

## Terapia anti-retroviral inicial para adultos soropositivos

Por Adriano Silva de Oliveira (\*)

### Com que esquema começar?

O Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral de Adultos e Adolescentes, manteve nessa versão do consenso, a linha de base das definições da versão anterior no que tange a escolha do esquema inicial.

O esquema inicial de antiretrovirais, como é de concordância global, está baseado em uma dupla de inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN) associado a um inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo (ITRNN) ou um inibidor de protease (IP) reforçado com o ritonavir.

A terceira droga que acompanha a dupla de ITRN no esquema inicial deve ser preferencialmente um ITRNN. Isso se deve ao fato de que essas moléculas, que tem como principal representante o efavirenz, tem demonstrado equivalência de potência na comparação com os IP/r, como evidenciado por importantes trabalhos científicos atuais. Ainda existe o fato de que “esquemas que utilizam 2 ITRN + ITRNN são, em geral, de posologia mais simples, o que provavelmente facilita a adesão ao tratamento. Adicionalmente, a longa meia-vida do efavirenz pode permitir uma maior flexibilidade no horário de tomada”. Além do mais, “via de regra, eventos adversos, particularmente dislipidemia e resistência periférica à insulina, parecem ser menos frequentes com o uso de esquemas contendo ITRNN”.

Esquemas com IP passam a ser de segunda escolha. O IP deve ser preferencialmente reforçado com ritonavir pois aumenta sua barreira genética, o que, aliás, é sua principal vantagem em relação ao ITRNN. Com isso, essas drogas funcionam como barreira protetora para outras drogas que compõem o esquema, impedindo surgimento de resistência contra as mesmas.

### Com que drogas começar? ITRN

Entre os ITRN disponíveis, a escolha principal ainda recai sobre a dupla zidovudina+lamivudina (ZDV+3TC). Isto se dá pela comodidade de termos duas drogas no mesmo comprimido o que facilita a adesão ao tratamento, além do baixo custo da combinação e de ser bem tolerada. Na impossibilidade de usarmos o ZDV as opções imediatas, segundo o Consenso 2008 é o ddI ou tenofovir guardando as devidas restrições quanto as toxicidades intrínsecas de cada droga (vide adiante páginas sobre toxicidade). Neste ponto o Consenso 2008 diverge de sua versão anterior que colocava o abacavir como possibilidade imediata de substituição do AZT. O Abacavir tem custo elevado em relação às outras opções sem demonstrar vantagens na mesma proporção, sendo esta a principal argumentação para que essa medicação seja um escolha posterior ao TDF e ddI. A opção pelo d4T está desacon-

selhada devido o seu perfil de reações adversas sendo considerada muito tóxica, principalmente a longo prazo. Esta é um droga cujo uso deve ser desencorajado e deverá ser abandonada com o tempo. A opção da dupla ddI+d4T é totalmente desencorajada já que o acúmulo de efeitos adversos a curto e longo prazo torna essa dupla desvantajosa em relação às outras opções.

### ITRNN

O maior risco de iniciarmos com um esquema contendo ITRNN, como já dito, é a possibilidade de falha terapêutica, devido a uma baixa barreira genética facilitando o surgimento de resistência aos outros antiretrovirais que compõem o esquema. Uma vez detectado falha no esquema cuja terceira droga é um ITRNN, deveremos o mais precocemente fazermos um genotipagem para redefinirmos os antiretrovirais a serem usados.

Dentro dessa classe, temos disponibilizado no Brasil o efavirenz (EFV) e a nevirapina (NVP). Estudos não conseguiram mostrar a equivalência da nevirapina em relação ao efavirenz. Além disso, o efavirenz mostra-se mais seguro e tem posologia mais confortável, já que é de tomada única diária com um único comprimido, comparado com a nevirapina que usa duas tomadas ao dia. A nevirapina pode induzir fenômenos imunoalérgicos em 7% dos pacientes bem como hepatite

química. A toxicidade do Efavirenz está relacionada a eventos neurológicos e psiquiátricos (distúrbio do sono e do sonho, bem como quadros psicóticos francos como depressão profunda). O Comitê Assessor chama a atenção para as precauções que devem ser tomadas quanto a mulheres em idade gestacional já que dados provenientes de estudos em cobaias mostraram potencial teratogenicidade do efavirenz, apesar de não haver relatos em seres humanos depois da longa experiência que já se tem com essa droga. Além disso, o Consenso refere que deve-se chamar a atenção dos pacientes para a exacerbação dos efeitos neuropsiquiátricos do efavirenz quando interage com álcool, já que interrupção do tratamento são freqüentes nessas situações.

Já a nevirapina tem potencializada sua hepatotoxicidade quando iniciada em mulheres com  $CD4 > 250$  cópias/mm<sup>3</sup> e homens com  $CD4 > 400$  cópias/mm<sup>3</sup>. Nessas situações, deverá ser evitada.

