

**UNIVERSIDADE POTIGUAR – UNP  
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA  
ESCOLA DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**EDISON MICAÍAS GODOY BRAATZ VIEIRA  
MARIA HELENA OLIVEIRA DA CÂMARA**

**INFLUÊNCIA DO CYP3A4 NA TAARV E OS POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS  
ENVOLVIDOS – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**NATAL  
2023**

**EDISON MICAÍAS GODOY BRAATZ VIEIRA  
MARIA HELENA OLIVEIRA DA CÂMARA**

**INFLUÊNCIA DO CYP3A4 NA TAARV E OS POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS  
ENVOLVIDOS – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à universidade potiguar –  
UNP, como parte dos requisitos para obtenção do  
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Sara

**NATAL  
2023**

**EDISON MICAÍAS GODOY BRAATZ VIEIRA  
MARIA HELENA OLIVEIRA DA CÂMARA**

**INFLUÊNCIA DO CYP3A4 NA TAARV E OS POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS  
ENVOLVIDOS – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Esta Monografia foi julgada adequada à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina, Instituições de Ensino Superior (IES) da Ânima Educação.

Natal, \_\_\_\_\_ de dezembro de 2023.

---

Sarah De Souza Ferreira  
ORIENTADOR – UNP

---

Epifânio Fernandes da Silva  
1º Examinador

---

Anna Beatriz Silva Garcia  
2º Examinador

---

HANNALY WANA BEZERRA PEREIRA  
3º Examinador

## RESUMO

O HIV se mantém na sociedade como uma infecção de grande importância devido a sua prevalência e dificuldade relacionada ao tratamento. Os relatos dos anos oitenta descreviam uma infecção incurável, a qual evoluiu ao longo do tempo para uma condição tratável, em razão da extensa gama de conhecimento acerca do agente etiológico adquirida nos últimos anos, destacando-se o entendimento da estrutura viral, ciclo de replicação e mecanismos de resistência, os quais impactaram, conseqüentemente, no tratamento. A enzima CYP3A4, que é sintetizada no fígado, é uma das principais responsáveis pelo metabolismo dos medicamentos utilizados na TARV, deste modo polimorfismos genéticos apresentam a capacidade de alterar a atividade metabólica de antirretrovirais, o presente trabalho tem como objetivo buscar informações acerca do funcionamento da CYP3A4 e de seus principais polimorfismos. Através de uma revisão bibliográfica de artigos científicos nas principais bases de dados. As informações pesquisadas possuem a finalidade de detalhar o funcionamento da CYP3A4, aprofundar o conhecimento de seus polimorfismos genéticos e trazer novas perspectivas para o futuro do tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** HIV, CYP3A4, Antirretrovirais, Aids, Tratamento Antiretroviral, Polimorfismos.

## ABSTRACT

HIV remains in society as an infection of great importance due to its prevalence and difficulty related to treatment. Reports from the eighties described an incurable infection, which evolved over time into a treatable condition, due to the extensive range of knowledge about the etiological agent acquired in recent years, highlighting the understanding of the viral structure, replication cycle and resistance mechanisms, which consequently impacted treatment. The CYP3A4 enzyme, which is synthesized in the liver, is one of the main responsible for the metabolism of medications used in ART, thus genetic polymorphisms have the capacity to alter the metabolic activity of antiretrovirals. The present work aims to seek information about the functioning of the CYP3A4 and its main polymorphisms. Through a bibliographic review of scientific articles in the main databases. The information researched aims to detail the functioning of CYP3A4, deepen knowledge of its genetic polymorphisms and bring new perspectives for the future of treatment.

**KEYWORDS:** HIV, CYP3A4, Antiretrovirals, AIDS, Antiretroviral Treatment, Polymorphisms.

## LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome Da Imunodeficiência Adquirida
CD4	Cluster De Diferenciação 4
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HIV	Vírus Da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus Linfotrópico Da Célula Humana
IGg	Imunoglobulina G
INNTRs	Inibidores Não Nucleosídeos Da Transcriptase Reversa
INTRs	Inibidores Nucleosídeos Da Transcriptase Reversa
KB	Kilobases
nRTI	Inibidores De Transcriptase Reversa Análogos De Nucleotídeo
PEP	Profilaxia Pós-exposição
PREP	Profilaxia Pré-exposição
PI	Inibidor Da Protease
RNA	Ácido Ribonucleico
SNP	Polimorfismo De Nucleotídeo Único

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Principais medicamentos de cada classe disponíveis no Brasil.....	19
Tabela 2 - Medicamentos De Primeira Linha.....	20
Tabela 3 - Medicamentos De Segunda Linha.....	21

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Ilustração 1 – Componentes Estruturais Do HIV.....	15
Ilustração 2 - Ciclo De Vida.....	17

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. BREVE HISTÓRICO SOBRE A HIV/AIDS.....</b>	<b>1</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>3</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1. OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>4</b>
<b>3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>4</b>
<b>4.METODOLOGIA.....</b>	<b>5</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>6</b>
<b>5.1. GENERALIDADES SOBRE A INFECÇÃO PELO HIV E SEU TRATAMENTO.....</b>	<b>6</b>
<b>5.2. PREP, PEP E TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL .....</b>	<b>10</b>
<b>5.3. ASPECTO FARMACOGENÉTICO DA CYP3A4.....</b>	<b>13</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>15</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. BREVE HISTÓRICO SOBRE A HIV/AIDS

