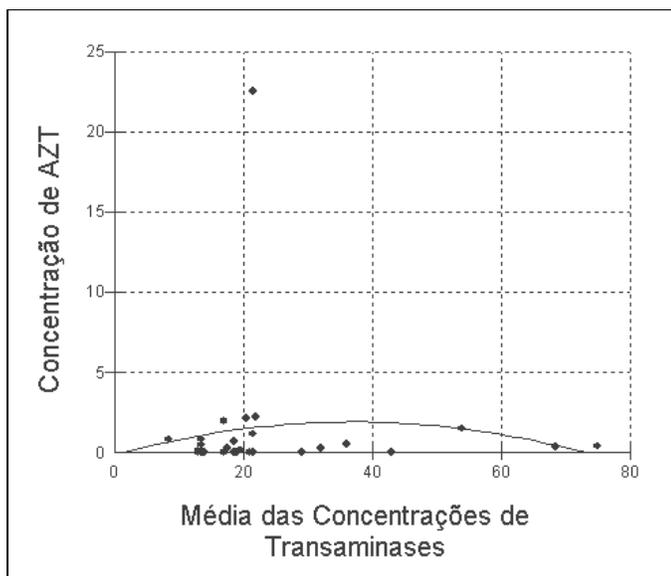
### 3.4 PERFIS DO COMPORTAMENTO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DOS ANTI-RETROVIRAIS EM FUNÇÃO DE PARÂMETROS DAS FUNÇÕES HEPÁTICA, RENAL E NUTRICIONAL

Os perfis de comportamento das concentrações dos anti-retrovirais considerados no estudo, em função de parâmetros das funções nutricional, hepática e renal foram analisados por Regressão Linear Simples e Regressão Polinomial Quadrática, descritos nas figuras de 37 a 52, de forma que a obediência (*slope*) à equação foi avaliada pelo coeficiente de regressão ( $R^2$ ).



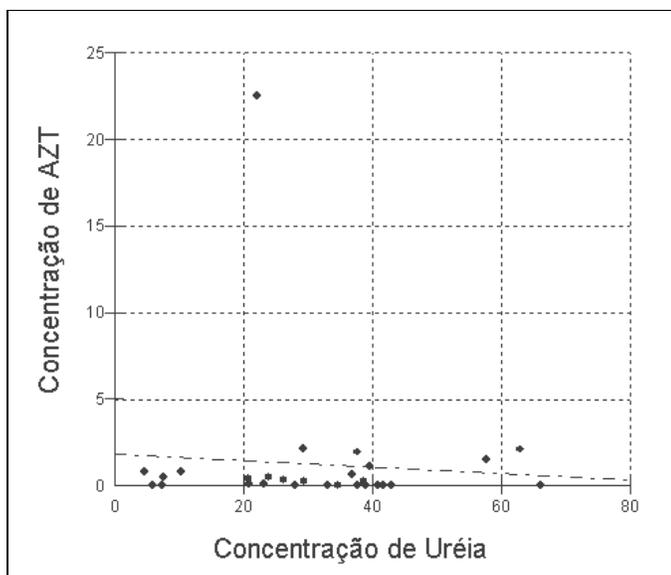
$$R^2 = -0,0370 ; p = 0,8511$$

Figura 37 – Perfil do comportamento da concentração de AZT ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da média das concentrações de transaminases (URF), expresso por meio de Regressão Linear.



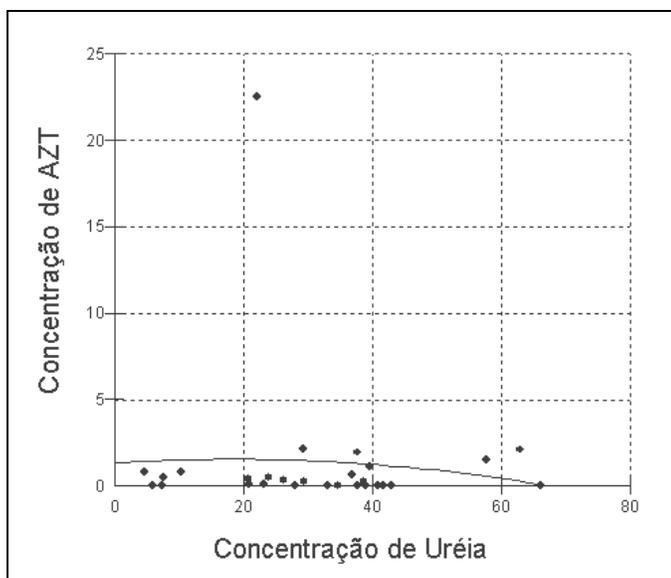
$$R^2 = -0,0672 ; p = 0,6112$$

Figura 38 – Perfil do comportamento da concentração de AZT ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da média das concentrações de transaminases (URF), expresso por meio de Regressão Quadrática.



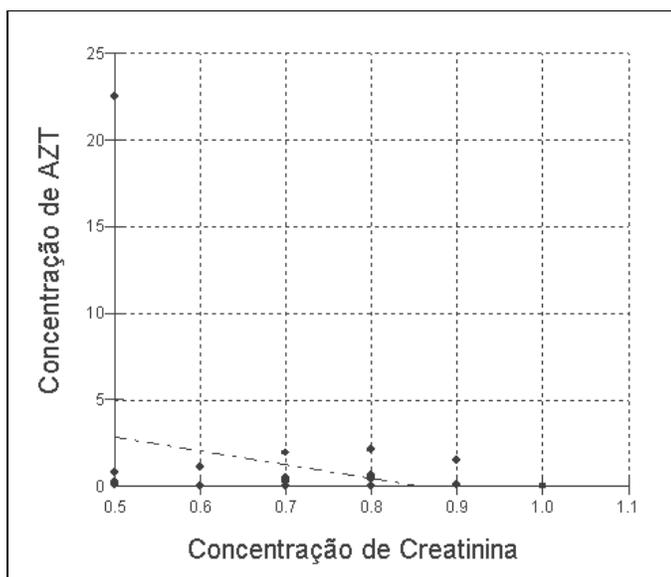
$$R^2 = -0,0331 ; p = 0,7170$$

Figura 39 – Perfil do comportamento da concentração de AZT ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de uréia ( $\text{mg/dL}$ ), expresso por meio de Regressão Linear.



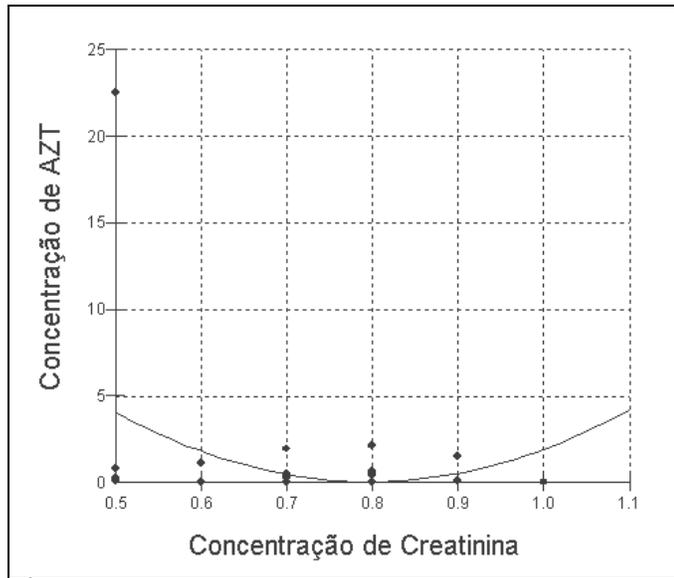
$$R^2 = -0,0716 ; p = 0,7998$$

Figura 40 – Perfil do comportamento da concentração AZT ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de uréia ( $\text{mg/dL}$ ), expresso por meio de Regressão Quadrática.



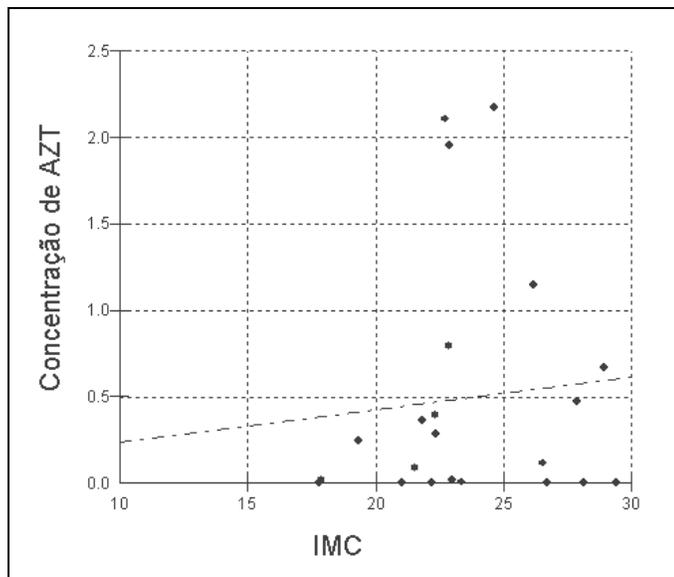
$$R^2 = -0,0317 ; p = 0,1814$$

Figura 41 – Perfil do comportamento da concentração de AZT ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de creatinina ( $\text{mg/dL}$ ), expresso por meio de Regressão Linear.



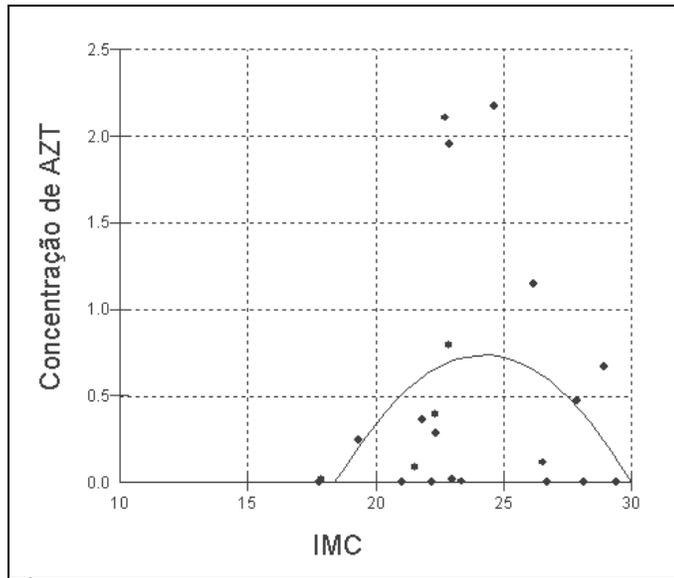
$R^2 = -0,0478 ; p = 0,2417$

Figura 42 – Perfil do comportamento da concentração AZT (µg/mL) em função da concentração de creatinina (mg/dL), expresso por meio de Regressão Quadrática.



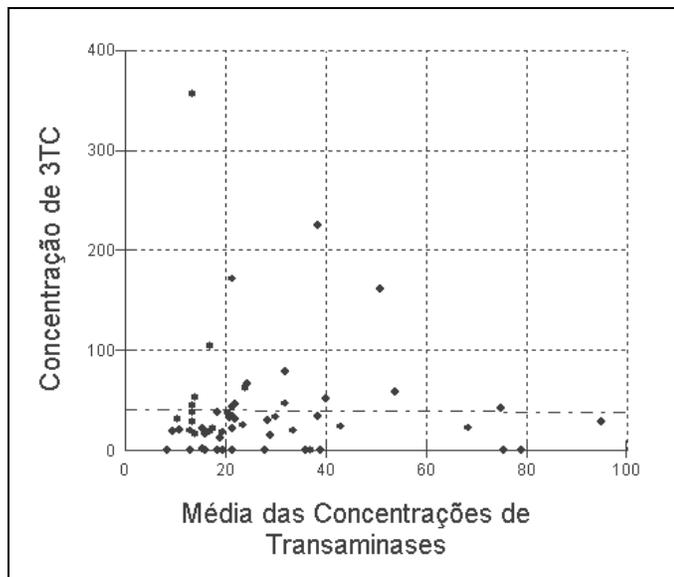
$R^2 = -0,0421 ; p = 0,7011$

Figura 43 – Perfil do comportamento da concentração de AZT (µg/mL) em função do Índice de Massa Corporal (IMC), expresso por meio de Regressão Linear.