“Quanto à escolha dos ITRNN, o efavirenz continua ser preferencial em relação a nevirapina, exceto em gestantes”.

#### **Inibidores de Protease**

O Comitê Assessor recomenda o uso de inibidores potencializados com ritonavir devido a menor possibilidade de indução de resistência e maior disponibilidade do IP por tempo mais prolongado na corrente sanguínea. A despeito dessas evidentes vantagens, chama a atenção para o fato de que os esquemas potencializados estão mais relacionados a alterações metabólicas.

“Portanto, sempre que for escolhido um dos IP para compor o es-

quema inicial, está recomendado seu uso potencializado por ritonavir”

Diferentemente da versão anterior, as Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008, aconselha início da terapêutica com lopinavir/ritonavir, “baseado na experiência de uso, no maior número de estudos clínicos com seguimento de pacientes em longo prazo e na alta potência e durabilidade que confere aos esquemas anti-retrovirais”. Dessa forma, a combinação atazanavir/ritonavir foi alocada como segunda escolha. A despeito disso, chama a atenção que o ATV/r e LPV/r são drogas de perfis distintos e sua escolha deve levar em conta a individualidade de cada paciente. O LPV/r é uma droga com maior toxicidade a curto e longo prazo com indução de diarreia e outros sintomas gastrointestinais, bem como dislipidemias, resistência periférica à insulina e lipodistrofia. O ATV/r induz menos a esses efeitos adversos e tem a vantagem posológica de dose única diária. Seu principal e efeito adverso é a hiperbilirrubinemia indireta benigna (síndrome Gilbert-like), que leva a conseqüências eminentemente estéticas. O uso de ATV sem ritonavir só é aconselhado somente se for mantida a opção por início da terapia com IP e em caso de intolerância ao ritonavir.

Segundo recomendações do Comitê o saquinavir/ritonavir e fosamprenavir/ritonavir permanecem como opções de resgate não sendo aconselhados para terapêutica inicial.

#### **Avaliação periódica**

O consenso 2008 traz uma preocupação especial com a monito-

rização de efeitos adversos. Assim aconselha que a avaliação laboratorial do perfil renal, hematológico, lipídico, hepático devam acontecer em 30 dias do início da terapia anti-retroviral. Após isso, deverá ser repetido a cada três a quatro meses em média.

Além disso, chama a atenção para a necessidade de orientar o paciente para o fato de que a maioria dos efeitos adversos são passageiros, desaparecendo em cerca de quatro semanas. Assim sendo, vale a pena manejar tais reações adversas até que se estabilizem. A retirada de uma medicação deverá ser feita somente na vigência de efeitos adversos sérios (anemia com AZT, pancreatite com ddI, insuficiência renal com TDF etc.).

A Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI) deve ser manejada com uso de corticoterapia, tratamento das afecções desencadeadas e manutenção da TARV.

Na ausência de estudos que identifiquem reais benefícios e custo-efetividade na nossa população, o Comitê Assessor não recomenda a realização rotineira de genotipagem pré-tratamento no Brasil.

(\*) **Adriano Silva de Oliveira** é Infectologista; Presidente da Sociedade Baiana de Infectologia; Representante da SBI no Comitê Assessor em Terapia Anti-retroviral, do PN DST/Aids do Ministério da Saúde.

### **Drogas e combinações preferenciais e alternativas**

<b>Grupo farmacológico</b>	<b>1ª escolha/custo diário em US\$</b>	<b>2ª escolha/ custo diário em US\$</b>
2 ITRN	AZT + 3TC (1,305)	ddl EC + 3TC (2,196) ou TDF + 3TC (4,456)
ITRNN	EFZ (0,456)	NVP (0,790)
IP	LPV/r (2,740)	ATV/r (6,102)

# Toxicidades da terapia anti-HIV

Por Mônica Jacques de Moraes (\*)

As mais recentes Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV, do Programa Nacional de DST/Aids (2008/ 2009) ganharam um capítulo completamente novo em relação às versões prévias: o tópico sobre o manejo da toxicidade do tratamento anti-retroviral.

A dedicação de um capítulo inteiro ao tema toxicidade e à sua abordagem detalhada reflete claramente o momento atual da epidemia. No espectro de morbidade da infecção pelo HIV, as infecções oportunistas tornaram-se menos frequentes após a introdução da terapia anti-retroviral potente. Com o aumento da sobrevida e a exposição crônica a medicamentos, as doenças degenerativas passaram a ser causa comum de morbimortalidade na evolução da infecção pelo HIV. Ao lado de alguns efeitos tóxicos nitidamente desencadeados pelas drogas anti-retrovirais (ARV), doenças degenerativas decorrentes do aumento da sobrevida podem ser precipitadas ou intensificadas pela exposição a medicamentos. Não se pode ainda deixar de mencionar o papel, cada vez mais evidente, do próprio HIV e da inflamação crônica na patogênese das manifestações classicamente interpretadas como degenerativas.