Os primeiros casos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foram registrados nos Estados Unidos no ano de 1981, em dois grupos de jovens homossexuais da cidade de Nova York, dos quais um grupo cursava com quadros de sarcoma de Kaposi e o outro com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Sendo assim, alguns detalhes dos primeiros casos ganharam relevância, como o fato destas doenças não serem comuns em pacientes jovens, entre 20 - 40 anos, e estarem intrinsecamente relacionadas a indivíduos imunossuprimidos, além de apresentarem letalidade aumentada. Após estes casos, vários outros começaram a surgir no resto do mundo, com a doença sendo efetivamente nomeada em 24 de setembro de 1982 pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). (ALEXANDER, 2016; MASUR ET AL, 1981; HYMES ET AL., 1981).

Inicialmente o conhecimento acerca da doença era escasso, deste modo após três anos de esforços da comunidade científica, em 1984, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) foi identificado como uma das causas da AIDS, sendo o mais prevalente nos casos da infecção por HIV, com um segundo agente etiológico sendo isolado na África no ano de 1986, chamado HIV-2, o qual apresenta menor patogenicidade quando comparado com o HIV-1 (ALEXANDER, 2016; NYAMWEYA ET AL., 2013).

O impacto da descoberta do agente etiológico teve grande importância para o desenvolvimento do diagnóstico e, subsequentemente, para o tratamento da AIDS, merecendo destaque o ano de 1985 que culminou no primeiro teste para a HIV, tendo este a capacidade de detectar anticorpos IgG para HIV-1, no entanto, constatava-se uma janela imunológica extensa para o diagnóstico efetivo, além de apresentar uma taxa de falsos-positivos considerável, tornando-se necessário testes complementares para o diagnóstico assertivo (BARRÉ-SINOUSSE ET AL., 2013).

O primeiro tratamento, datado de 1987, constatou a capacidade da zidovudina de inibir a transcrição reversa do HIV, dando início assim a pesquisa de outros medicamentos antirretrovirais, a qual culminou na elaboração da terapia antirretroviral (TARV) combinada, em 1996 (ALEXANDER, 2016; BARRÉ-SINOUSSE ET AL., 2013).

No final da década de 1990 as altas taxas de testes falsos-positivos e falsos-negativos decorrentes dos primeiros testes rápidos disponíveis, levaram cientistas a desenvolverem testes que utilizavam diferentes metodologias, como por exemplo os dispositivos de fluxo lateral, os quais trouxeram efetividade na detecção da infecção por meio do aumento da especificidade e sensibilidade dos testes (PAREKH ET AL., 2019).

Na atualidade várias distinções podem ser encontradas na epidemia do HIV quando relacionada ao seu início na década de 1980: hoje, portadores do vírus conseguem conviver sem grandes impactos na saúde, diferente dos primeiros portadores do vírus. Esse cenário atual só é devido aos esforços da comunidade científica nos avanços da pesquisa do agente etiológico e da dinâmica da doença (BARRÉ-SINOUSSE ET AL., 2013).

## **2. JUSTIFICATIVA**

O HIV ainda é prevalente na sociedade atual, no entanto permanece sem cura, sendo a adesão ao tratamento adequado a melhor forma de impactar clinicamente, quanto influenciar na qualidade de vida dos indivíduos que vivem com HIV. Deste modo, entende-se que o aperfeiçoamento do tratamento ainda é indispensável mesmo com os impactos já alcançados, uma vez que ainda podem existir interferentes na terapia, sendo um destes, a enzima CYP3A4, presente no fígado e no intestino, sendo responsável pela metabolização de várias substâncias, incluído os medicamentos antirretrovirais. O presente estudo visa analisar os impactos da influência do CYP3A4 no tratamento contra o vírus da imunodeficiência humana e seus possíveis efeitos colaterais.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Identificar a influência da enzima CYP3A4 no tratamento antirretroviral contra infecções por HIV.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Caracterizar o tratamento para infecções por HIV e os mecanismos de ação dos medicamentos antirretrovirais.
- Caracterizar o funcionamento da CYP3A4 e sua influência no tratamento antirretroviral.
- Identificar os polimorfismos da enzima que possuem e quase seus efeitos no tratamento.

#### 4. METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido em forma de revisão de literatura acerca do tema influência do CYP3A4 na TAARV e os possíveis efeitos colaterais envolvidos – uma revisão de literatura, que tem como objetivo central discorrer sobre a enzima CYP3A4, seus polimorfismos, e os efeitos que estes têm no tratamento antirretroviral. Para isso, o procedimento de coleta das informações utilizadas foi realizado através de bases de dados científicas – PUBMED, Scielo, Google Scholar e plataformas oficiais como a do *Centers of Disease Control and Prevention*.