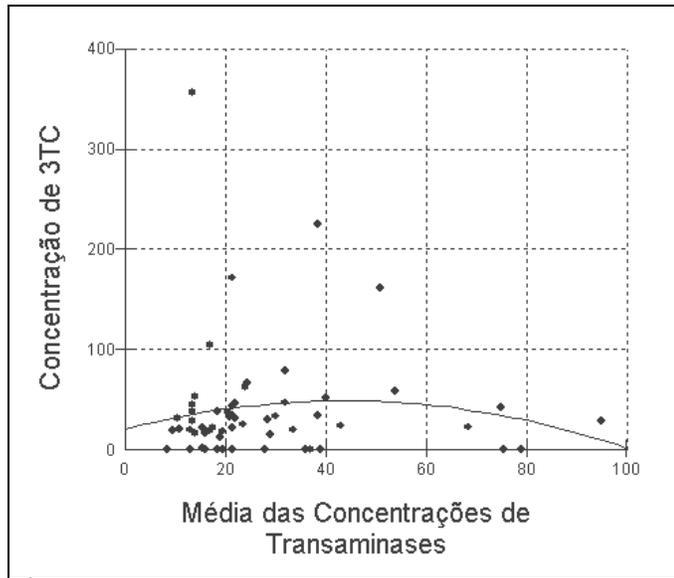
$R^2 = -0,0579$  ;  $p = 0,0932$

Figura 44 – Perfil do comportamento da concentração de AZT( $\mu\text{g/mL}$ ) em função do Índice de Massa Corporal (IMC), expresso por meio de Regressão Quadrática.



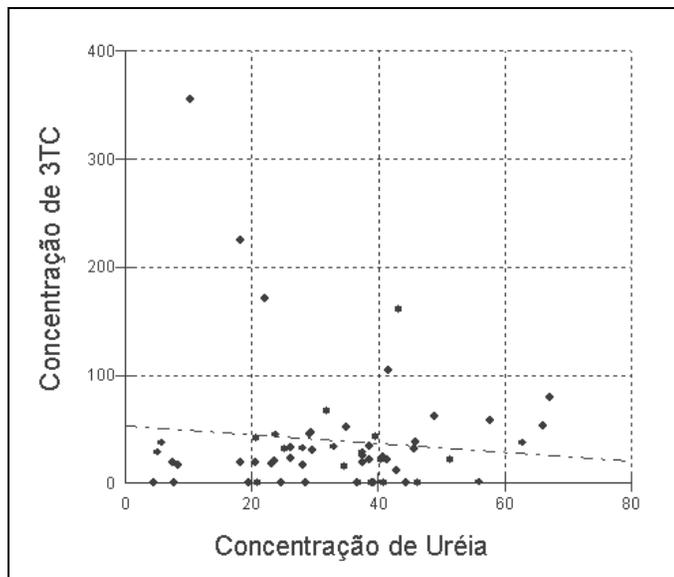
$R^2 = -0,0174$  ;  $p = 0,9382$

Figura 45 – Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da média das concentrações de transaminases (URF), expresso por meio de Regressão Linear.



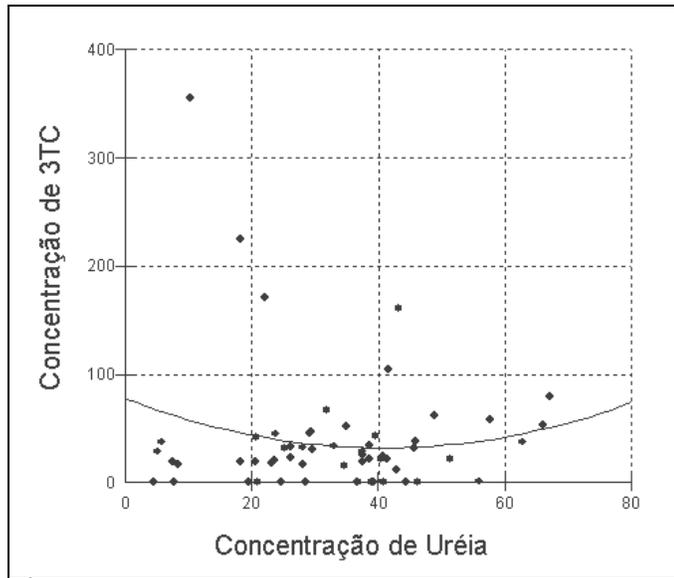
$R^2 = -0,0229$ ;  $p = 0,4083$

Figura 46 – Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da média das concentrações de transaminases (URF), expresso por meio de Regressão Quadrática.



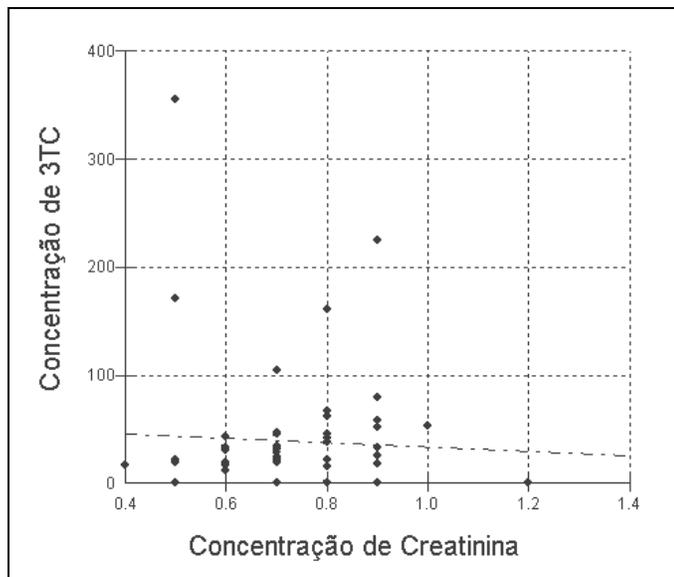
$R^2 = -0,7200$ ;  $p = 0,4475$

Figura 47 – Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de uréia ( $\text{mg/dL}$ ), expresso por meio de Regressão Linear.



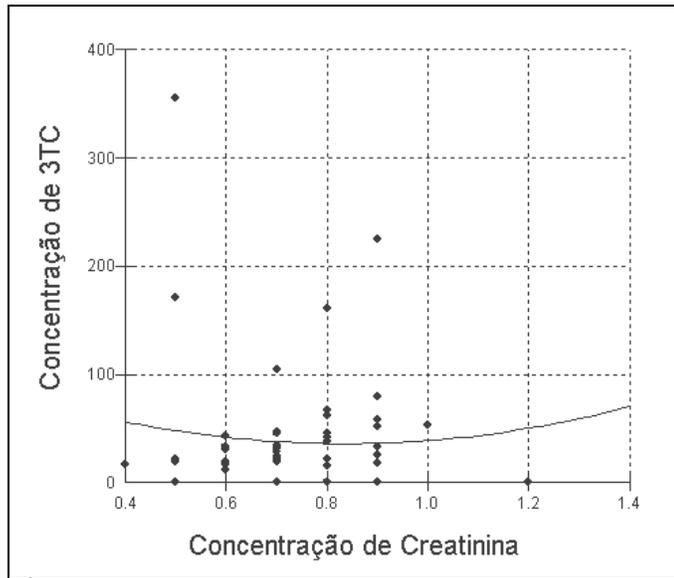
$R^2 = -0,1689; p = 0,3076$

Figura 48 – Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de uréia ( $\text{mg/dL}$ ), expresso por meio de Regressão Quadrática.



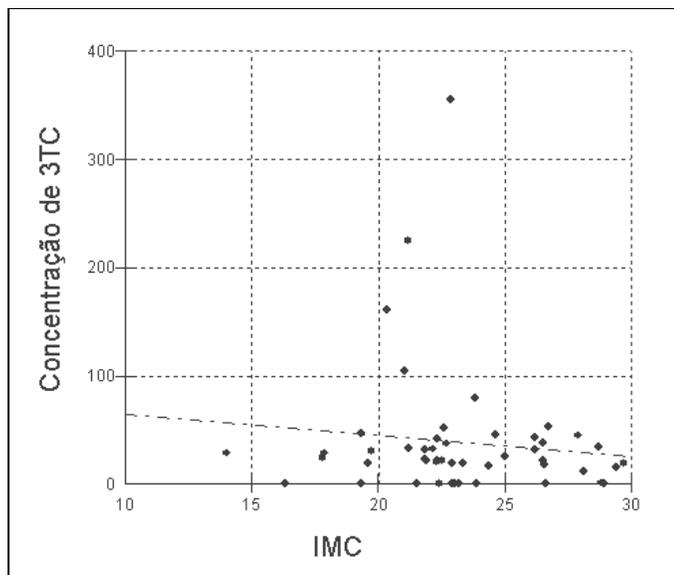
$R^2 = -0,0150; p = 0,7072$

Figura 49 – Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de creatinina ( $\text{mg/dL}$ ), expresso por meio de Regressão Linear.



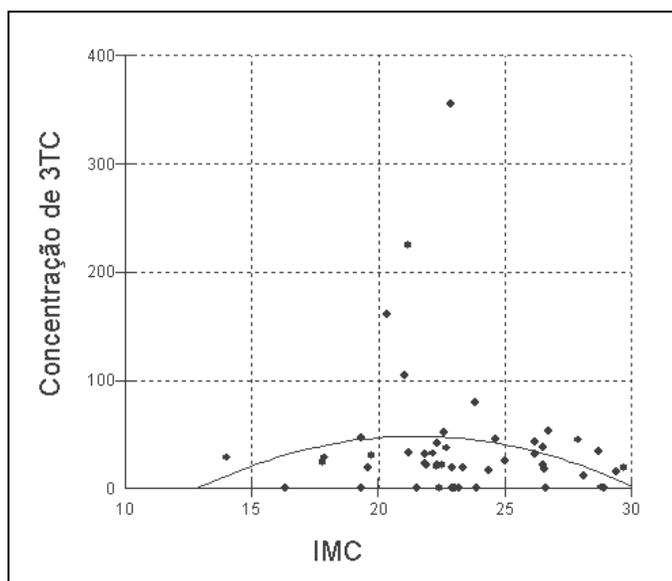
$R^2 = -0,0291$ ;  $p = 0,6428$

Figura 50 – Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função da concentração de creatinina ( $\text{mg/dL}$ ), expresso por meio de Regressão Quadrática.



$R^2 = -0,0087$ ;  $p = 0,4485$

Figura 51 – Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função do Índice de Massa Corporal (IMC), expresso por meio de Regressão Linear.



$R^2 = -0,0005; p = 0,2368$

Figura 52 – Perfil do comportamento da concentração de 3TC ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função do Índice de Massa Corporal (IMC), expresso por meio de Regressão Quadrática.

#### 4. DISCUSSÃO

Entre os pacientes estudados, a maioria reside em Belém, o que pode refletir questões sócio-econômicas como dificuldade de acesso ao serviço, devido a precariedade do transporte do interior do Estado para a capital e, ainda, dificuldade de se manter na cidade nos períodos de reavaliação e de realização de exames complementares.

Discordando dos achados de Tomazelli *et al.* (2003), para a cidade do Rio de Janeiro, a adoção de bairros como unidade de análise não permitiu evidenciar diferenças nos processos sociais e epidemiológicos da Grande Belém, pois os perfis sócio-econômicos observados nos bairros da capital são muito heterogêneos.

A amostra analisada pôde retratar o perfil, por faixa etária, descrito para o Brasil no Boletim Epidemiológico AIDS e DST (2006), em que os casos da infecção se distribuem, principalmente, entre 20 e 49 anos. Este perfil mostra relação com questões psico-sociais que envolvem o ser humano neste período da vida, como necessidade de auto-afirmação, realização pessoal e profissional e nível sócio-econômico.

A análise segundo a escolaridade foi comprometida, dado a grande proporção de pacientes com escolaridade ignorada, o que pode estar caracterizando falha na obtenção dos dados sócio-demográficos por mau preenchimento das informações. Fonseca *et al.* (2000)

também refere o mau preenchimento como uma dificuldade que pode acarretar vícios nas análises de tendências.

Diferentes publicações (Godim *et al.*, 2000; Tomazelli *et al.*, 2003; Lemos *et al.*, 2005) referem o nível de escolaridade como determinante para percepção de risco, seja de infecção, seja de progressão para SIDA/AIDS. Além disso, falta uma maior conscientização da importância do inquérito epidemiológico (fichas cadastrais) como instrumento subsidiador no planejamento de programas/ ações de saúde.

O perfil referente à ocupação guarda íntima relação com o nível de escolaridade. A maioria dos pacientes é composta de autônomos e assalariados do setor privado e compreendem profissionais diversos como mecânicos, taxistas, açougueiros, *barman*, cabeleireiros, vigilantes, auxiliar de serviços gerais, entre outros, o que ratifica os achados de Fonseca *et al.* (2003), que consideram que de acordo com o papel social, determinadas ocupações podem subsidiar ou não o acesso a informações e apreensão de conceitos de risco, fatores que podem contribuir para estratégias de prevenção.