A versão anterior do documento apresentava um quadro sobre os principais efeitos adversos de cada droga anti-retroviral e recomendações sucintas de abordagem, particularmente no que diz respeito à substituição do ARV em questão. No capítulo de toxicidade da versão atual, diferentes grupos de toxicidades são descritos e, para a maior parte deles, uma abordagem detalhada com enfoque no manejo clínico é apresentada. Segue um resumo dos principais tópicos.

## Síndrome metabólica

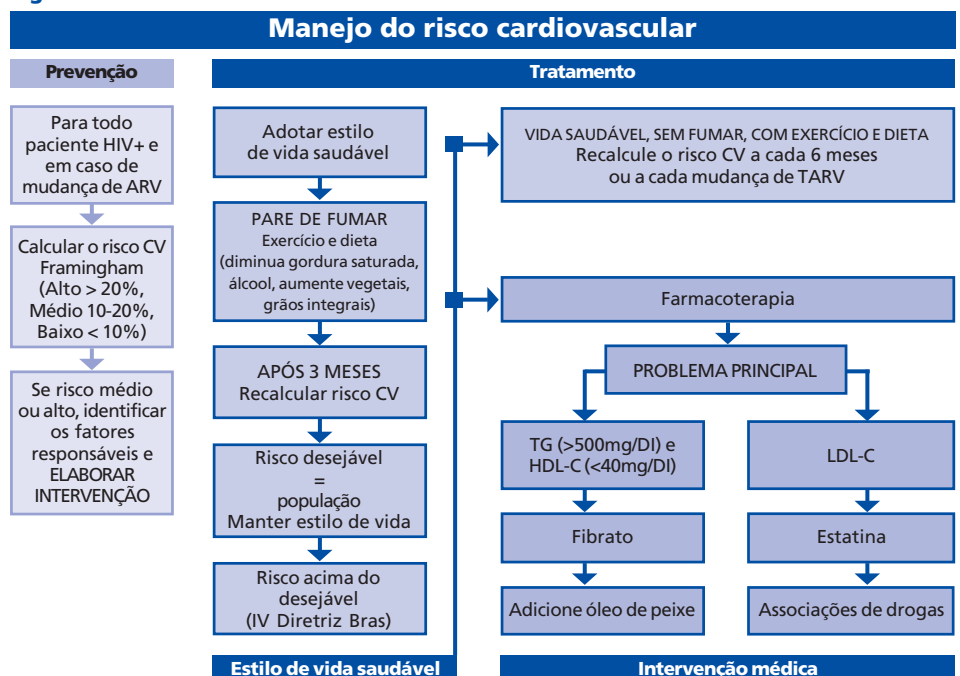
Alterações do metabolismo glicolípido são frequentes nos indivíduos

infectados pelo HIV e, isoladamente ou no contexto da síndrome metabólica, estão associadas a hipertensão arterial e aumento do risco cardiovascular. O "Consenso 2008/ 2009" enfatiza a importância de se estimar periodicamente o risco cardiovascular dos pacientes infectados pelo HIV e oferece instrumentos para tal. Os critérios diagnósticos de síndrome metabólica e os escores de risco de Framingham estão disponíveis no documento de forma detalhada. Recomenda-se aplicá-los no início do seguimento de cada paciente e repeti-los periodicamente conforme o risco: a cada dois anos para risco cardiovascular baixo (<10%), a cada seis a 12 meses para risco moderado (entre 10 e 20%) e, para risco elevado (>20%), um mês após a intervenção e depois a cada seis meses.

Em relação ao manejo das dislipidemias, as medidas não-farmacológicas devem ser as primeiras a serem instituídas. Algumas intervenções recomendadas a todos os pacientes, como aconselhamento para adoção de estilo de vida saudável e interrupção de tabagismo, são im-

prescindíveis quando o risco cardiovascular é médio ou elevado. Não havendo resposta à modificação da dieta e à adoção de exercícios físicos regulares, recomendam-se as drogas hipolipemiantes. A intervenção farmacológica é recomendada para níveis de triglicérides acima de 500 mg/dl e, conforme o risco cardiovascular, para colesterol-LDL acima de 160 (<10%), 130 (10-20%), 100 (>20% ou diabetes) ou 70 mg/dl (>20% com aterosclerose significativa). O uso de estatinas é preferencial quando predomina hipercolesterolemia e o de fibratos quando os triglicérides estão acima de 500 mg/dl. O documento inclui tabelas com detalhes sobre os agentes hipolipemiantes úteis, suas doses e seus possíveis efeitos colaterais e lembra que sinvastatina e lovastatina são contra-indicadas devido à intensa interação com drogas anti-retrovirais (sobretudo inibidores de protease) e o decorrente risco de toxicidade. O algoritmo abaixo resume as recomendações à abordagem das dislipidemias.