O critério de inclusão foi o ano de publicação, nos quais foram utilizados artigos datados dos últimos 10 anos e que tratavam, principalmente, sobre o HIV, seu tratamento e a influência da enzima CYP3A4 neste, nas línguas portuguesa e inglesa. Os critérios de exclusão levaram em consideração artigos que falassem do HIV associado a outras infecções, como por exemplo, o COVID-19. Os descritores utilizados nas pesquisas contaram com: “HIV”, “CYP3A4”, “*Life Cycle*”, “*AIDS*”, “*History of AIDS*”, “*HIV Structure*”, “*cytochrome p450*”, “*Polymorfism*”.

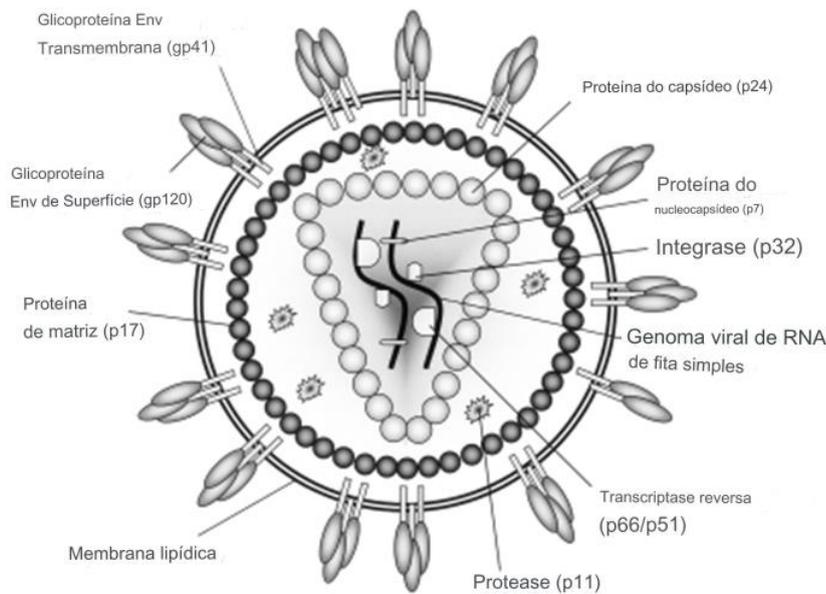
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1. GENERALIDADES SOBRE A INFECÇÃO PELO HIV E SEU TRATAMENTO.

O HIV é um retrovírus, pertencente ao gênero *Lentivirus*, fazendo parte da família *Retroviridae*. Estruturalmente possui um envelope de composição fosfolipídica, onde estão contidas as glicoproteínas gp41 e gp120, responsáveis pela ligação com os receptores da célula, abaixo do envelope encontra-se uma matriz celular composta pela proteína p17, que recobre o capsídeo formado pela proteína p24, sendo este responsável por armazenar e proteger o material genético viral. Além disso, no capsídeo também estão dispostas as enzimas transcriptase reversa, protease, integrase e as proteínas acessórias, importantes no processo de replicação viral (figura 1) (ARMSTRONG ET AL., 2016; BASTA ET AL., 2015; GOODSELL, 2015).

Os dois tipos de HIV possuem nove genes com funções acessórias e estruturais que influenciam diretamente na replicação e patogênese do vírus, esses genes estão contidos em uma fita simples de RNA com polaridade positiva, variando em tamanho (GOODSELL, 2015; HANSON ET AL., 2022; REIN, 2019).

*Ilustração 1 – Componentes estruturais do HIV*

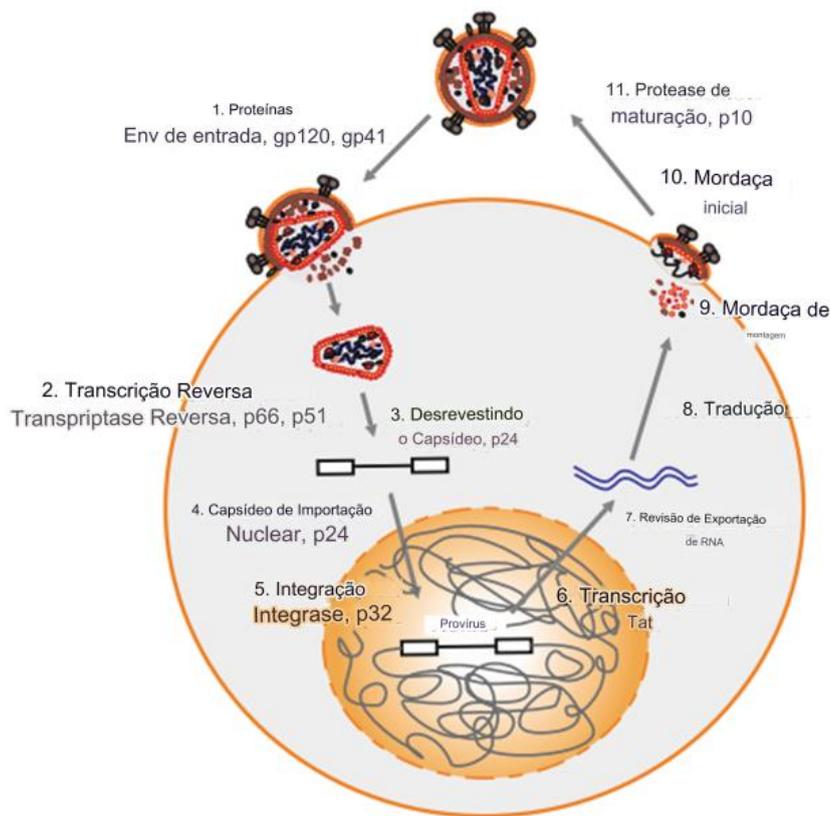


Fonte: Adaptado de Armstrong et al., 2016

A transmissão do HIV ocorre através do ato sexual, transfusões sanguíneas ou contato direto com outros fluidos corporais, como por exemplo leite materno (ARMSTRONG ET AL., 2016).