Verificou-se maior frequência de indivíduos que (45,0%) não usavam preservativo, parâmetro que também está relacionado à escolaridade, dado que informações sobre a infecção conduzem a percepção de risco para medidas de prevenção e controle. Godim *et al.* (2000), estudando indivíduos de Fortaleza (CE), avaliaram que entrevistados que possuíam até o ensino fundamental são os que se envolvem mais frequentemente em relações sexuais desprotegidas (sem uso de preservativo); consideram ainda, que o fato de não conhecer algum portador também mostrou associação positiva com relações desprotegidas, assim como o não envolvimento com grupos homossexuais masculinos, o que pode justificar o perfil de maior frequência de casos em heterossexuais na população de estudo. Todavia, Fonseca *et al.* (2000) consideram que a redução de transmissão homossexual está associada à redução de casos entre pessoas de maior escolaridade, pois descrevem que esse grupo social (homossexuais de alto nível de escolaridade) foi primeiramente exposto ao vírus, contudo esse estrato social já revela um perfil de redução de casos, ratificando o Boletim Epidemiológico AIDS e DST (2006).

A alta frequência de solteiros pode ser explicada pelo fato deste grupo ser socialmente menos cobrado, deter menor senso de responsabilidade quanto aos riscos e com isso mais liberdade, o que pode contribuir a um comportamento promíscuo, comportamento que foi associado à infecção por HIV-1, na população de Belém, por Machado (2004).

Por outro lado, verificou-se relevante parcela (21,7%) de pacientes que referiram ser casados/ união estável, o que tem sido extensivamente associado ao risco aumentado de transmissão para o cônjuge, principalmente cônjuge feminino, e conseqüentemente da prole na transmissão vertical (Takahashi *et al.*, 1998; Godim *et al.*, 2000; Paiva *et al.*, 2002; Tomazelli *et al.*, 2003). Esta é uma questão social muito importante quando infere-se sobre o nível de degradação familiar que pode ocorrer em conseqüência da perda da mãe, figura central do núcleo familiar, e as dificuldades econômicas que podem advir se, além disso, a família não puder contar também com a figura paterna.

Nesta análise, verificou-se maior frequência de casos masculinos, numa razão de 2,5:1 (homens/mulheres), contudo uma tendência de feminização da epidemia pode ser considerada, pois Santos (1998) descreve uma proporção de 6,75:1, enquanto que Machado (2004) já descreve perfil semelhante ao encontrado, com proporção de 2:1, ambos para a cidade de Belém. Tomazelli *et al.* (2003) em seu estudo na cidade do Rio de Janeiro, onde a epidemia já indica uma fase mais avançada, também descreve este perfil de feminização.

A importante parcela (29,4%) de pacientes femininos que tiveram sorologia positiva revelada durante o pré-natal parece estar associada não apenas ao julgamento de estarem protegidas por possuírem um único parceiro (casadas/união estável), mas também pode-se considerar que ao assumir uma multiplicidade de papéis (filha, esposa, dona de casa, mãe e/ou trabalhadora), muitas vezes, a mulher relegue a um segundo plano o cuidado com a própria saúde (Takahashi *et al.*, 1998; Paiva *et al.*, 2002).

Takahashi *et al.* (1998) consideram também a complexidade envolvida na prática do sexo seguro, por questões históricas de costumes. Por outro lado, há uma supervalorização da mulher como reprodutora que reflete nos serviços de assistência a saúde, os quais voltam suas ações basicamente para o processo gravídico.

Verificou-se considerável percentual (23,5%) de mulheres grávidas, o que pode ser justificado pela dificuldade de comunicação sobre a sorologia positiva, da negociação permanente e cotidiana do preservativo, do medo da rejeição, de decisões difíceis quanto aos desejos de constituir família. Estes dados vêm corroborar os dados de Paiva *et al.* (2002).

Na amostra utilizada, todos os portadores usavam a 3TC, destes quase a metade (46,7%) fazia uso da associação 3TC e AZT. De acordo com Fan & Stewart (2002), essa considerável proporção deve-se não apenas ao fato desses medicamentos representarem posições de primeira escolha na terapia, como também, ao incremento de cerca de 39,0% na concentração plasmática de AZT, quando associado a 3TC (Guia de Medicamentos Genéricos, 2001).

Fan & Stewart (2002), Sekar & Azhaguvel (2005), Dunge *et al.* (2005), Kapoor *et al.* (2006), Sakar *et al.* (2006), Rebiere *et al.* (2007) já descrevem metodologias analíticas para lamivudina e zidovudina, contudo tais estudos propõem análises de especialidades farmacêuticas (produtos finais) centradas no controle de qualidades das preparações.

Bahrami *et al.* (2005) e Kano *et al.* (2005) descrevem aplicabilidade de seus métodos de CLAE/HPLC em estudos farmacocinéticos de bioequivalência para especialidades farmacêuticas de lamivudina, nos quais utilizam indivíduos saudáveis. Após administração, em dose única, de 150 mg de droga, observaram-se concentrações máximas (média) de 3,15 e 1,58 µg/mL, após 24 e 36 horas, respectivamente.

Winssen *et al.* (2005) relatam aplicação de seu método para determinação das concentrações de 3TC, AZT, em pacientes tratados, todavia não discorrem sobre os resultados obtidos.

Ramachandran *et al.* (2006) também propõem metodologia e a aplicam em amostras de pacientes da Índia de acordo com o regime anti-retroviral que inclui AZT 300 mg duas vezes ao dia (n = 6), asseguram que os pacientes não sofriam de lesões/danos hepáticos e/ou renais. Desta forma, expressam seus resultados pela média das concentrações obtidas, 2,3236 µg/mL após 08 horas da administração, para o presente estudo encontrou-se, nesse tempo, uma média de 1,2919 µg/mL.

Contudo não foi possível realizar uma análise estatística através do teste *t-student* para verificar se há diferença estatisticamente significativa, visto que os autores não forneceram nem os resultados individuais, nem a variância, ainda assim, afirmam que variações genéticas na população podem resultar em diferentes concentrações plasmáticas e toxicidade.

Notaria *et al.* (2006), na Itália, propõem metodologia e descrevem seus resultados para seus pacientes, de acordo com os regimes anti-retrovirais que se seguem: 3TC 300mg uma vez ao dia (n = 15), concentração máxima de 7,6649 µg/mL; 3TC 150 mg duas vezes ao dia (n = 05), concentração máxima de 0,4351 µg/mL; 3TC 300 mg duas vezes ao dia (n = 02), concentração máxima de 0,0376 µg/mL e AZT 300 mg duas vezes ao dia (n = 5), concentração máxima de 0,4396 µg/mL.

Analisando os resultados deste trabalho (n = 28) e os de Notaria *et al.* (2006), através do teste *t-Student* para concentrações em usuários de AZT 300 mg duas vezes ao dia, verificou-se que não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ), ratificando os resultados dos mesmos. Usando o teste *t-student* para análise das concentrações em usuários de 3TC 150 mg duas vezes ao dia (n = 60), houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ). Todavia ao ajustarmos o tamanho amostral deste trabalho, através de sorteio aleatório para uma correta comparação, para n = 05, verificou-se que não há diferença significativa ( $p > 0,05$ ), corroborando com os resultados de Notaria *et al.* (2006).

A distribuição das freqüências de concentrações plasmáticas de AZT e de 3TC, abaixo e acima do ponto de corte, tem relação com a cinética do fármaco, principalmente com a meia vida de eliminação desses medicamentos, assim como, com as funções hepática e renal, que quando alteradas podem incrementar ou diminuir a biotransformação (AZT) e retardar a depuração renal (3TC).

A correlação entre as concentrações plasmáticas de AZT e de 3TC com o uso de suplementos vitamínicos não foi significativa, o que pode ser devido a grande parcela de pacientes (83,3%) que não usam suplementos vitamínicos, mesmo sendo de senso comum entre profissionais da saúde a prevenção de danos celulares que as vitaminas antioxidantes (C

e E) proporcionam e com isso possíveis alterações farmacocinéticas, na biotransformação e depuração renal, também podem ser prevenidas (Asunción, 2004).

Parcela importante dos pacientes (20,3%) apresentaram alteração da função hepática, considerando concentrações aumentadas para transaminases, o que pode ser devido à toxicidade dos anti-retrovirais que tem relação direta com o tempo de uso da terapia anti-retroviral, uma vez que verificou-se que mais da metade (56,7%) dos pacientes estão recebendo terapia anti-retroviral há três anos pelo menos, considerando ainda, que o prolongado tempo de exposição à terapia anti-retroviral propicia acúmulo de danos, somados à avaliação da uremia dos pacientes que corrobora a função hepática alterada.

A concentração plasmática diminuída de uréia, de creatinina diminuída, pode ser devido ao baixo metabolismo protéico, visto que a uréia e a creatinina são metabólitos bioquímicos cujas biossínteses necessitam do nitrogênio produzido no metabolismo protéico (York, 2003).

A tentativa de se correlacionar os níveis plasmáticos de AZT com informações demográficas de cunho sócio-econômico, não mostrou associação com significância estatística. Enquanto que a correlação dos níveis plasmáticos de 3TC com tais informações demográficas mostrou associação significativa ( $p = 0,0328$ ) apenas com o parâmetro ocupação, onde observou-se maior frequência para os autônomos (28,3%) seguidos pelos assalariados do setor privado (25,0%). Mesmo que a proporção de ignorados (16,7%) na análise por ocupação possa ter acarretado vícios na análise das tendências, segundo Fonseca *et al.* (2000; 2003) indicadores sócio-econômicos têm grande importância como determinantes de saúde; o tipo de ocupação oferece diferentes graus de acesso à informação e compreensão de estratégias de prevenção, assim, pode-se inferir sobre a adesão à terapia pelos indivíduos portadores. Outrossim, não há referências de estudos com este tipo de associação.

Ao correlacionarmos as concentrações plasmáticas de AZT com parâmetros bioquímicos avaliadores das funções hepática e renal, verificamos que há uma relação de dependência altamente significativa ( $p < 0,0001$ ) com os níveis de transaminases e de uréia, enquanto que a correlação com níveis de creatinina não mostrou significância ( $p = 0,4618$ ), confirmando a biotransformação de 60 a 80% e eliminação renal 15% (Raffanti & Haas, 2003).

A correlação das concentrações plasmáticas de 3TC com parâmetros bioquímicos avaliadores das funções hepática e renal não mostrou-se significativa para transaminase média ( $p = 0,1688$ ) e uréia ( $p = 0,4359$ ), enquanto que a correlação com níveis de creatinina mostrou-se altamente significativa ( $p < 0,0001$ ), corroborando a biotransformação em torno de 20-30% e eliminação renal de 70% (Raffanti & Haas, 2003).

A tentativa de correlacionar a função nutricional (IMC) e as concentrações plasmáticas de AZT e 3TC, demonstrou que existe uma relação de dependência do IMC com as concentrações de AZT ( $p < 0,0001$ ) e de 3TC ( $p = 0,0470$ ), o que era esperado, pois segundo Anjos (1992), o IMC guarda relação com o aproveitamento protéico pelo organismo, que por sua vez tem relação significativa com as funções hepática e renal, como foi demonstrado nas correlações do índice de massa corporal com as transaminases ( $p = 0,0265$ ), uréia ( $p = 0,0003$ ) e creatinina ( $p < 0,0001$ ).

Até a presente data não encontramos referências de estudos com este tipo de abordagem associativa entre determinação das concentrações plasmáticas de AZT e 3TC e as funções hepática, renal e nutricional, ainda mais quando se refere a estudos em populações brasileiras, o que denota o pioneirismo deste trabalho.

## **5 CONCLUSÕES**

Baseando-se nos estudos realizados neste trabalho podemos concluir que:

- A faixa de economicamente ativos, na faixa etária de 30 a 39 anos, é mais acometida pela infecção por HIV-1 (43,3%), na população estudada.
- Na razão homem/mulher, o gênero masculino ainda é mais acometido pela infecção por HIV-1 (71,7%), numa razão 2,5:1 na população estudada.
- A transmissão heterossexual mostrou-se importante na tendência a feminização (28,3%) da epidemia na população estudada.
- Ainda que a maioria (69,6%) das mulheres sejam cientes de sua condição sorológica, muitas (29,4%) têm condição sorológica revelada durante pré-natal.
- Há indícios de negligência no preenchimento dos dados sócio-demográficos na unidade de saúde, pela alta frequência de campos não informados, nos prontuários da população estudada.