Figura 1



### Diabetes mellitus

O Consenso 2008/2009 enfatiza que o aumento de incidência de diabetes tipo 2 que vem ocorrendo na população geral desde a década de 90 também tem sido observado na população infectada pelo HIV. Além das causas comuns à população geral (envelhecimento e obesidade principalmente), sabe-se que vários inibidores de protease podem precipitar resistência à insulina. Sendo assim, a suspeita e investigação diagnóstica do diabetes, assim como

sua abordagem inicial devem obrigatoriamente fazer parte da rotina de acompanhamento do paciente infectado pelo HIV.

Os instrumentos para diagnóstico de diabetes são basicamente a glicemia de jejum e o teste de tolerância oral à glicose. Glicemia de jejum confirmada acima de 125 mg/dL caracteriza diabetes mellitus. Glicemia aleatória (mesmo sem jejum) acima de 200 mg/dL associada a sintomas típicos também permite o diagnóstico. Níveis de

glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL são considerados glicemia “limítrofe” ou “inadequada” e podem significar a existência de resistência à insulina ou diabetes. Glicemia limítrofe deve ser investigada com teste de tolerância oral à glicose. O documento traz uma tabela de orientação diagnóstica que está reproduzida abaixo.

### Outras manifestações

Toxicidade a drogas anti-retrovirais pode expressar-se clinicamente de formas variadas e por diversos mecanismos. O documento de “Consenso 2008/2009” aborda várias destas manifestações, comentando sua frequência e seu mecanismo de ação, quando conhecido, citando as drogas mais comumente prescritas de tais alterações e oferecendo algumas orientações quanto ao seu manejo clínico. Não cabe aqui a reprodução detalhada do texto, porém as alterações mais frequentes acompanhadas de comentários de relevância para o manejo clínico encontram-se resumidos na tabela 3.

(\*) **Mônica Jacques de Moraes** é Infectologista; Doutora em Microbiologia Médica pela Universidade de Heidelberg, Alemanha; Médica Assistente da Unidade de Pesquisas Clínicas em HIV/Aids da Unicamp.

Figura 2

Diagnóstico laboratorial de diabetes mellitus		
Valores de glicemia	Interpretação	Conduta diagnóstica
Glicemia de jejum 75 a 99 mg/dl	Glicemia de jejum normal	–
Glicemia de jejum > 100 mg/dl e < 126 mg/dl	Glicemia de jejum limítrofe	Realizar teste de tolerância à glicose oral com 75 g de glicose
Glicemia de jejum > 126 mg/dl	Hiperglicemia de jejum (possível <i>Diabetes mellitus</i> )	Repetir glicemia de jejum em dia subsequente, caso > 126 mg/dl: diabetes mellitus
Glicemia duas horas após sobrecarga oral com 75 g de glicose > 200 mg/dl	<i>Diabetes mellitus</i>	–
Glicemia > 140 mg/dl e < 200 mg/dl após 120 minutos de sobrecarga oral com 75 g de glicose	Tolerância à glicose diminuída *	–
Glicemia > 200 mg/dl em amostra coletada em qualquer hora do dia com sintomas característicos	<i>Diabetes mellitus</i>	–

Tabela 3

Outras toxicidades associadas a drogas ARV		
Toxicidade	ARV envolvidos	Manejo
Lipodistrofia	Acúmulo central: IP (?) Atrofia periférica: ITRN timidínicos	Suspensão / substituição do ARV Procedimentos estéticos de preenchimento ou cirúrgicos Exercício físico
Nefrotoxicidade	Tenofovir	Suspensão / substituição do ARV Ajuste de doses das medicações mantidas
Hepatotoxicidade	Toxicidade mitocondrial: ITRN Dano direto: IP Hipersensibilidade: nevirapina	Suspensão / substituição do ARV
Efeitos neuropsiquiátricos	Efavirenz	Raramente é necessária a substituição do EFV, em geral os efeitos atenuam-se ou desaparecem após o primeiro mês. Dependendo da natureza e da intensidade do sintoma, benzodiazepínicos, anti-depressivos e antipsicóticos podem ser úteis temporariamente.
Toxicidade neurológica periférica	d4T e ddl	Suspensão / substituição do ARV amitriptilina, carbamazepina, gabapentina suplementos vitamínicos do complexo B
Toxicidade mitocondrial	Miopatia, neuropatia periférica, lipoatrofia, esteatose hepática, acidose láctica: ITRN	Suspensão / substituição do ARV

# Falha da Terapia Anti-retroviral e Manejo da Resistência

Por **Márcia Cristina Rachid de Lacerda (\*)** e **Unai Tupinambás (\*\*)**

Em 1996, com o advento da terapia anti-retroviral (TARV) combinada, também chamada de HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), houve enorme impacto na evolução da infecção pelo HIV, com queda considerável da mortalidade. Nos primeiros estudos apenas 40 a 60% dos indivíduos alcançavam supressão máxima da carga viral (inferior a 50 cópias/ml) após um ano de tratamento e nos estudos mais recentes a taxa de sucesso está em torno de 80%. Por outro lado, como o tratamento precisa ser contínuo e rigoroso, a falha pode ocorrer em decorrência de diversos fatores: intolerância aos medicamentos, atrasos ou perda de doses (adesão inadequada), uso prévio de combinações incorretas ou monoterapias sequenciais e, mais recentemente, a possível resistência primária.