O ciclo de replicação viral se inicia com a entrada do vírus nos linfócitos T CD4+, a qual se dá através da ligação das suas glicoproteínas ancoradas no envelope interagindo com dois receptores celulares, o CD4 e, subsequentemente, o receptor de quimiocina, CCR5 e o CXCR4. A partir dessa interação, ocorrem mudanças conformacionais que permitem a fusão das membranas viral e hospedeira, liberando o capsídeo viral no interior da célula. Posteriormente, devido a mudança de pH do meio, o capsídeo se desestrutura, liberando o RNA viral. A partir desse momento, ocorre o processo de replicação propriamente dito, por meio da ação das enzimas transcriptase reversa, cuja função é transcrever uma molécula de DNA a partir do RNA viral, que não é imediatamente traduzido. Logo em seguida, a enzima integrase incorpora o DNA viral recém transcrito ao genoma humano. Após a fase de replicação, o vírus é montado e é liberado da célula hospedeira por brotamento, cujos vírions formados são capazes de infectar novas células (figura 2) (ARMSTRONG ET AL., 2016; MAILLER ET AL., 2016; XIAO ET AL., 2021).

Ilustração 2 - Ciclo De Vida



Fonte: Adaptado de (Kirchhoff, 2013)

Após alguns dias da transmissão do vírus, este começa a se replicar no organismo, caracterizando a fase aguda da doença, a qual é marcada por sintomas *flu-like* inespecíficos, tais como febre, dores musculares, fadiga, erupções cutâneas, inchaço dos gânglios linfáticos, perda de peso, náuseas e cefaleia. Nos exames laboratoriais, é notável a contagem de linfócitos TCD4 abaixo de  $500/\text{mm}^3$ , podendo haver anemia, trombocitopenia e aumento da ferritina, além do aumento da carga viral, podendo atingir  $1.000.000/\text{mm}^3$  de sangue, vale ressaltar também a ocorrência de quadros depressivos em pacientes infectados com o vírus (Da Silva Pinto Neto et al., 2021a; Kanmogne et al., 2017; Lucas & Nelson, 2015)

No período entre três a oito semanas da transmissão do vírus, a infecção alcança o estado o crônico (ou assintomático) o qual é caracterizado pela diminuição dos linfócitos TCD4+ (entre  $500/\text{mm}^3$  e  $200/\text{mm}^3$ ), cujo início da depleção do sistema imunológico, tende a facilitar a ocorrência de infecções oportunistas importantes (BATTISTINI GARCIA SA ET AL., 2023; 2021; HSUE & WATERS, 2019).

A evolução para o estágio final, denominado AIDS, é o resultado de um longo período de depleção expressiva do sistema imunológico (células T CD4+ abaixo 200/mm<sup>3</sup>), incluem o aparecimento de outras infecções oportunistas, como pneumonia pneumocócica, reativação da tuberculose e alguns linfomas, merecendo destaque as infecções decorrentes por *Pneumocystis jiroveci*, encefalite por toxoplasma, retinite por citomegalovírus, candidíase, cryptococose e a Histoplasmose (LIMPER ET AL., 2017).

A terapia antirretroviral (TARV) consiste em reduzir a carga viral do paciente a níveis não detectáveis, visando monitorar o controle da infecção pelo HIV, e conseqüentemente, trazendo uma expectativa de vida semelhante à de indivíduos HIV negativos, sendo assim o tratamento consiste no uso de três agentes ativos, os quais afetam o ciclo de replicação, diminuindo o número de cópias virais. Sabe-se que o mecanismo de ação dos fármacos podem ser: inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa; inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa; inibidores de transferência de cadeia de integrase; Inibidores de protease e inibidores de entrada (tabela 1) (ARMSTRONG ET AL., 2016B)

Deste modo, os medicamentos que inibem **a transcriptase reversa de nucleosídeos/nucleotídeos** são análogos de nucleosídeos/nucleotídeos que se incorporam na cadeia crescente de DNA durante a transcrição, resultando na terminação da cadeia. Os **inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa** inibem a ligação da transcriptase reversa, ligando-se de maneira adjacente ao sítio ativo, levando a uma mudança conformacional da enzima. Os **inibidores de transferência de cadeia de integrase** bloqueiam a etapa necessária de transferência de cadeia no momento da incorporação do DNA viral ao genoma do hospedeiro, impedindo a formação de DNA pró-viral. Os **Inibidores de protease** competem no sítio ativo da enzima protease, evitando o processamento de pré-propeptídeos necessários para a montagem viral; e a classe dos **inibidores de entrada**, possui dois antirretrovirais com mecanismos distintos: o primeiro, um inibidor de fusão, capaz de impedir a fusão da membrana viral com a membrana celular, ligando-se e bloqueando a atividade da glicoproteína viral gp41; e o segundo agente é um inibidor do receptor de quimiocina CCR5 que bloqueia a segunda etapa de ligação após o vírus se ligar

ao receptor CD4, evitando assim a entrada do HIV na célula hospedeira (ARMSTRONG ET AL., 2016).