- O tipo de participação no mercado de trabalho (ocupação) pode ser importante na avaliação das concentrações de 3TC, inferindo sobre adesão à terapia anti-retroviral.
- Os pacientes parecem não ser orientados ou não fazem uso quando orientados de suplementos antioxidantes.
- Há maior frequência de concentração de zidovudina abaixo de 0,362 µg/mL e de lamivudina abaixo de 37,822 µg/mL.
- As concentrações plasmáticas de AZT guardam a função hepática ( $p < 0,0001$ ) e não com a função renal ( $p > 0,05$ ).
- As concentrações plasmáticas de 3TC guardam relação com a função renal ( $p < 0,0001$ ) e não com a função hepática ( $p > 0,05$ ).
- As concentrações plasmáticas de AZT e 3TC guardam relação com o estado nutricional dos pacientes ( $p < 0,05$ ).
- O estado nutricional guarda relação com as funções hepática e renal (transaminases -  $p < 0,05$ ; uréia -  $p = 0,0003$ ; creatinina -  $p < 0,0001$ ).
- O uso de anti-retrovirais a longo prazo (pelo menos por 3 anos) podem produzir alterações na função hepática dos pacientes.
- O baixo metabolismo protéico associado ao uso de anti-retrovirais pode acarretar alterações na função renal dos pacientes.
- Os perfis do comportamento da concentração plasmática de AZT, em função dos níveis de transaminases, uréia, creatinina e do IMC apresentam tendência ao comportamento parabólico;
- Os perfis do comportamento da concentração plasmática de 3TC, em função dos níveis de transaminases e creatinina apresentam tendência ao comportamento parabólico;
- Os perfis do comportamento da concentração de 3TC, em função dos níveis de uréia e do IMC apresentam tendência ao comportamento linear.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AARNOUTSE, R. E., WISSEN, C. P. W. G. M. V., UNDERBERG, W. J. M., KLEINNIJENHUIS, J., HEKSTER, Y. A., BURGER, D. M. High-performance liquid chromatography of protease

- inhibitors in human biological matrices. **Journal of Chromatography B**, **764**: 363-384, 2001.
- ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H. **Imunologia Celular e Molecular**. 5ª edição. Elsevier, Rio de Janeiro, 2005, 580p.
- ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H., POBER, J.S. **Cellular and Molecular Immunology**. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1997. 494p.
- ADKINS, J. C. & FAULDS, D. Amprenavir. **Drugs**, **55**: 837-842, 1998.
- ANJOS, L.A. **Índice de massa corporal (massa corporal/ estatura<sup>2</sup>) como indicador de estado nutricional de adultos: revisão de literatura. Revista de saúde Pública**. 26(6):431-436, 1992.
- APETREI, C., MARX, P. A. Simian retroviral infections in human beings. **The Lancet**, 364:137-138, 2004.
- ARAUJO, A., SHEEHY, N., TAKAHASHI, H., HALL, W.W. Concomitant infections with human immunodeficiency virus type 1 and human T-lymphotropic virus types 1 and 2. In: **Polymicrobial Diseases**. Brogden, K.A., Guthmiller, J.M. (eds). Washington, ASM Press, 2002. p. 75-97.
- ASUNCIÓN, J.G., DEL OLMO, M. L., SASTRE, J., MILLÁN, A., PELLÍN, A., PALLARDÓ, F. V., VIÑA, J. AZT treatment induces molecular and ultrastructural oxidative damage to muscle mitochondria. Prevention by antioxidant vitamins. **The Journal of Clinical Investigation**, **102**: 4–9, 1998.
- ASUNCIÓN, J.G., DEL OLMO, M., SASTRE, J., PALLARDÓ, F.V., VIÑA, J. Zidovudine (AZT) causes an oxidation of mitochondrial DNA in mouse liver. **Hepatology**, **29**: 985–987, 1999.
- ASUNCIÓN, J.G., MILLÁN, A., PLÁ, R., BRUSEGHINI, L., ESTERAS, A., PALLARDÓ, F. V., SASTRE, J., VIÑA, J. Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age-associated oxidative damage to mitochondrial DNA. **The FASEB Journal**, **10**: 333–338, 1996.
- ASUNCIÓN, J.G., OLMO, M. L. DEL, GÓMEZ-CAMBRONERO, L. G. SASTRE, J., PALLARDÓ, F. V., VIÑA, J. AZT induces oxidative damage to cardiac mitochondrial: Protective effect of vitamins C and E. **Life Science**, **76**: 47-56, 2004.

- AYRES, M., JÚNIOR, M. A., AYRES, D. L., SANTOS, A. S. dos. **BioEstat 4.0**. Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas. Ed. Lithera Maciel Ltda, Contagem-MG, 2005, 259p.
- BAHRAMI, G., MIRZAAEEI, S., KIANE, A., MOHAMMADI, B. High-performance liquid chromatographic determination of lamivudine in human serum using liquid-liquid extraction; application to pharmacokinetic studies. **Journal of Chromatography B**, 823: 213-217, 2005.
- BALZARINI, J., PAUWELS, R., BABA, M., HERDEWIJN, P., DE CLERQ, E., BREDER, S., JOHNS, D. G. The *in vitro* and *in vivo* anti-retrovirus activity, and intracellular metabolism of 3'-azido-2', 3'-dideoxythymidine and, 2',3'- dideoxycytidine are highly dependent on the cell species. **Biochemical Pharmacology**, **37**: 897-903, 1988.
- BARDSLEY-ELLIAT, A. & PLOSKER, G. L. Nelfinavir an update on its use in HIV infection. **Drugs**, **59**: 581-620, 2000.
- BEZY, V., MORIN, P., COUERBE, P., LELEU, G., AGROFOGLIO, L. Simultaneous analysis of several antiretroviral nucleosides in human plasma by high-performance liquid chromatography with UV using acetic acid/hydroxylamine buffer – Test of this new volatile medium-pH for HPLC-ES-MS/MS. **Journal of Chromatography B**, 821: 132-143, 2005.
- BISSUEL, F., BRUNEEL, F., HABERSETZER, F., CHASSARD, D., COTTE, L., CHEVALLIERS, M. Fulminant hepatitis with severe lactate acidosis in HIV infected patients on didanosine therapy. **Journal of International Medical Research**, **235**:367–372, 1994.
- BLANCO, J., BARRETINA, J., CABRERA, C., GUTIÉRREZ, A., BONAVENTURA, C., ESTE, J.A. CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cell death during human immunodeficiency virus infection *in vitro*. **Virology**, **285**: 356-365, 2001.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO – AIDS e DST, Ano I nº 1 – 01<sup>a</sup> à 26<sup>a</sup> Semanas epidemiológicas de 2004. Janeiro a junho de 2004. ISSN 1517 1159.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO – AIDS e DST, Ano III nº 1 – 01<sup>a</sup> à 26<sup>a</sup> Semanas epidemiológicas de 2006. Janeiro a junho de 2006. ISSN 1517 1159.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO – AIDS e DST, Ano XVI, nº 1 - 14<sup>a</sup> à 52<sup>a</sup> semanas epidemiológicas de 2002. Abril a dezembro de 2002. ISSN 1517 1159.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO – AIDS e DST, Ano XVII nº 1 – 01<sup>a</sup> à 52<sup>a</sup> Semanas epidemiológicas de 2003. Janeiro a dezembro de 2003. ISSN 1517 1159.

BRIDGES, E. G., DUTSCHMAN, G. E., GULLEN, E. A., CHENG, Y. C. Favorable interaction of beta-L(-) nucleoside analogs with clinically approved anti-HIV nucleoside analog for the treatment of human immunodeficiency virus. **Biochemical Pharmacology**,**51**: 731-736, 1996.

BURTIS, C. A., ASHWOOD, E.R. Tietz Fundamentos de Química Clínica. 4<sup>a</sup> edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1998.

CASS, Q.B., DEGARI, A.L.G. **Desenvolvimento de Métodos por HPLC – Fundamentos, Estratégias e Validação**. UFSCar ed. São Carlos, 2001. 77p.

CATTELAN, A. M., SALATINO, E. E., TREVENZOLI, M., CARRETTA, G., MENEGHETTI, F., CADROBBI, P. Severe hepatic failure related to nevirapine treatment. **Clinical Infectious Diseases**, **29**:455–456, 1999.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Morbidity and Mortality Weekly Report**, **31**: 697-698, 1983.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men-New York City and California. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, **30**: 305-308, 1981b.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, **30**: 250-252, 1981a.

CHAPHAM, P. R., WEISS, R. A. Spoilt choice of co-receptors. **Nature**, **388**: 230-231, 1997.

- CHARIOT, P., DROGOU, I., DE LACROIX-SZMANIA, I, ELIEZER-VANEROT, M. C., CHAZAUD, B., LOMBES, A. Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis and mitochondrial DNA depletion. **Journal of Hepatology**, 30:156–160, 1999.
- CHEN, C. H., VAZQUEZ, P. M., CHENY, Y. C. Effect of anti-human immunodeficiency virus nucleoside analogs on mitochondrial DNA and its implication for delayed toxicity. **Molecular Pharmacology**, 39:625–628, 1991.
- CHEN, Y.L., TRONO, D., CAMMAUR, D. The proteolytic cleavage of human immunodeficiency virus type 1 Nef does not correlate with its ability to stimulate virion infectivity. **Journal of Virology**, 72: 3178-3184, 1998.
- CHERNECHY, C. C., KRECH, R. L., BERGER, B. I. **Laboratory tests and diagnostic procedures**, 343, 854-855, 857, 861, 868, 943-945, 1993.
- CLARK, S. J., CREIGHTON, S., PORTMANY, B., TAYLOR, C., WENDON, J A., CRAMP, M. E. Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases. **Journal of Hepatology**, 36: 295-301, 2002.
- COASTES, J. A., CARMARK, N., JENKINSON, H. J., JOWETT, A. J., JOWETT, M. I., PEARSON, D. A., PENN, C. R., HOUSE, P. L., VINER, K. C., CAMERON, J. M. (-)-2'-deoxy-3'-thiacytidine is a potent highly selective inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 replication *in vitro*. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, 36: 733-739, 1992.
- COFFIN, J. M. *Retroviridae: The Viruses and Their Replication*. In: **Fundamental Virology**. Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M. (eds.). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996a. p.763-843.
- COFFIN, J.M. Retroviruses. In: **Virology**. Fields, B., Knipe, D.M., Howley, P. M. (eds.) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996b. p. 1767–1848. [http:// www-micro.msb.le.ac.uk/335/Retroviruses.html](http://www-micro.msb.le.ac.uk/335/Retroviruses.html). Acesso em 01/03/2005.

CRAIG, J. C., DUNCAN, I. B., HOCKLEY, D., GRIEF, C., ROBERTS, N. A., MILLS, J. S. Antiviral properties of Ro31-8959, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV) proteinase. **Antiviral Research**, 16: 295-305, 1991.

DALUGE, S. M., GOLD, S. S., FALETTO, M. D., MILLER, W. H., St. CLAIR, M. H., BOONE, L. R., TISDALE, M., PARRY, N. R., REARDON, J. E., DORNISFE, R. E., AVERETT, D. R., KRENITSKY, T. A. 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent selective antiviral immunodeficiency virus activity. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, 41: 1082-1093, 1997.

DANIEL, R., KATZ, R.A., SKALKA, A.M. A role for DNA-PK in retroviral DNA integration. **Science**, 284: 644-647, 1999.

DELWART, E.L., MULLINS, J.I., GUPTA, P., JR, L.G.H., HOLODNIY, M., KATZENSTEIN, D., WALKER, B.D., SINGH, M.K. Human immunodeficiency virus type 1 in blood and semen. **Journal of Virology**, 72: 617- 623, 2000.

DENG, H., LIU, R., ELLMEIER, W., CHOE, S., UNUTMAZ, D., BURKHART, M., DI MARZIO, P., MARMON, S., SUTTON, R. E., HILL, M., DAVIS, C. B., PEIPER, S. C., SCHALL, T. J., LITTMAN, D. R., LANDAU, N. R. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. **Nature** 381: 661–666, 1996.

DORANZ, B.J., RUCKER, J., YI, Y., SMYTH, R.J., SAMSON, M., PEIPER, S.C., PARMENTIER, M., COLLMAN, R.G., DOMS, R.W. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the  $\beta$ -chemokine receptors CCR-5, CCR-3, and CCR-2b as fusion cofactors. **Cell**, 85: 1149-1158, 1996.