Muitos daqueles fatores responsáveis pela falha virológica são menos relevantes agora em relação ao início da era HAART. Os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN) e os inibidores da protease (IP) reforçados com ritonavir têm melhor biodisponibilidade, eficácia e perfil de tolerância mais favoráveis. Apesar de ainda ser um grande problema, a adesão hoje parece melhor com os regimes mais simplificados que estas drogas proporcionam. Apesar disso, tem sido cada vez maior o número de pacientes que não respondem à terapia e necessitam de “esquemas de resgate”. O grande desafio nesses casos de múltiplas falhas é saber manejar vírus multirresistente, administrar toxicidades e tentar garantir uma boa adesão.

Deve ser considerada falha virológica quando a carga viral (confir-

mada) se mantém acima de 400 cópias/ml após 24 semanas ou acima de 50 cópias/ml após 48 semanas de tratamento ou, ainda, quando há novo aumento da carga viral (“rebote”) após ter sido previamente atingida a supressão viral completa.

Quando a falha virológica é detectada, devem ser determinadas as possíveis razões. Quanto mais precocemente for identificada, maior será a chance de sucesso do “resgate terapêutico” (supressão máxima da carga viral). Muitos médicos ainda adiam a troca dos medicamentos quando há estabilidade clínica ou imunológica. Porém, a manutenção do esquema na presença da carga viral detectada leva ao acúmulo progressivo de mutações de resistência. Estudos mostram 1,61 nova mutação viral por ano em cerca de 60% de pacientes em uso de esquemas não supressivos e, portanto, quanto maior a carga viral maior o risco de seleção de mutações. A fa-

lha virológica deve ser o parâmetro principal para avaliar a resposta ao tratamento porque precede tanto a falha imunológica como a clínica. Por esta razão, é fundamental considerar que houve falha terapêutica quando já não há supressão máxima da carga viral, mesmo diante de quadro clínico estável e boa resposta imunológica.

Na prática clínica, o teste de genotipagem (★) em muito contribuiu para a identificação das mutações de resistência do HIV e deve ser solicitado logo que a falha virológica seja identificada. Estudos demonstraram que a realização da genotipagem possibilita trocas mais corretas dos esquemas de medicamentos, permitindo escolher medicamentos ativos e com maior chance de durabilidade, evitando, também, a manutenção de drogas inativas que somente aumentariam risco de toxicidade. A interpretação do teste deve ser cautelosa, considerando-se que

## Quadro 1

### Orientações para esquema de resgate

- 1 Solicitar teste de resistência precocemente
- 2 Buscar carga viral não detectada
- 3 Evitar monoterapia funcional
- 4 Não utilizar ITRNN caso tenha ocorrido falha virológica prévia mesmo que a genotipagem tenha mostrado perfil de sensibilidade favorável. As mutações podem estar arquivadas ou em populações minoritárias e poderão reaparecer na presença de pressão seletiva
- 5 Considerar efeito residual característico dos análogos de nucleosídeos
- 6 Usar 3TC mesmo se houve resistência prévia (a mutação M18V reduz a capacidade replicativa do vírus, exceto em esquemas que tenham o ddl ou abacavir, pois esta mutação poderá reduzir a eficácia destas drogas)
- 7 Sempre usar IP-r (avaliar qual deve ser o melhor inibidor da protease a ser indicado e sempre associado a baixas doses de ritonavir).
- 8 Basear escolhas no teste de resistência (analisar os resultados de testes anteriores), na história do paciente e nos dados de estudos clínicos
- 9 Discutir ou encaminhar pacientes com múltiplas falhas

a genotipagem detecta as mutações do vírus para cada droga isoladamente, em especial para aquelas em uso no momento do exame, cabendo ao profissional avaliar a possível resposta a uma determinada associação medicamentosa em função do resultado encontrado e dos esquemas previamente utilizados.

A abordagem terapêutica de pacientes multifalhados mudou muito com o advento de novas drogas e de novas classes. A enfuvirtida (inibidor de fusão), embora de uso parenteral e custo elevado, foi a primeira droga para ser usada nesses pacientes, e muito ajudou a mudar o paradigma nos casos de multiresistência. Nova geração de inibidores de protease, notadamente o darunavir (sempre associado a ritonavir), inibidores de entrada e, mais recentemente, os inibidores de integrase fazem parte de uma nova era na terapia anti-retroviral de resgate. Este novo arsenal terapêutico fez com que o objetivo da TARV, mesmo nesses casos, voltasse a ser

supressão máxima da carga viral (abaixo de 50 cópias/ml).

O manejo clínico desses pacientes permanece em constante mudança. Não há um consenso em relação à melhor abordagem. No entanto, alguns cuidados devem ser tomados (quadro 1).