*Tabela 1 Principais medicamentos de cada classe disponíveis no Brasil.*

Classe do medicamento	
Inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa de	Tenofovir
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa	Efavirenz
Inibidor da integrase	Dolutegravir
Inibidor de protease	Atazanavir
Inibidor de fusão	Maraviroque

*Fonte:* Ministério Da Saúde 2023

Vale ressaltar que o uso da terapia não deve ser cessado ou a infecção progredirá trazendo grandes complicações para o sistema imunológico e elevando as chances de evoluir para a AIDS (HSUE & WATERS, 2019).

## **5.2. PREP, PEP E TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL**

A PREP ou profilaxia de pré-exposição, trata-se da utilização de medicamentos antirretrovirais já utilizados na TARV como, por exemplo, a Emcitrabincina e o Fumarato de Tenofovir Desoproxila, com estes e outros mais sendo aplicados de forma a evitar que o vírus se desenvolva em indivíduos que possuem constantemente relações sexuais de risco, e a profilaxia de pós-exposição (PEP) visa evitar a que a infecção por HIV seja prevenida em até 72 horas, sendo administrados antirretrovirais após o comportamento de risco, sendo estes os utilizados na TARV Tenofovir 300 mg/ Lamivudina 300 mg + Dolutegravir 50 mg (Saúde, n.d.; Siedner et al., 2018; Spinner et al., 2016)

A TAARV propriamente dita busca trazer melhorias para a qualidade de vida de indivíduos infectados com o HIV, através da supressão da viremia plasmática, de forma que esta apresente valores indetectáveis, além de aumentar a contagem de células TCD4+, reduzindo assim a morbidade associada a presença do agente

etiológico, sua transmissão e conseqüentemente diminuir a probabilidade de infecções oportunistas (Kumi Smith et al., 2018)

O tratamento se adapta a necessidade e contexto geral do paciente, deste modo, o regime para pacientes sem experiência prévia consiste no uso de pelo menos dois medicamentos pertencentes a duas classes diferentes de antirretrovirais com o Tenofovir 300 mg/ Lamivudina 300 mg + Dolutegravir 50 mg. A preferência se dá pelos medicamentos ditos de primeira linha (tabela 2), ou seja, fármacos dos quais há estudos colaborando com a alta eficácia comprovada contra o vírus e com histórico de poucos efeitos colaterais (Cihlar & Fordyce, 2016; Diretrizes, n.d.)

*Tabela 2 - Medicamentos de Primeira linha*

<b>Medicamento</b>	<b>Dosagem Diária</b>	<b>Classe do Antiretroviral</b>	<b>Efeitos Adversos</b>
<b>Fumarato de Tenofovir Desoproxila</b>	300mg	inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa	Diminuição da concentração de minerais no tecido ósseo, além de aumento no risco de neoplasias ósseas.
<b>Emtricitabina</b>	100 a 300mg/kg	Inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa	Descoloração da pele.
<b>Lamivudina</b>	300mg	Inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa	Descoloração da pele.
<b>Efavirenz</b>	600mg/kg	inibidor não nucleosídeo da transcriptase	Tonturas, alucinações, depressão, manias e insônia.
<b>Atazanavir</b>	300mg	inibidor da protease	Aumento da bilirrubina indireta, formação de cálculos biliares, cálculos renais e ocorrência de bloqueios atrioventriculares.

Fonte: Adaptado de Al-Majed et al., 2020; Costa & Vale, 2023; Hara et al., 2015; Mugwanya & Baeten, 2016; Scott, 2020

Em alguns casos, o vírus tornar-se resistente aos fármacos utilizados no tratamento. Nestes casos, faz-se necessário o uso dos medicamentos de segunda linha (tabela 3), os quais geralmente apresentam valores mais altos e requerem mais de uma aplicação diária, além de alguns requererem um teste de resistência genotípica ou teste fenotípico, para a averiguação da suscetibilidade ao medicamento em questão, os usos destes também predispõem uma terapia mais complexa com medicamentos de múltiplas classes (PAU & GEORGE, 2014)

Tabela 3 - Medicamentos de Segunda linha

Medicamento	Dosagem Diária	Classe do Antiretroviral	Efeitos Adversos
<b>Maraviroque</b>	100 a 300mg	Antagonista do receptor CCR5	Hepatotoxicidade, infecções do trato respiratório superior e febre.
<b>Enfuvirtide</b>	90mg/kg	Inibidor de fusão	Dor, eritema, endurecimento local, nódulos e equimoses.
<b>Ritonavir</b>	100mg/kg	Inibidor da CYP3A4	Efeitos Gastrointestinais adversos e inibição de outras enzimas presentes no fígado.
<b>Raltegravir</b>	100 a 600mg/kg	Inibidor da integrase	Efeitos neuropsiquiátricos e gastrointestinais.