DOUEK, D.C., BRENCHLEY, J.M., BETTS, M.R., AMBROZAK, D.R., HILL, B.J., OKAMOTO, Y., CASAZZA, J.P., KURUPPU, J., KUNSTMAN, K., WOLINSKY, S., GROSSMAN, Z.,

- DYBUL, M., OXENIUS, A., PRICE, D.A., CONNORS, M., KOUP, R.A. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. **Nature**, 417: 95-98, 2002.
- DREYER, G. B., METCALF, B. W., TOMASZEK, T. A. Jr., CARR, T. J., CHANDLER, A. C. III, HYLAND, L., FAKHOMY, S. A., MAGAARD, V. W., MOORE, M. L., STRICKLER, J. E. Inhibition of human immunodeficiency virus 1 protease in vitro: rational design of substrate analogue inhibitors. **Proceeding of the National Academy of Sciences U.S.A.**, 86: 9752-9756, 1989.
- DUNGE, A., SHARDA, N., SINGH, B., SINGH, S. Validated specific HPLC method for determination of zidovudine during stability studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 37: 1109-1114, 2005.
- DUWEKE, T. J. , POPPE, S. M., ROMERO, D. L., SWANEY, S. M., SO, A. G., DOWNEY, K. M., ALTHAUS, I. W., REUSSER, F., BUSSO, M., RESNICK, L. U-90152, a potent inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 replication. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, 37: 1127-1131, 1993.
- EMERMAN, M., MALIN, M.H. HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology. **Science**, 280: 1880-1084, 1998.
- FAN, B., STEWART, J. T. Determination of zidovudine/ lamivudine/ nevirapine in human plasma using ion-pair HPLC. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 28: 903-908, 2002.
- FAUCI, A.S. The AIDS epidemic. **New England Journal of Medicine**, 341: 1046-1050, 1999.
- FAUCI, A.S., LANE, H.C. Human immunodeficiency virus (HIV) disease: AIDS and related disorders. In: **Harrison's Principles of Internal Medicine**. Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A.S., Hauser, S., Longo, D., Jamenson, J.L. (eds). 15<sup>th</sup> ed. McGraw Hill, 2001. p. 1852-1913.
- FENG, Y., BRODER, C. C., KENNEDY, P. E., BERGER, E. A. HIV-1 entry cofactor: Functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. **Science**, 272: 872-877, 1996.

FISCHL, M. A., RICHMAN, D. D., Grieco, M. H., Gottlieb, M. S., Volberding, P. A., Laskin, O. L., Leedom, J. M., Groopman, J. E., Mildvan, D., Schooley, R. T. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. **New England Journal of Medicine**, 317: 185-191, 1987.

FONSECA, M. G., BASTOS, F.I., DERRICO, M., ANDRADE, C. L. T., TRAVASSOS, C., SZWARCOWALD, C. L. AIDS e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. **Cadernos de Saúde Pública**, 16: 77-87, 2000.

FONSECA, M. G., TRAVASSOS, C., BASTOS, F. I., SILVA, N. V., SZWARCOWALD, C. L. Distribuição social da AIDS no Brasil, segundo participação no mercado de trabalho, ocupação e status sócio-econômico dos casos de 1987 a 1998. **Cadernos de Saúde Pública**, 19(5): 1351-1363, 2003.

FRANKEL, S. **Grandwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis**. (Eds.) Frankel, Reitman, Sonnenwirth, Vol. 1, 7a. ed., 1970, p.123.

FREED, E.O. HIV-1 gag proteins: diverse functions in the virus life cycle. **Virology**, 251: 1-15, 1998.

FREIMAN, J. P., HELFERT, K. E., HAMRELL, M. R., STEIN, D. S. Hepatomegaly with severe steatosis in HIV seropositive patients. **AIDS** 7:379– 385, 1993.

FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Cidades. Disponível em <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em 27/02/2007.

FURMAN, P., FYFE, J. A., S. T. CLAIR, M. H. Phosphorilation of 3V-azido-3V-deoxythymidine and selective interaction of the 5V-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.**, 83: 8333 – 8337, 1990.

FURTADO, M.R., CALLAWAY, D.S., PHAIR, J.R., RUNSTAMAN, K.J., STANTON, J.L., MACKEN, C.A., PERELSON, A.S., WOLINSKY, S.M., Persistence of HIV-1 transcription in

peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. **New England Journal of Medicine**, 340: 1614-1622, 1999.

GAO, F., BAILES, E., ROBERTSON, D.L., CHEN, Y., RODENBURG, C.M., MICHAEL, S.F., CUMMINS, L.B., ARTHUR, L.O., PEETERS, M., SHAW, G.M., SHARP, P.M., HAHN, B.H. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. **Nature**, 397: 436-441, 1999.

GELEZIUNAS, R., ARTS, E. J., BOULERICE, F., GOLDMAN, H., WAINBERG, M. A. Effect of 3'-azido-3'-dioxymidine on human immunodeficiency virus type 1 replication in human fetal brain macrophages. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, 37: 1305-1312, 1993.

GODIM, R., KERR-PONTES, L. R. S. Homo/Bissexualidade masculina: um estudo sobre práticas sexuais desprotegidas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 3: 1-3, 2000.

[GÖTTE, M., LI, X., WAINBERG, M. A.](#) HIV-1 reverse transcription: a brief overview focused on structure-function relationships among molecules involved in initiation of the reaction. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, 365: 199-210, 1999.

GUIA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS. Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: < [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genéricos/profissionais/guia\\_genéricos](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genéricos/profissionais/guia_genéricos) >. Acesso em 09/12 / 2006.

GUIA DE TRATAMENTO. **Recomendações para terapia anti-retroviral em pacientes adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Versão preliminar. Ministério da Saúde. Brasília, 2006.

GUIMARÃES, L. F. L, COLLINS, C. H. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. In: **Introdução a Métodos Cromatográficos**. Collins, C.H., Braga, G.L., Bonato, P.S. 4ª edição. Editora Unicampi, Campinas, 1990. 280p.

HAHN, B.H., SHAW, G.M., DE COCK, K.M., SHARP, P.M. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. **Science**, 287: 607-614, 2000.

HARPER & ROW. In: HENRY, R. J., CANNON, D. C., WINKELMAN, J. W. **Clinical Chemistry, Principles Technics**, 2 ed. New York, 1974

HAVLIR, D., CHEESEMAN, S. H., MCLAUGHLIN, M., MURPHY, R., ERICE, A., SPECTOR, S. A. High dose nevirapine: safety, pharmacokinetics, and anti-viral effects in patients with HIV infection. **Journal of Infectious Diseases**, 171:537–545, 1995.

HITCHCOCK, M. J. *In vitro* antiviral activity of didanosine compared with that of other dideoxynucleoside analogs against laboratory strains and clinical isolates of human immunodeficiency virus. **Clinical Infectious Diseases**, 16(suppl 1): S16-S21, 1993.

HIV/AIDS TREATMENT INFORMATION SERVICE 2000. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents: Panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Disponível em <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Acesso em 27/02/2005.

HO, D. D., MOUDGIL, T., ALAM, M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. **The New England Journal of Medicine**, 321: 1621-1625, 1989.

HUANG, H., CHOPRA, R., VERDINE, G.L., HARRISON, S.C. Structure of a covalently trapped catalytic complex of HIV-1 reverse transcriptase: implications for drug resistance. **Science**, 282: 1669-1675, 1998.

[HUSMAN, A.M.R., VAN RIJ, R.P., BLAAK, H., BROERSEN, S., SCHUITMAKER, H.](#)

Adaptation to promiscuous usage of chemokine receptors is not a prerequisite for human immunodeficiency virus type 1 disease progression. **Journal of Infectious Diseases**, 180: 1106-1015, 1999.

JOHN, M., FLEXMAN, J., FRENCH, M. Hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? **AIDS**, 12: 2289-2293, 1996.

JOHNS, D. R. Mitochondrial DNA and disease. **The New England Journal of Medicine**, 333: 638 – 644, 1995.

- JOHNS, D. R. The other human genome: mitochondrial DNA and disease. **National Medicine**, 2:1065–1068, 1996.
- KANKI, P.J., HAMEL, D.J., SANKALÉ, J., HSIEH, C., THIOR, I., BARIN, F., WOODCOCK, S.A., GUÈYE-NDIAYE, A., ZHANG, E., MONTANO, M., SIBY, T., MARLINK. R., NDOYE, I., ESSEX, M.E., MBOUP, S. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. **Journal of Infectious Diseases**, 179: 68-73, 1999.
- KANO, E. K., SERRA, C. H. R., KOONO, E. E. M., ANDRADE, S. S., PORTA, V. Determination of lamivudine in human plasma by HPLC and its use in bioequivalence studies. **International Journal of Pharmaceutics**, 297: 73-79, 2005.
- KAPOOR, N., KHANDAVILLI, S., PANCHAGNULA, R. Simultaneous determination of lamivudine, stavudine and nevirapine in antiretroviral fixed dose combinations by high performance liquid chromatography. **Analytical Chimica Acta**, 570: 41-45, 2006.
- KASHUBA, A.D.M., DYER, J.R., KRAMER, L.M., RAASCH, R.H., ERON, J.J., COHEN, M.S. Antiretroviral-drug concentrations in semen: implications for sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 43: 1817-1826, 1999.
- KHALILI, M., BEHM, B. W. Hepatitis C in the setting of co-infection. **Microbes and Infection**, 4: 1247-1251, 2002.
- KOTOV, A., ZHOU, J., FLICKER, P., AIKEN, C. Association of Nef with the human immunodeficiency virus type 1 core. **Journal of Virology**, 73: 8824-8830, 1999.
- KRAL, A.H., BLUTHENTHAL, R.N., LORVICK, J., GEE, L., BACCHETTI, P., EDLIN, B.R. Sexual transmission of HIV-1 among injection drug users in San Francisco, USA: risk-factor analysis. **Lancet**, 357: 1397-1401, 2001.
- KURITZKES, D.R. HIV Pathogenesis and Viral Markers. **AIDS Clinical Management** Volume 2 – © 2000 Medscape, Inc. <http://id.medscape.com/Medscape/HIV/ClinicalMgmt/CM.v02/CM.v02-01.htm>. Acesso em 01/03/2005.
- LARA, C., SÄLLBERG, M., JOHANSSON, B., RIVERA, I.L., SÖNNERBORG, A. The Honduran human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) epidemic is dominated by HIV-1 subtype B

- as determined by V3 domain sero- and genotyping. **Journal of Clinical Microbiology**, 35: 783-784, 1997.
- LEMOS, L. M. D., GURGEL, R., Q., FABBRO, A. L. D. Prevalência da infecção por HIV em parturientes de maternidades vinculadas ao SUS. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, 27: 32-36, 2005.
- LENZO, N. P., GARAS, B. A., FRENCH, M. A. Hepatic steatosis and lactic acidosis associated with stavudine treatment in an HIV patient: a case report. **AIDS**, 11:1294–1296 (letter), 1997.
- LUCIW, P. A. Human immunodeficiency viruses and their replication. In: **Fundamental Virology**. Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M. (eds.). Lippincott Raven, Philadelphia, 1996. P.845-916.
- LUFT, R. The development of mitochondrial medicine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.**, 91: 8731–8738, 1994.
- LUSTER, A., D. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. **New England Journal of Medicine**, 338: 436-445, 1998.
- MACHADO, L. F. A. Epidemiologia Molecular di Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (HIV-1) nas Cidade de Belém (Pará) e Macapá (Amapá) Brasil. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Belém, Universidade Federal do Pará, 2004, 180 p.
- MARSCHNER, I. C., COLLIER, A. C., COOMBS, R. W., D'AQUILA, R. T., DE GRUTTOLA, V. D. A., RICHMAN, D. D., SMEATON, L. M., SPECTOR, S. A., SAAG, M. S. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. **Journal of Infectious Diseases**, 177:40-47, 1998.
- MARTINEK, R. G. **American Medicals Technology**, 32/6: 700, 1970.
- McGOWAN, J. J., TOMASZEWSKI, J. E., CRADOK, J., HOTH, D., GRIESHABER, C. K., BRODER, S., MITSUYA, H. Overview of the preclinical development of an antiretroviral drug 2',3'-dideoxyinosine. Review. **Infectious Diseases**, 12(suppl 5): S513-S520, 1990.

McLEOD, G. X. & HAMMER, S. M. Zidovudine: five years later.