Caso o paciente tenha poucas opções terapêuticas, em algumas circunstâncias, especialmente se a contagem de CD4 estiver pelo menos acima de 150 células/mm<sup>3</sup>, a melhor estratégia pode ser aguardar a disponibilidade de novas drogas ativas para compor o esquema de resgate, evitando a monoterapia sequencial.

Alguns medicamentos mais recentemente disponibilizados pelo Programa Nacional de DST/Aids fazem parte dos esquemas de resgate por terem maior potência (como o darunavir, que pertence à classe dos inibidores da protease, mas tem eficácia contra vírus resistentes) ou por serem de novas classes, isto é, por apresentarem novos mecanismos de ação (enfuvirtida e raltegravir).

### 1 - ENFUVIRTIDA

Foi o primeiro inibidor de fusão aprovado para uso clínico e é indicado exclusivamente para terapia de resgate associado a uma ou duas outras drogas com atividade plena confirmada pela genotipagem. Nesse caso, deve ser bem avaliada se há falsa sensibilidade à lamivudina ou a outros medicamentos usados previamente (especialmente inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos) e que o paciente não esteja tomando no momento do exame. O esquema de resgate sempre deve conter IP-r.

É administrada por via subcutânea (conteúdo de 01 frasco de 12/12 horas).

Embora seja potente, sua barreira genética é baixa, o que significa que precocemente podem surgir mutações de resistência para a droga se a carga viral não atingir supressão máxima (abaixo de 50 cópias/ml), o que significa que sua suspensão também precisa ser considerada em alguns casos (quadro 2).

### 2 - DARUNAVIR

Foi aprovado pelo FDA para uso clínico em 2006, baseando-se em dois estudos (POWER 1 e 2) que mostraram eficácia do medicamento (carga viral abaixo de 50 cópias/ml e ganho considerável de CD4) nos pacientes com história de falha virológica às três principais classes de anti-retrovirais.

A dose é de 600mg (cada comprimido contém 300mg) de 12/12 horas sempre associando 100mg de ritonavir também duas vezes ao dia com algum tipo de alimento.

O PN estabeleceu critérios para sua utilização (quadro 3).

### 3 - RALTEGRAVIR

É um inibidor da integrase aprovado para uso clínico em 2007. Os estudos demonstraram eficácia do medicamento para pacientes com falhas às três classes (análogos; não-análogos e IP). Os resultados foram melhores naqueles pacientes que nunca tinham recebido enfuvirtida e, portanto, havia duas drogas plenamente ativas. O percentual de carga viral abaixo de 50 cópias/ml foi ainda maior quando, além da enfuvirtida, o darunavir também nunca havia sido utilizado.

O medicamento será brevemente disponibilizado pelo PN-DST/Aids, seguindo as recomendações pré-estabelecidas e divulgadas por uma nota técnica.

(★) Ver *Considerações para Uso Adequado do Teste de Genotipagem para Detecção de Resistência a Drogas Anti-retrovirais* na versão online deste texto.

(\*) **Márcia Cristina Rachid de Lacerda**, é médica da Assessoria Estadual de DST/Aids do Rio de Janeiro; Coordenadora da Câmara Técnica de Aids do Cremerj; membro do Comitê Assessor em Terapia Anti-retroviral e da Rede Nacional de Genotipagem, do PN DST/Aids.

(\*\*) **Unaí Tupinambás** é docente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG; integra o Comitê Assessor em Terapia Anti-retroviral e a Rede Nacional de Genotipagem, do PN DST/Aids.

#### Quadro 2

Considerar a suspensão da enfuvirtida caso os pacientes apresentem critérios de falha virológica, conforme proposto nos estudos TORO I e II, especialmente nas situações sem resposta clínica e/ou imunológica:

- Queda da carga viral menor que 0,5 log na avaliação de seis a oito semanas;
- Queda da carga viral menor que 1 log na avaliação de 14 a 16 semanas;
- Aumento da carga viral maior ou igual a 2 log em qualquer momento e aumento da carga viral maior que 1 log em pacientes que obtiveram resposta inicial.

#### Quadro 3

Em síntese, os critérios para indicar darunavir/r na composição de esquemas anti-retrovirais de resgate são:

- Teste de genotipagem realizado no máximo 12 meses antes da troca para DRV;
- Ausência de outro IP/r com atividade plena (S), na última genotipagem;
- Atividade (I ou S) do DRV na última genotipagem;
- Presença de uma droga ativa (I ou S) pertencente a outra classe, seja ITRN, ITRNN ou enfuvirtida (no caso de pacientes virgens dessa droga) na última genotipagem.