Fonte: Adaptado de Loos et al., 2022; Moranguinho et al., 2023; Sharma & Walmsley, 2014; Woollard & Kanmogne, 2015

## 5.2 CYP3A4

A CYP3A4, ou citocromo P450 3A, é uma subclasse da CYP3A junto com as enzimas CYP3A5, CYP3A7 e CYP3A43, sendo a primeira a isoenzima mais abundante envolvida no metabolismo de medicamentos. Atua no retículo endoplasmático das células do fígado catalisando a oxidação de compostos xenobióticos como fármacos e toxinas, possibilitando assim a sua eliminação do organismo, sendo encontrada também no intestino delgado, onde faz parte do metabolismo pré-sistêmico e sistêmico de aproximadamente 30% de todos os medicamentos (Basheer & Kerem, 2015; Chen et al., 2014; Miyauchi et al., 1635)

O gene da CYP3A4 abrange cerca de 13 exons cobrindo uma sequência de 27 kb, a qual codifica 502 aminoácidos com peso molecular de 57 kDa, atualmente existem um total de 20 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), descobertos até o presente momento, na região codificadora; os genes correspondentes estão localizados no cromossomo 7, o genoma apresenta uma grande variabilidade na expressão da CYP3A4 entre indivíduos e raças, apresentando possível impacto na eficácia de tratamentos farmacológicos (WERK & CASCORBI, 2014; ZHOU, 2008).

### 5.3. ASPECTOS FARMACOGENÉTICOS DA CYP3A4

Os efeitos colaterais da enzima estão associados os seus vários polimorfismos, os quais alteram a sua capacidade de metabolizar medicamentos, incluindo as drogas antirretrovirais. Suas variações genéticas podem aumentar ou diminuir a expressão enzimática, constatadas em alterações nos valores séricos dos medicamentos, além da possibilidade de hepatotoxicidade, dislipidemia, diarreia e náusea associada ao tratamento com o lopinavir, uma vez que o SNIP 1461\_1462insA (rsrs67666821) codifica uma isoforma da CYP3A4 com baixa capacidade de metabolização do medicamento. A isoenzima CYP3A4\*22 foi associada a níveis elevados de Tenofovir Alafenamida, quando dosados no plasma, uma vez que essa isoforma também possui baixa função metabolizante (ASPIROZ ET AL., 2014; CERRONE ET AL., 2019; LÓPEZ ASPIROZ ET AL., 2015)

Outro SNIP capaz de impactar a funcionalidade da enzima é o (rs2472677) encontrado no PXR, o qual é um receptor que regula a expressão de proteínas que realizam a metabolização das drogas, deste modo à mutação deste receptor está relacionada ao aumento dos níveis plasmáticos de Atazanavir, além disso, estudos realizados por Amina I. Shehu para o *The Journal Of Clinical Investigation* apontam para a capacidade que as mutações no receptor PXR tem de alterar a indução por medicamentos da CYP3A4 (CALCAGNO ET AL., 2017; AMINA I. SHEHU 2019)

A TARV tem sido uma ferramenta crucial para o controle da epidemia de HIV, tendo sido capaz de dar aos pacientes infectados a chance de viver normalmente, através da aplicação de medicamentos que visam controlar o vírus, assim sendo entender os impactos que os polimorfismos da CYP3A4 têm na farmacocinética dos medicamentos antirretrovirais é de suma importância para o tratamento, uma vez que a alteração na capacidade de metabolização da enzima pode trazer impactos na forma que os medicamentos são aplicados.