**Annals of Internal Medicine**, 117: 487-501, 1992.

MELLORS, J. W., MUNOZ, A., GIORGI, J. N., MARGOLICK, J. B. TASSONI, C. J., GUPTA, P., KINGSLEY, L. A., TODD, J. A., SAAH, A. J., DETELS, R., PHAIR, J. P., RINALDO, C. R. Jr. Plasma viral load and CD4<sup>+</sup> lymphocytes as prognostic markers of HIV1 infection. **Annals of Internal Medicine**, 126: 946-957, 1997.

MELLORS, J. W., RINALDO, C. R. Jr., GUPTA, P., WHITE, R. M., TODD, J. A., KINGSLEY, L. A. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. **Science**, 272: 1167-1170, 1996.

MERRIL, D. P., MOONIS, M., CHOU, T. C., HIRSCH, M. S. Lamivudine or stavudine in two- and three-drug combinations against human immunodeficiency virus type 1 replication *in vitro*. **Journal of Infectious Diseases**, 173: 355-364, 1996.

MILLER, M.D., FARNET, C.M., BUSHMAN, F.D. Human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes: studies of organization and composition. **Journal of Virology**, 71: 5382-5390, 1997.

MITSUYA, H. & BRODER, S. Inhibition of the *in vitro* infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated-virus (HTLV-III/LAV) by 2',3'-dideoxynucleosides. **Proceeding of National Academy of Science U.S.A.**, 83: 1911-1915, 1986.

MOKRZYCKI, M. H., HARRIS, C., MAY, H., LAUT, J., PALMISANO, J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. **Clinical Infectious Diseases**, 30:198-200, 2000.

MONTILLA, R.N.G., MARUCCI, M.F.N., ADRIGUI, J.M. **Avaliação do estado nutricional e do consumo alimentar de mulheres no climatério**. Associação Médica Brasileira, 49(1): 91-95, 2003.

MOYER, T. P. & PIPPENGER, C. E. Monitoração de Medicamentos. In: **Fundamentos de Química Clínica**. Burtis, C. A. & Ashwood, E. R. (eds.). Guanabara Koogan, 4 ed. Rio de Janeiro, 1998.

NAVIA, M. A., FITZGERALD, P. M., McKEEVER, B. M., LEN, C. T., HEINBACH, J. C., HEBER, W. K., SIGAL, I. S., DARKER, P. L., SPINGER, J. P. Three-dimensional structure of aspartyl protease from human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). **Nature**, 245:616-621, 1989.

NORGAN, N.G. Body mass index and body energy stores in developing countries. **European Journal of Clinical Nutrition**, 44(supl1): 79-84, 1990.

NOTARI, S., BOCEDI, A., IPPOLITO, G., NARCISO, P., PUCILLO, L. P., TOSSINI, G., DONNORSO, R. P., GASPARRINI, F., ASCEZI, P. Simultaneous determination of 16 anti-HIV drugs in human plasma by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, 831: 258-266, 2006.

O'BRIEN, W. A., HARTIGAN, P. M., MARTIN, D., ESINHART, J., HILL, A., BENOIT, S., BUBIN, M., SIMBERKOFF, M. S., HAMILTON, J. D. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4<sup>+</sup> lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS: Veterans affairs cooperative study group on AIDS. **The New England Journal of Medicine**, 334: 426-431, 1996.

OLANO, J. P., BORUCKI, M. J., WEN, J. W., HAQUE, A. K. Massive hepatic steatosis and lactic acidosis in a patient with AIDS who was receiving zidovudine. **Clinical Infectious Diseases**, 21:973-976, 1995.

PAIVA, V., LATTORE, M. R., GRAVATO, N., LACERDA, R., ENHANCING CARE INITIATIVE – BRAZIL. Sexualidade de mulheres vivendo com HIV/AIDS em São Paulo. **Cadernos de Saúde Pública**, 18(6): 1609-1620, 2002.

PARASKEVIS, D., HATZAKIS, A. Molecular epidemiology of HIV-1 infection. **AIDS Reviews**, 1: 238-249, 1999.

PATERSON, D. L., SWINDELLS, S., MOHR, J., BRESTER, M., VERGIS, E. N., SQUIER, C., WAGENER, M. M., SINGH, N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. **Annals Internal Medicine**, 133: 21-30, 2000.

PEDRAZA, M.A., ROMERO, J., ROLDÁN, F., GARCÍA, S., AYERBE, M.C., NORIEGA, A.R., ALCAMÍ, J. Heterosexual transmission of HIV-1 is associated with high plasma viral load levels and a positive viral isolation in the infected partner. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, 21: 120-125, 1999.

PERELSON, A. S., NEMANN, A. V., MARKOWITZ, M., LEONARD, J. M., HO, D. D. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. **Science**, 271:1582-1586, 1996.

PERRY, C. M. & BALFOUR, J. A. Didanosine: an update on its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV disease. **Drugs**, 52: 928-962, 1996.

PINA, C. **Patologia Auto-imune na infecção por HIV**. Disponível em: < <http://www.aidscongress.net/article.php?id-comunicação=83> >. Acesso em 12 de julho de 2006.

PISCITELLI, S. C., FLEXNER, C., MINOR, J.R, POLIS, M. A., MASUR, H. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. **Clinical Infectious Diseases**, 23:685–693, 1996.

PLOSKER, G. L. & NOBLE, S. Indinavir: a review of its use in the management of HIV infection. **Drugs**, 58: 1165-1203, 1999.

[PRUSINER, S.B.](#) Historical essay. Discovering the cause of AIDS. **Science**, 298:1726, 2002.

RAFFANTI & HAAS. Antimicrobianos: Anti-Retrovirais. In: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Hardman, J. G., Limbird, L. E., Gilman, A. G. (eds). 10<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Mc Graw Hill, 2003. p. 1011-1033.

- RAMACHANDRAN, G., HEMANTHKUMAR, A. K., KUMARASWAMI, V., SWAMINATHAN, S. A simple and rapid liquid chromatography method for simultaneous determination of zidovudine and nevirapine in plasma. **Journal of Chromatography B**, 843: 339-344, 2006.
- REBIERE, H., MAZEL, B., CIVADE, C., BONNET, P. A. Determination of 19 antiretroviral agents in pharmaceuticals or suspected products with two methods using high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, 850: 376-383, 2007.
- REITMAN, S. & FRANKEL, S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminase. **American Journal of Clinical Pathology**, 28: 56, 1957.
- RIEKE, A. HIV and Renal Function. In: **HIV Medicine**. Hoffman, C., Rockstroh, J. K., Kamps, B. S. 15<sup>a</sup> Edição. Flying Publisher, Paris, 2007.
- RIZZUTO, C.D., WYATT, R., HERNÁNDEZ-RAMOS, N., SUN, Y., KWONG, P.D., HENDRICKSON, W.A., SODROSKI, J. A conserved HIV gp120 glycoprotein structure involved in chemokine receptor binding. **Science**, 280: 1949-1953, 1998.
- ROBERTS, N. A., MARTIN, J. A., KINCHINGTON, D., BROADHURST, A. V., CRAIG, J. C., DUCAN, I. B., GALPIN, S. A., HENDA, B. K., KAY, J., KROHN, A. Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. **Science**, 248: 358-364, 1990.
- RODRÍGUEZ-ROSADO, R., PÉREZ-OLMEDA, M., GARCIA-SAMANIEGO, J., SORIANO, V. Management of hepatitis C in HIV-infected persons. **Antiviral Research**, 52: 189-198, 2001.
- RODRÍGUEZ-ROSADO, R., PÉREZ-OLMEDA, M., GARCIA-SAMANIEGO, J., SORIANO, V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, 12: 1256, 1998.
- ROMERO, D. L., BUSO, M., TAN, C. K., REUSSER, F., PALMER, J. R., POPPE, S. M., ARISTOFF, P. A., DOWNEY, K. M., SO, A. G., RESNICK, L. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors that potently and specifically block human

- immunodeficiency virus type 1 replication. **Proceeding of National Academy of Science U.S.A.**, 88 : 8806-8810, 1991.
- SAKAR, M., KHANDAVILLI, S., PANCHAGNULA, R. Development and validation of P-HPLC and ultraviolet spectrophotometric methods of analysis for the quantitative estimation of antiretroviral drugs in pharmaceutical dosage forms. **Journal of Chromatography B**, 830: 349-354, 2006.
- SALES, S. D., HOGGARD, P.G., SUNDERLAND, D., KHOO, S.HART, C.A., BACK, D. J. Zidovudine phosphorylation and mitochondrial toxicity *in vitro*. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 177: 54-58, 2001.
- SANTOS, D. E. M. Subtipagem genômica do HIV-1, a partir do gene *env* em pacientes portadores do HIV-1 ou com SAIDAAIDS, na cidade de Belém-PA, Brasil. Dissertação (mestrado em Ciências Biológicas) – Belém, Universidade Federal do Pará, 1998, 118p.
- SEARCY, R. L. *et al.* **The American Journal of Medical Technology**. 27D: 255, 1961
- SEKAR, R., AZHAGUVEL, S. Simultaneous determination of HIV-protease inhibitors lamivudine and zidovudine in pharmaceutical formulations by micellar electrokinetic chromatography. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 39: 653-660, 2005.
- SKALSKI, V., SHANG, C. N., DUTSCHMAN, G., CHENG, Y. C. The biochemical basis for the differential anti-human immunodeficiency virus activity of two cis enantiomers of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine. **Journal of Biological Chemistry**, 268: 23234-23238, 1993.
- SOMMADOSSI, J. P. Comparison of metabolism and *in vitro* antiviral activity of stavudine versus other, 2',3'-dideoxynucleoside analogues. **Journal of Infectious Disease**, 171: S88-S92, 1995.
- STEINITZ, K. & GOLDMAN, H. **New Istanbul Contribution in Clinical Science**, 6: 193, 1963.
- STERLING, T.R., VLAHOV, D., ASTEMBORSKI, J., HOOVER, D.R., MARGOLICK, J.B., QUINN, T.C. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. **New England Journal of Medicine**, 344: 720-725, 2001.

- SULKOWSKI, M. T. D., CHAISSON, R. E., MOORE, R. D. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C and B infection. **Journal of the American Medical Association**, 283: 74-80, 2000.
- SWARTZ, M. N. Mitochondrial toxicity: new adverse drug effects. **The New England Journal of Medicine**, 333:1146–1148, 1995.
- TAKAHASHI, R. F., SHIMA, H., SOUZA, M. Mulheres e AIDS: perfil de uma população infectada e reflexões sobre suas implicações sociais. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, 6: 59-65, 1998.
- TOMAZELLI, J., CZERESNIA, D., BARCELLOS, C. Distribuição dos casos de AIDS em mulheres no Rio de Janeiro, de 1982 a 1997. **Cadernos de Saúde Pública**, 19(4): 1049-1061, 2003.
- TONKS, D. B. **Quality Control in Diagnostic Laboratories**. Warner-Chicott Laboratories, Diagnostic Reagentes Division, Scarborough, Canada, 1972.
- TRKOLA, A., DRAGIC, T., ARTHOS, J., BINLEY, J. M., OLSON, W. C., ALLAWAY, G. P., CHENG-MAYER, C., ROBINSON, J., MADDON, P. J., MOORE, J. P. CD4-dependent, antibody-sensitive interactions between HIV-1 and its co-receptor CCR5. **Nature**, 384: 184-187, 1996.
- TSCHERNING, C., ALAEUS, A., FREDRIKSSON, R., BJÖRNDAL, A., DENG, H., LITTMAN, D.R., FENYŐ, E.M., ALBERT, J. Differences in chemokine coreceptor usage between genetic subtypes of HIV-1. **Virology**, 241: 181-88, 1998.
- TURNER, B.G., SUMMERS, M.F. Structural biology of HIV. **Journal of Molecular Biology**, 285: 1-32, 1999.
- UNAIDS/WHO 2006 Report on the global AIDS Epidemic, June 2004a. Disponível em <http://www.unaids.org>. Acesso em 27/02/2007.
- VACCA, J. P., DORSEY, B. D., SCHLEIF, W. A., LEVIN, R. B., McDANIEL, S. L., DARKE, P.L., ZUGAY, J., QUINTERO, J. C., BLAHY, O. M., ROTH, E. L-735, 524: and orally bioavailable human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor.

**Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A**, 91:  
4096-4100, 1994.

VANDEGRAAFF, N., KUMAR, R., HOCKING, H., BURKE JR, T.R., MILLS, J., RHODES, D.,  
BURRELL, J., LI, P. Specific inhibition of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)  
integration in cell culture: putative inhibitors of HIV-1 integrase. **Antimicrobial Agents and  
Chemotherapy**, 45: 2510-2516, 2001.