# Co-morbidades e co-infecções

Por Wellington da Silva Mendes (\*)

Nos últimos anos, temos assistido a uma substancial mudança no perfil clínico-epidemiológico dos pacientes vivendo com HIV/AIDS. O aumento da expectativa de vida determinado pela TARV permitiu observar sua co-evolução com outros microrganismos. O fenômeno de interiorização da infecção pelo HIV provocou seu encontro com as doenças endêmicas, determinando expressiva mudança na história natural de ambos. A necessidade de melhor compreender este novo perfil da doença levou o Programa Nacional de DST e AIDS a criar o Sub-Comitê de Co-morbidades, dentro do Comitê Assessor em Terapia Anti-Retroviral para Adultos Infectados pelo HIV. As principais recomendações deste sub-comitê estão sintetizadas abaixo.

## HIV/tuberculose (TB)

A infecção pelo HIV tem determinado o aumento da incidência de TB. Nos indivíduos co-infectados e com diminuição dos linfócitos T CD4, a TB pode assumir formas clínicas menos comuns, como TB extra-pulmonar e TB pulmonar não cavitária. A TB no indivíduo infectado pelo HIV leva ao fenômeno da transativação heteróloga, caracterizada pelo aumento da carga viral (CV) do HIV e à diminuição dos linfócitos T CD4. Nos pacientes com TB pulmonar atípica ou extra-pulmonar a TARV deve ser iniciada sempre. Nos pacientes com TB pulmonar cavitária, está recomendada a mensuração dos linfócitos T CD4 nos primeiros 30 dias do início dos tuberculostáticos e introdução da TARV se esta estiver abaixo de 350 células/mm<sup>3</sup>.

O tratamento da TB deve ser realizado com RFM, INH e PZA. Para melhorar a adesão e diminuir o risco de intolerância, a TARV deve ser

iniciada em torno de 30 dias do início do tratamento da TB. A RFM é um potente indutor do sistema enzimático CYP P450 e pode reduzir as concentrações plasmáticas dos IPs e dos ITRNN. A TARV em pacientes co-infectados deve incluir 2 ITRN (preferencialmente AZT + 3TC) associados ao efavirenz (EFZ). Houverdo contra-indicação para o uso do EFZ, como na gravidez, este poderá ser substituído pela nevirapina, tenofovir (TDF) ou pelo abacavir. Nos pacientes em TARV, com falha ou intolerância aos ITRNN, a TARV poderá ser composta por 2 ITRN associados a saquinavir/ritonavir. Durante a TARV pode ocorrer a Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune, caracterizada por agravamento do quadro clínico preexistente ou aparecimento de manifestações clínicas e/ou radiológicas novas. Não traduz falha terapêutica e não requer mudança ou interrupção da TARV. Em geral as formas leves/moderadas são tratadas com anti-inflamatórios não-hormonais e as formas graves, com corticosteróides. A TB latente é o principal fator associado à TB ativa, sendo recomendado que indivíduos infectado pelo HIV com PPD = 5 mm, recebam quimioprofilaxia com INH.

## HIV/HCV

A prevalência de infecção pelo VHC é mais elevada em indivíduos infectados pelo HIV do que na população geral. Nos co-infectados o processo necro-inflamatório associado ao VHC se acentua, fazendo com que a taxa de progressão para cirrose seja maior que nos indivíduos mono-infectado, e elevando o risco de hepatotoxicidade a TARV. Nos pacientes com linfócitos T CD4 > 350 cels/mm<sup>3</sup>, a preferência será para o tratamento do

VHC, enquanto naqueles com CD4 < 350 cels/mm<sup>3</sup> a prioridade será para a introdução da TARV. A Portaria Ministerial nº 34/2007 estabelece os seguintes critérios para o tratamento do VHC em indivíduos co-infectados:

- a) Poderão ser tratados os pacientes que não estejam em falha terapêutica do HIV, estáveis clínica (ausência de infecção oportunista nos últimos seis meses) e imunologicamente (CD4 > 200 cels/mm<sup>3</sup>); e
- b) Pacientes com qualquer grau de fibrose (de F1 a F4).

Nos co-infectados, independente do genótipo e do grau de fibrose, recomenda-se o tratamento com interferon peguilado + ribavirina por 48 semanas, desde que seja documentada Resposta Viroológica Precoce com negativação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação ao nível pré-tratamento, na 12ª semana de tratamento.

Nos pacientes em tratamento para as duas infecções, deve-se evitar o uso concomitante de AZT e ribavirina, devido ao risco aumentado de anemia e leucopenia, assim como evitar o uso simultâneo DDI e ribavirina pelo risco de acidose lática e pancreatite. Todos os pacientes devem ser vacinados contra as hepatites A e B.