## **5. CONCLUSÃO**

Os polimorfismos genéticos da enzima CYP3A4 são capazes de causar alterações em sua expressão e subsequentemente na sua atividade enzimática impactando na cinética dos medicamentos antirretrovirais, nas concentrações plasmáticas além de estarem associados à toxicidade mediada por drogas antirretrovirais, tais como o Lopinavir ou Tenofovir Alafenamida. Os efeitos nocivos apresentados chamam atenção para a capacidade da enzima de influenciar a ação de drogas antirretrovirais, trazendo significativas alterações na quantidade dos medicamentos no plasma, sendo assim o conhecimento acerca da atividade enzimática da CYP3A4, tem a capacidade de trazer melhorias no tratamento de pacientes vivendo com HIV, através de ajustes nas dosagens de acordo com o perfil genético da CYP3A4 dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alexander, T. S. (2016). Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clinical and Vaccine Immunology*, 23(4), 249–253.  
<https://doi.org/10.1128/CVI.00053-16>
- Al-Majed, A. A., Bakheit, A. H. H., Al-Qahtani, B. M., Al-Kahtani, H. M., & Abdelhameed, A. S. (2020). Emtricitabine. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 45, 55–91.  
<https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2019.10.003>
- An outbreak of community acquired Pneumocystis Carinii Pneumonia.* (n.d.).
- Armstrong, W. S., Guarner, J., Kraft, C. S., & Caliendo, A. M. (2016a). Human immunodeficiency virus. In *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host* (pp. 53–68). Wiley. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0024-2015>
- Armstrong, W. S., Guarner, J., Kraft, C. S., & Caliendo, A. M. (2016b). Human immunodeficiency virus. In *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host* (pp. 53–68). Wiley. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0024-2015>
- Aspiroz, E. L., Figueroa, S. E. C., Cruz, R., Porrás Hurtado, G. L., Martín, A. F., Hurlé, A. D. G., Carracedo, A., & Team, T. T. (2014). Toxicogenetics of lopinavir/ritonavir in HIV-infected European patients. *Personalized Medicine*, 11(3), 263–272. <https://doi.org/10.2217/pme.14.7>
- Barré-Sinoussi, F., Ross, A. L., & Delfraissy, J. F. (2013). Past, present and future: 30 years of HIV research. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 11, Issue 12, pp. 877–883). <https://doi.org/10.1038/nrmicro3132>
- Basheer, L., & Kerem, Z. (2015). Interactions between CYP3A4 and Dietary Polyphenols. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/854015>
- Basta, D., Latinovic, O., Lafferty, M. K., Sun, L., Bryant, J., Lu, W., Caccuri, F., Caruso, A., Gallo, R., & Garzino-Demo, A. (2015). Angiogenic, lymphangiogenic and adipogenic effects of HIV-1 matrix protein p17. *Pathogens and Disease*, 73(8). <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv062>
- Calcagno, A., Cusato, J., D'Avolio, A., & Bonora, S. (2017). Genetic Polymorphisms Affecting the Pharmacokinetics of Antiretroviral Drugs. In *Clinical*

- Pharmacokinetics* (Vol. 56, Issue 4, pp. 355–369). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0456-6>
- Cerrone, M., Alfarisi, O., Neary, M., Marzinke, M. A., Parsons, T. L., Owen, A., Maartens, G., Pozniak, A., Flexner, C., & Boffito, M. (2019). Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *74*(6), 1670–1678. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz068>
- Chen, J., Zhao, K. N., & Chen, C. (2014). The role of CYP3A4 in the biotransformation of bile acids and therapeutic implication for cholestasis. In *Annals of Translational Medicine* (Vol. 2, Issue 1). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2013.03.02>
- Cihlar, T., & Fordyce, M. (2016). Current status and prospects of HIV treatment. In *Current Opinion in Virology* (Vol. 18, pp. 50–56). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.03.004>
- Costa, B., & Vale, N. (2023). Efavirenz: History, Development and Future. In *Biomolecules* (Vol. 13, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biom13010088>
- Da Silva Pinto Neto, L. F., De Barros Perini, F., Aragón, M. G., Freitas, M. A., & Miranda, A. E. (2021a). Protocolo Brasileiro para Infecções de Transmissão Sexual 2020: Infecção por VIH em adolescentes y adultos. *Epidemiologia e Servicos de Saude*, *30*(Special issue 1). <https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100013.esp1>
- Da Silva Pinto Neto, L. F., De Barros Perini, F., Aragón, M. G., Freitas, M. A., & Miranda, A. E. (2021b). Protocolo Brasileiro para Infecções de Transmissão Sexual 2020: Infecção por VIH em adolescentes y adultos. *Epidemiologia e Servicos de Saude*, *30*(Special issue 1). <https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100013.esp1>
- Diretrizes, P. &. (n.d.). *Relatório de Recomendação*. <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
- Goodsell, D. S. (2015). Illustrations of the HIV life cycle. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, *389*, 243–252. [https://doi.org/10.1007/82\\_2015\\_437](https://doi.org/10.1007/82_2015_437)
- Hanson, H. M., Willkomm, N. A., Yang, H., & Mansky, L. M. (2022). Human Retrovirus Genomic RNA Packaging. In *Viruses* (Vol. 14, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/v14051094>

- Hara, M., Suganuma, A., Yanagisawa, N., Imamura, A., Hishima, T., & Ando, M. (2015). Atazanavir nephrotoxicity. *Clinical Kidney Journal*, 8(2), 137–142. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv015>
- Hsue, P. Y., & Waters, D. D. (2019). HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 16, Issue 12, pp. 745–759). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0219-9>
- Hymes, K. B., Greene, J. B., Marcus, A., William, D. C., Cheung, T., Prose, N. S., Ballard, H., & Laubenstein, L. J. (n.d.). *598 KAPOSI'S SARCOMA IN HOMOSEXUAL MEN—A REPORT OF EIGHT CASES*.
- Kanmogne, G. D., Qiu, F., Ntone, F. E., Fonsah, J. Y., Njamnshi, D. M., Kuate, C. T., Doh, R. F., Kengne, A. M., Tagny, C. T., Nchindap, E., Kenmogne, L., Mbanya, D., Cherner, M., Heaton, R. K., & Njamnshi, A. K. (2017). Depressive symptoms in HIV-infected and seronegative control subjects in Cameroon: Effect of age, education and gender. *PLoS ONE*, 12(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171956>
- Kirchhoff, F. (2013). HIV Life Cycle: Overview. In *Encyclopedia of AIDS* (pp. 1–9). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9610-6\\_60-1](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9610-6_60-1)
- Kumi Smith, M., Jewell, B. L., Hallett, T. B., & Cohen, M. S. (2018). Treatment of HIV for the prevention of transmission in discordant couples and at the population level. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1075, pp. 125–162). Springer New York LLC. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-0484-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0484-2_6)
- Limper, A. H., Adenis, A., Le, T., & Harrison, T. S. (2017). Fungal infections in HIV/AIDS. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 17, Issue 11, pp. e334–e343). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30303-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30303-1)
- Loos, N. H. C., Beijnen, J. H., & Schinkel, A. H. (2022). The Mechanism-Based Inactivation of CYP3A4 by Ritonavir: What Mechanism? In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23179866>
- López Aspiroz, E., Cabrera Figueroa, S. E., nrique, Iglesias Gómez, A., Valverde Merino, M. P., & Domínguez-Gil Hurlé, A. (2015). CYP3A4 polymorphism and lopinavir toxicity in an HIV-infected pregnant woman. *Clinical Drug Investigation*, 35(1), 61–66. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0245-7>