VEAL, G. J., HOGGARD, P. G., BARRY, M. G., KHOO, S., BACK,  
D. I. Interaction between lamivudine (3TC) and other nucleoside  
analogs for intracellular phosphorylation. **AIDS**, 10: 546-548,  
1996.

[WATKINS, B. A., CROWLEY, R., DAVIS, A.E., LOUIE, A.T., REITZ, M.S.](#) Syncytium formation  
induced by human immunodeficiency virus type 1 isolates correlates with affinity for CD4.  
**Journal of General Virology**, 78: 2513-2522, 1997.

WEI, X., GHOSH, S. K., TAYLOR, M. E., JOHNSON, V. A., EMINI, E. A., DEUTSCH, P.,  
LIFSON, J. D., BONHOEFFER, S., NOWAK, M. A., HAHN, B. H. Viral dynamics in human  
immunodeficiency virus type 1 infection. **Nature**, 373: 117-122, 1995.

WISSEN, C. P. W. G. M. V., AARNOUTSE, R. E., BURGER, D. M. Simultaneous  
determinations of the HIV nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors lamivudine,  
didanosine, stavudine, zidovudine and abacavir in human plasma by reversed phase high  
performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, 816: 121-129, 2005.

WLODAWER, A., MILLER, M., JASKOLSKI, M.,  
SATHYANARAYANA, B. K., BALDWIN, E., WEBER, I. T., SELK,  
L. M., CLAWSON, L., SCHNEIDER, J., KENT, S. B. Conserved  
folding in retroviral proteases: crystal structure of a syntetic HIV-1  
protease. **Science**, 245: 616-621, 1989.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: Preventing and managing the global epidemic.  
**Report at a WHO consultation on obesity**, Geneva 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Drug Information**. Disponível em <http://www.who.int/druginformation>, acesso em 24/07 de 2005.

[WU, X., LIU, H., XIAO, H., KAPPES, J.C.](#) Proteolytic activity of human immunodeficiency virus Vpr- and Vpx-protease fusion proteins. **Virology**, 219: 307-313, 1996.

WYATT, R., SODROSKI, J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. **Science**, 280: 1884-1888, 1998.

YOKOTA, T., MOCHIZUKI, S., KONNO, K., MORI, S., SHIGETA, S., DE CLERQ, E. Inibitory effect of selected antiviral compounds and human hepatitis B virus DNA synthesis. **Antimicrobials Agents Chemotherapy**, 35: 394-397, 1991.

YORK, J.L. Enzimas – Classificação Genética e Controle. In: **Manual de Bioquímica e Correlações Clínicas**. Devlin, T.M (eds). 1<sup>a</sup> ed. São Paulo, 2003. p. 692-698, p. 724, p.776.

YOUNG, S. D., BRICHTER, S. F., TRAN, L. O., PAYNE, L. S., LUMMA, W. C., LAYLE, T. A., HUFF, J. R., ANDERSON, P. S., OLSEN, D. B., CAROL, S. S. L-743, 726 (DMP-266): a novel highly potent nonnucleoside inhibitor of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, 39: 2602-2605, 1995.

ZHOU, J., AIKEN, C. Nef enhances human immunodeficiency virus type 1 infectivity resulting from intervion fusion: evidence supporting a role for Nef at the virion envelope. **Journal of Virology**, 75: 5851-5859, 2001.

ZHU, T., KORBER, B.T., NAHMIA, A.J., HOOEPER, E., SHARP, P.M., HO, D.D. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. **Nature**, 391: 594-597, 1998.

Quadro 1 – Propriedades farmacocinéticas dos inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa.

MACOCINÉTICA	ZIDOVUDINA	LAMIVUDINA	ESTAVUDINA	DIDANOSINA	ABACAVIR	AZIDU
Bio-disponibilidade (%)	60	80	80-90	40	> 70	
Interação das Refeições sobre a ASC*	↓ 24% (refeições com gorduras)	—	—	↓ 50% (refeições com ácidos)	—	
C <sub>1</sub> ** Plasmática	0,8-1,9	5,0-7,0	1,4	1,0	0,8-1,5	
C <sub>1</sub> ** Intracelular do Sítio (h)	3,0-4,0	12,0	3,5	8,0-24,0	3,0	
Interação com as Proteínas Séricas (%)	20-38	< 35	< 5	< 5	50	
Transformação (%)	60-80 (glicuronidação)	20-30	80	50 (metabolismo da purina)	> 80	
Excreção Renal do Fármaco Original (%)	15	70	40	20-50	< 5	

\* ASC, área sob a curva de concentração plasmática x tempo; \*\*t<sub>1/2 elim</sub>, meia vida de eliminação; ↓, diminuição; —, nenhum efeito.

Fonte: Raffanti & Haas, 2003.

Quadro 3 – Propriedade farmacocinéticas dos inibidores da protease do HIV-1.

MACOCINÉTICA	AMPRENAVIR	INDINAVIR	NELFINAVIR	RITONAVIR	SAQUINAVIR
Bio-disponibilidade Oral	35-90 %	60-65 %	20-80 %	65-75 %	12 %
Interação das Refeições sobre a	↓ 21% (rica em gordura)	↓ 77% (rica em gordura)	↑ 20-30 %	↑ 15% (formulação em cápsula)	↑ 60%
C <sub>1</sub> Plasmática (h)	7,0-11,0	1,5-2,0	3,5-5,0	3,0-5,0	7,0-12,0
Interação com as Proteínas Séricas	90 %	60 %	98 %	98 %	98 %
Transformação	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4 > 2C	CYP3A4 > 2D6	CYP3A4
Interação da Transformação	Não	Não	Sim	Sim	Não
Excreção Renal do Fármaco (%)	< 3,0	11,0	1,0-2,0	3,5	< 3,0

\* ASC, área sob a curva de concentração plasmática-tempo; \*\* $t_{1/2\text{ elim}}$ , meia vida de eliminação;

↑, aumento; ↓, diminuição; CYP, citocromo P450.

<sup>1</sup> O lopinavir<sub>R</sub> refere-se à co-formulação com ritonavir.

Fonte: Raffanti & Haas, 2003.

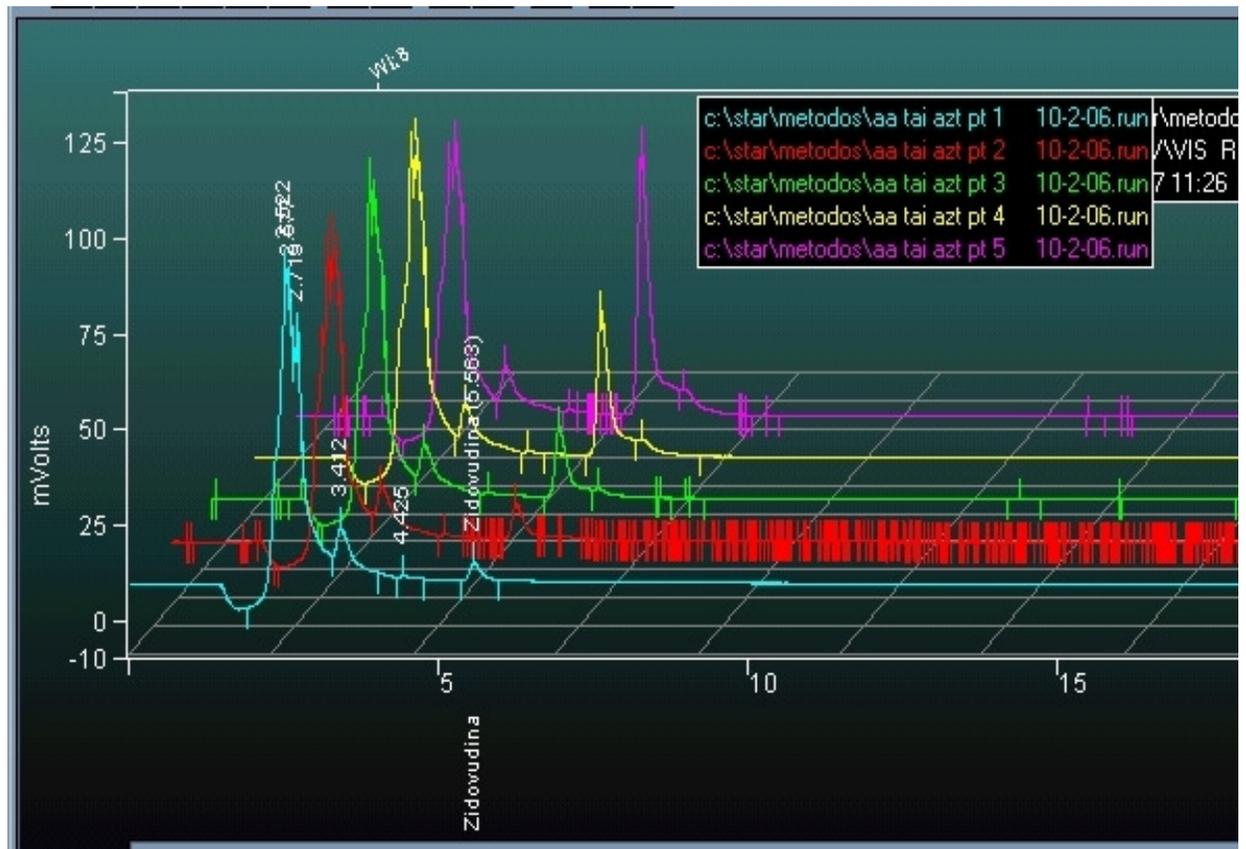


Figura 09 – Cromatograma representativo da curva de calibração de zidovudina, com tempo de retenção em 5,563 min. e fenacetina com tempo de retenção em 18,918 min., diferentes cores ilustram os pontos da curva, desde 1,0464 em azul até 16,7416  $\mu\text{g/mL}$  em pink (Fonte Primária).



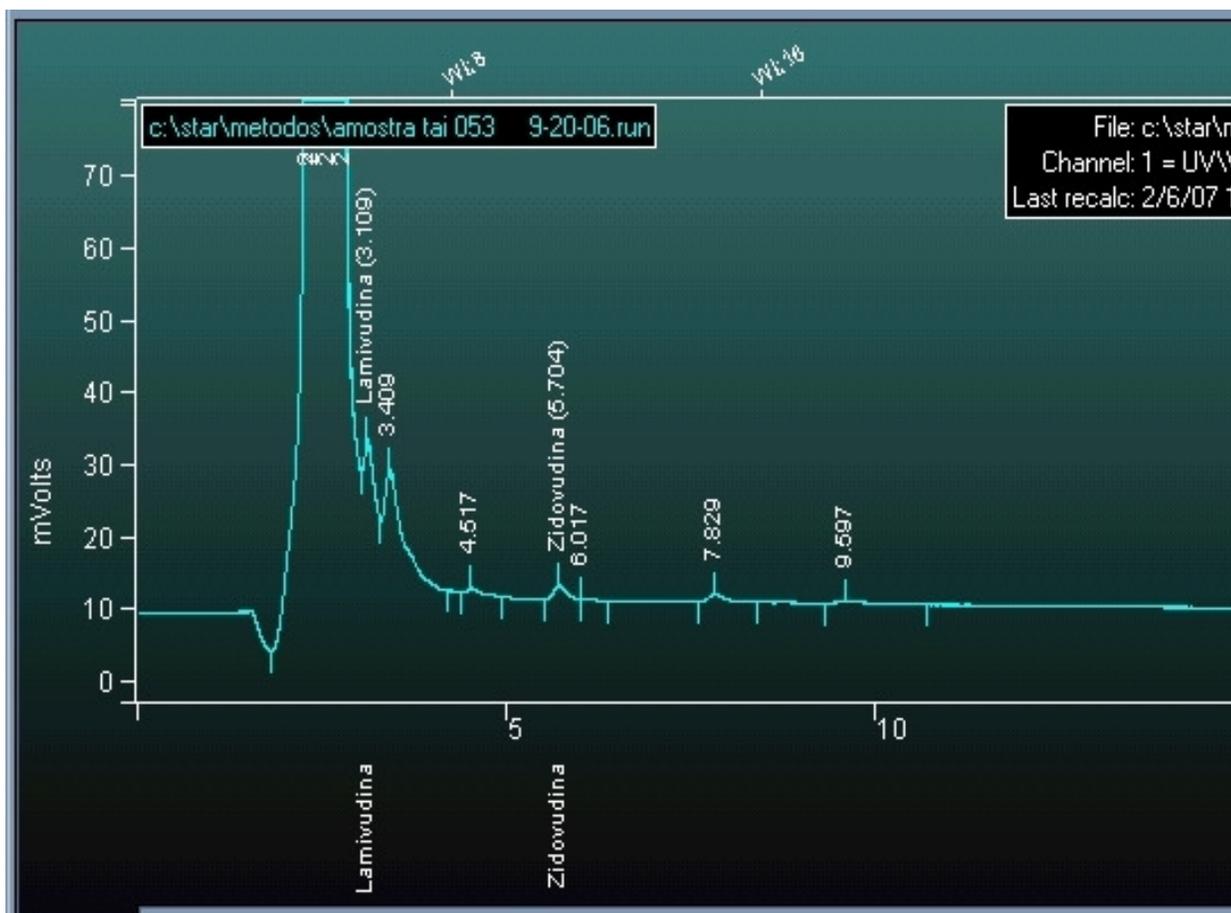


Figura 11 – Cromatograma resultante de análise de amostra de paciente que faz uso de lamivudina (em 3,109 min.) e de zidovudina (em 5,704 min.), padrão interno (fenacetina) em 18,910 minutos (Fonte Primária).

# **ANEXOS**

**ANEXO - 1**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA DE AGENTES INFECCIOSOS E PARASITÁRIAS**  
**SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE**  
**CENTRO DE ATENÇÃO E SAÚDE A DOENÇAS INFECCIOSAS ADQUIRIDAS**

*Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Fornecido ao Paciente*

*Projeto de Pesquisa: “Estudo Epidemiológico e Monitoramento de Antiretrovirais na Terapêutica do HIV-1 em Pacientes de Belém-PA e sua Correlação com a Função Hepática e Renal”*

Amostra:  
\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
—

Solicitamos a sua colaboração em participar de uma pesquisa que visa fazer um Estudo Epidemiológico e Monitoramento de Antiretrovirais na Terapêutica do HIV-1 em Pacientes de Belém-PA e sua Correlação com a Função Hepática e Renal. Sua participação se dará por meio de uma entrevista que será escrita ou gravada e será feita no próprio **Centro de Atenção e Saúde a Doenças Infecciosas Adquiridas (CASA DIA) da Secretaria Municipal de Saúde**. Solicitamos também a sua permissão para que nós possamos colher cinco (5) mL do seu sangue para executarmos exames para monitoramento da medicação que você está usando na terapêutica da infecção pelo HIV-1 e para avaliar a sua função hepática e renal.

As informações obtidas durante a pesquisa, farão parte de um Trabalho de Dissertação de Mestrado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários da Universidade Federal do Pará. Os resultados deste estudo poderão contribuir para uma melhor resposta terapêutica na infecção por HIV-1, assim como os pacientes também serão beneficiados, uma vez que após a determinação da concentração plasmática, poderá ser feito um planejamento de orientação terapêutica à estes pacientes. É importante frisar a que a sua participação não lhe trará prejuízos, uma vez que as entrevistas e a colheita de sangue ocorrerão na própria unidade ambulatorial onde o(a) senhor(a) está sendo atendido(a), e serão feitas por profissionais qualificados. Solicitamos também a permissão para que os resultados sejam utilizados em reuniões de pesquisadores (eventos científicos), nos comprometendo de preservar a sua privacidade, porquanto as gravações (se usadas) serão apagadas após a transcrição e os pacientes serão identificados por números, não permitindo assim que o(a) senhor(a) seja identificado(a). Declaramos que o material biológico (sangue) cedido pelo(a) senhor(a), será destinado à estudos científicos e não será comercializado, e uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido lhe será entregue.

Sua colaboração neste estudo é voluntária e, caso desejar, o(a) senhor(a) poderá interromper a sua participação a qualquer momento. Caso haja alguma dúvida, estaremos disponíveis à lhe prestar os devidos esclarecimentos.

Concordamos em participar da pesquisa.

Atenciosamente,

<hr/>	<hr/>
Pesquisador Responsável	Aluna Mestranda
Nome: Marluisa de Oliveira Guimarães Ishak	Nome: Tainá Guimarães Barros
Farmacêutica-Bioquímica – CRF <sub>1</sub> -0000	Farmacêutica
Profa. Depto. de Patologia/CCB/UFPA	Residência: Tv. Mauriti n°. 1048 –
Apto. 1004	
Residência: Tv. Diogo Moia n°. 000 – Apto. 000	Telefones: Residencial: (91)
32331927	Telefones: Residencial: (91) 32247238 – Cel.: 99959433
(91) 99840216	Cel:
Profissional; Depto. Patologia: 3183-0000	E-Mail: taiquibar@yahoo.com.br
Laboratório: 3183-1587	
E-Mail: marluisa@ufpa.br	

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que recebi e/ou li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com as informações necessárias para tal.

Belém, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) Participante da Pesquisa

## ANEXO – 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA DE AGENTES INFECCIOSOS E PARASITÁRIOS  
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE  
CENTRO DE ATENÇÃO E SAÚDE A DOENÇAS INFECCIOSAS ADQUIRIDAS

### *Inquérito Epidemiológico de Doenças Infecciosas e Parasitárias*

**1. AMOSTRA:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ 1.1. Prontuário: \_\_\_\_\_  
1.2. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 1.3. Doença Diagnosticada:

\_\_\_\_\_

#### **2. DADOS DO PACIENTE:**

2.1. Iniciais do Paciente: \_\_\_\_\_ 2.2. Data de Nascimento:  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

2.3. Idade (ano, meses, dias): \_\_\_\_\_ 2.4. Gênero:

2.5. Grupo Étnico: \_\_\_\_\_ 2.6. Estado Civil: \_\_\_\_\_ 2.7. Gestante?:

2.8. Amamentando?: \_\_\_\_\_ 2.9. Números de Pessoas na Família:

2.10. Quantos Contribuem para a Renda Familiar?: \_\_\_\_\_

2.11. Renda Familiar (em Salário Mínimo = SM):

Até 1 SM: \_\_\_\_; de 1 a 2 SM: \_\_\_\_; de 2 a 3 SM: \_\_\_\_; de 4 a 5 SM: \_\_\_\_; de 6 a 7 SM:  
\_\_\_\_\_;

De 8 a 9 SM: \_\_\_\_; de 9 a 10 SM: \_\_\_\_; de 11 a 12 SM: \_\_\_\_; de 13 a 14 SM: \_\_\_\_;  
de 15 a 17 SM: \_\_\_\_; de 18 a 20 SM: \_\_\_\_; Maior que 20 SM: \_\_\_\_.

#### **3. DADOS DE RESIDÊNCIA:**

3.1. Endereço Completo: (Rua, Avenida, Referência, Distrito, Bairros, Zona Rural, Zona Urbana, Município, Estado):

\_\_\_\_\_

3.2. Município de residência anterior (se reside a menos de 05 anos no endereço atual): \_\_\_\_\_

#### **4. DADOS COMPLEMENTARES DO CASO:**

4.1. Escolaridade / Grau de Instrução: \_\_\_\_\_

4.2. Ocupação / Ramo de Atividade Econômica:

4.3. Local Provável da Infecção (Município, Localidade, Vilarejo, Povoado, Área de Mineração, Área de Invasão, Zona Rural, Zona Urbana, Referência em Km da cidade mais próxima):

4.4. Modo de Entrada na Cidade (Caso Novo, Reingresso após abandono, Recidiva, Transferência entre Unidades do mesmo Município, Transferência de outro Município da Federação? Outro Estado da Federação, Outros Reingressos, Ignorado):

4.5. Data da última sorologia negativa: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

4.6. Data da primeira sorologia positiva: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

4.7. Categoria de Exposição:

4.7.1. Homossexual: \_\_\_\_\_ 4.7.2. Bissexual: \_\_\_\_\_ 4.7.3. Heterossexual: \_\_\_\_\_

4.7.4. Usuário de droga injetável: \_\_\_\_\_ 4.7.4.1. Por quanto tempo?: \_\_\_\_\_

4.7.4.2. Parou de usar (se sim a quanto tempo)?: \_\_\_\_\_ 4.7.4.3. Costumava usar sozinho ou acompanhado (quantas pessoas)?: \_\_\_\_\_ 4.7.5. Usuário de droga não injetável: \_\_\_\_\_

4.7.6. Heemofílico: \_\_\_\_\_ 4.7.7. Transfusão sanguínea (após 1980)/Local: \_\_\_\_\_

4.7.8. Outros / Quais?:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4.8. Comportamento Sexual:

4.8.1. Com parceiro(a) heterossexual: \_\_\_\_\_ 4.8.2. Com parceiro bissexual:  
\_\_\_\_\_

4.8.3. Com parceiro(a) homossexual: \_\_\_\_\_

4.8.4. Com parceiro(a) usuário de drogas não-injetáveis: \_\_\_\_\_

4.8.5. Com parceiro(a) usuário de drogas injetáveis: \_\_\_\_\_

4.8.6. Com múltiplos(a) parceiros(a): \_\_\_\_\_

4.8.7. Com parceiro(a) transfundido: \_\_\_\_\_ 4.8.8. Com parceiro hemofílico:  
\_\_\_\_\_

4.8.9. Com parceiro(a) com múltiplos parceiros (promíscuo): \_\_\_\_\_

4.8.10. Com parceiro(a) portador de HIV: \_\_\_\_\_

4.8.11. Com parceiro(a) portador de SIDA/AIDS: \_\_\_\_\_

#### 5. MONITORAMENTO DE ANTIRETROVIRAIS:

5.1. Doenças Progressas? (Hepatite B, C, Outras?)  
\_\_\_\_\_

5.2. Está tomando algum medicamento (não antiretroviral)? \_\_\_\_\_ 5.2.1. Qual?  
\_\_\_\_\_

5.2.2. Data e hora do início do uso: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ as \_\_\_\_\_ h.

5.3. Qual a medicação usada no tratamento?  
\_\_\_\_\_

5.3.1. “Esquema” Terapêutico do Tratamento?  
\_\_\_\_\_

5.3.2. Como você Administra a medicação? (com água, com leite, com suco, com fruta):  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5.3.3. Número de Tomadas/dia e Horários/dia:  
\_\_\_\_\_

5.3.4. Horário da Última Administração da Medicação?  
\_\_\_\_\_

5.4. Você faz uso de vitaminas C e/ou E?  
\_\_\_\_\_

5.5. Data e Hora da coleta do Material Biológico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ as \_\_\_\_\_  
h.

5.6. Tratamento Supervisionado (sim, não, ignorado)? \_\_\_\_\_

5.6.1 Resumo da Supervisão do Tratamento:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5.7. Doenças Associadas (alcoolismo, diabetes, doença renal, doença mental, outras, ignorado):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Responsável pelo Inquérito Epidemiológico (nome):

\_\_\_\_\_

Rubrica do Responsável pelo Inquérito Epidemiológico:

\_\_\_\_\_

Coordenadora do Projeto: Profa. Dra. Marluisa de Oliveira Guimarães – UFPA.

### **ANEXO – 3**

#### **VALORES DE REFERÊNCIA PARA O IMC PONTOS DE CORTE ESTABELECIDOS PARA ADULTOS**

VALOR do IMC	CLASSIFICAÇÃO
<18,5	BAIXO PESO
≥18,2 e <25	ADEQUADO ou EUTRÓFICO
≥25 E <30	SOBREPESO
≥30	OBESIDADE

Fonte: WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report at a WHO consultation on obesity. Genebra, 1998.

A fórmula para calcular o Índice de Massa Corpórea:  $IMC = \text{peso} / (\text{altura})^2$

### **ANEXO – 4**

#### **PROTOCOLO DE RECUPERAÇÃO PARA LAMIVUDINA E ZIDOVUDINA**

1. Partindo de uma alíquota de 500 µL de plasma:
  - Adicionar 100 µL de solução aquosa de fenacetina 10µg/mL;
  - Agitar em agitador tipo vortex por 30 segundos;

- Adicionar 100  $\mu$ L de solução aquosa de sulfato de zinco 0,2M;
  - Agitar em agitador tipo vortex por 30 segundos;
  - Adicionar 1,0 mL de metanol (para HPLC);
  - Agitar em agitador tipo vortex por 30 segundos;
  - Centrifugar a 10000 rpm por cinco minutos a temperatura de 25 °C;
2. Separar e reservar o sobrenadante (fase orgânica);
  3. Evaporar a fase orgânica (extrato) por aquecimento a 60 °C por 60 minutos, sob circulação de ar comprimido;
  4. Reconstituir o extrato seco com fase móvel;
  5. Agitar em agitador tipo vortex por 30 segundos;
  6. Injetar no cromatógrafo.