- Lucas, S., & Nelson, A. M. (2015). HIV and the spectrum of human disease. *Journal of Pathology*, 235(2), 229–241. <https://doi.org/10.1002/path.4449>
- Mailler, E., Bernacchi, S., Marquet, R., Paillart, J. C., Vivet-Boudou, V., & Smyth, R. P. (2016). The life-cycle of the HIV-1 gag–RNA complex. In *Viruses* (Vol. 8, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v8090248>
- Miyauchi, Y., Takechi, S., & Ishii, Y. (1965). Functional Interaction between Cytochrome P450 and UDP-Glucuronosyltransferase on the Endoplasmic Reticulum Membrane: One of Post-translational Factors Which Possibly Contributes to Their Inter-Individual Differences. In *Biol. Pharm. Bull* (Vol. 44, Issue 11).
- Moranguinho, I., Taveira, N., & Bártolo, I. (2023). Antiretroviral Treatment of HIV-2 Infection: Available Drugs, Resistance Pathways, and Promising New Compounds. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24065905>
- Mugwanya, K. K., & Baeten, J. M. (2016). Safety of oral tenofovir disoproxil fumarate-based pre-exposure prophylaxis for HIV prevention. In *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 15, Issue 2, pp. 265–273). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1128412>
- Nyamweya, S., Hegedus, A., Jaye, A., Rowland-Jones, S., Flanagan, K. L., & Macallan, D. C. (2013). Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. In *Reviews in Medical Virology* (Vol. 23, Issue 4, pp. 221–240). <https://doi.org/10.1002/rmv.1739>
- Parekh, B. S., Ou, C. Y., Fonjungo, P. N., Kalou, M. B., Rottinghaus, E., Puren, A., Alexander, H., Cox, M. H., & Nkengasong, J. N. (2019). Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. In *Clinical Microbiology Reviews* (Vol. 32, Issue 1). American Society for Microbiology. <https://doi.org/10.1128/CMR.00064-18>
- Pau, A. K., & George, J. M. (2014). Antiretroviral therapy: Current drugs. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol. 28, Issue 3, pp. 371–402). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>
- Rein, A. (2019). RNA Packaging in HIV. In *Trends in Microbiology* (Vol. 27, Issue 8, pp. 715–723). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.04.003>

- Saúde, M. DA. (n.d.). *PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO (PEP) DE RISCO À INFECÇÃO PELO HIV, IST E HEPATITES VIRAIS PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA*. [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br)
- Scott, L. J. (2020). Dolutegravir/Lamivudine Single-Tablet Regimen: A Review in HIV-1 Infection. In *Drugs* (Vol. 80, Issue 1, pp. 61–72). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01247-1>
- Sharma, M., & Walmsley, S. L. (2014). Raltegravir as antiretroviral therapy in HIV/AIDS. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(3), 395–405. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.868884>
- Siedner, M. J., Tumarkin, E., & Bogoch, I. I. (2018). HIV post-exposure prophylaxis (PEP). *BMJ (Online)*, 363. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4928>
- Spinner, C. D., Boesecke, C., Zink, A., Jessen, H., Stellbrink, H. J., Rockstroh, J. K., & Esser, S. (2016). HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. In *Infection* (Vol. 44, Issue 2, pp. 151–158). Urban und Vogel GmbH. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0850-2>
- The Journal of Clinical Investigation*. (2019). <https://doi.org/10.1172/JCI128274DS1>
- Werk, A. N., & Cascorbi, I. (2014). Functional gene variants of CYP3A4. In *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 96, Issue 3, pp. 340–348). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.129>
- Woollard, S. M., & Kanmogne, G. D. (2015). Maraviroc: A review of its use in hivinfection and beyond. In *Drug Design, Development and Therapy* (Vol. 9, pp. 5447–5468). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S90580>
- Xiao, T., Cai, Y., & Chen, B. (2021). Hiv-1 entry and membrane fusion inhibitors. In *Viruses* (Vol. 13, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v13050735>
- Zhou, S.-F. (2008). Drugs Behave as Substrates, Inhibitors and Inducers of Human Cytochrome P450 3A4. In *Current Drug Metabolism* (Vol. 9).