## HIV/HBV

A prevalência da co-infecção HIV/VHB no Brasil varia de 5,3 a 24,3%. Indivíduos co-infectados podem apresentar formas mais graves de doença hepática e maior risco de se tornarem portadores crônicos do VHB. O tratamento do VHB em co-infectados pode determinar a diminuição da progressão da fibrose com redução do risco de cirrose, hepatocarcinoma e morte. A soroconversão do HBsAg para anti-HBs ocorre raramente, entretanto

a negatificação do HBeAg e a soro-conversão para anti-HBe é uma meta realista e deve ser buscada. A biópsia hepática não é obrigatória, mas deve ser considerada em pacientes HBeAg reagentes, com flutuações na ALT e em pacientes HBeAg não reagentes, com ALT normal, ou menor do que duas vezes o limite inferior e com HBV DNA  $< 10^4$ . O tratamento do VHB em indivíduos co-infectados esta indicado nas seguintes situações:

1. Pacientes HBeAg reagentes com HBV DNA =  $10^4$  cópias/ml;
2. Pacientes HBeAg não reagentes com HBV DNA =  $10^5$  cópias/ml;
3. Pacientes com cirrose compensada e com HBV DNA  $> 200$  cópias/ml.

Nos pacientes com indicação para tratamento do VHB e que não apresentam critérios para início da TARV, recomenda-se o uso de interferon alfa 2a ou 2b nas dosagens de 5 MU diários ou 10 MU em dias alternados por 16 a 24 semanas. Nos indivíduo com indicação para tratar o HIV e sem indicação para tratar o VHB, a TARV deverá incluir o TDF e o 3TC como dupla de ITRN devido à sua atividade contra os dois vírus. Pacientes que estão em uso de TARV e que necessitem iniciar tratamento para o VHB deverão ter sua TARV modificada, com inclusão do TDF e do 3TC. Todos os pacientes devem ser vacinados contra hepatite A.

### HIV/Doença de Chagas

A infecção avançada pelo HIV determina mudança na história natural da doença de Chagas, com surgimento de formas clínicas

incomuns, principalmente a meningoencefalite que, quando não tratada, tem mortalidade de 100%. O diagnóstico exige um elevado grau de suspeita clínica e deve ser considerado em todo indivíduo infectado pelo HIV, proveniente de área endêmica de doença de Chagas, que apresenta déficit neurológico focal e/ou convulsão. A TC demonstra lesões subcorticais hipodensas. OT. cruzi pode ser identificado no líquor. Testes sorológicos como ensaio imuno-enzimático, imunofluorescência indireta e hemaglutinação estão indicados, mas não estabelecem o diagnóstico de reativação. O tratamento precoce com benzonidazol reduz a mortalidade.

### HIV/Leishmaniose Visceral (LV)

Em áreas endêmicas de LV a infecção pelo HIV aumenta a ocorrência de LV clinicamente manifesta. A LV, em indivíduos co-infectados, adquire características de doença oportunista, com apresentação clínica atípica e elevada taxa de letalidade. Pode levar à transativação heteróloga do HIV, com elevação da CV e diminuição dos linfócitos T-CD4, dificultando a interpretação sobre o início da TARV. Recomenda-se que a contagem de CD4 seja repetida, após o término do tratamento da LV, para avaliar indicação da TARV. O tratamento da LV na co-infecção é semelhante ao dos monoinfectados. Recidivas após o término do tratamento são frequentes, sendo recomendada profilaxia secundária com glucan-tine, anfotericina B ou com pentamidina. Em indivíduos com TARV, AZT deve ser evitado quando hou-

ver anemia ou neutropenia. O TDF pode diminuir a excreção renal do glucan-tine e aumentar a nefrotoxicidade da anfotericina B.

### HIV/Malária

A propagação do HIV para regiões endêmicas de malária, tem aumentado a prevalência desta associação. Indivíduos co-infectados tendem a apresentar parasitemia mais elevada e maior morbi-mortalidade. Potenciais interações entre antimaláricos e a TARV ainda são pouco conhecidas. O lumefantrine é metabolizado pelo sistema enzimático CYP 3A4 e está contra-indicado em pacientes que fazem uso de IP, devendo ser utilizado com cautela naqueles em uso de ITRNN.

### HIV/Neoplasias

A TARV tem aumentado a sobrevivência dos indivíduos infectados pelo HIV, possibilitando o surgimento de doenças neoplásicas. A relação entre a infecção pelo HIV e o desenvolvimento de neoplasias malignas não está bem compreendida. Entre as neoplasias definidoras de Aids, a incidência de Sarcoma de Kaposi e do Linfoma Primário do SNC declinou com a TARV, mas o mesmo não foi observado com o linfoma não-Hodgkin e o carcinoma cervical invasivo.

(\*) **Wellington da Silva Mendes**, médico infectologista, professor adjunto de Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFMA; membro do sub-comitê de co-morbidades do Comitê Assessor de Terapia Antiretroviral para Adultos do PN DST/Aids.

**INFECTOLOGIA HOJE** Boletim trimestral de atualização técnico-científica da SBI, financiado pelo Programa Nacional de DST e Aids / Ministério da Saúde e UNODC. **Consultora técnica:** Dra. Thaís Guimarães **Editor:** Fernando Fulanetti (MTb 21.186/SP) **Coordenação:** Givalda Guanás **Arte e diagramação:** José Humberto de S. Santos. É permitida a reprodução do conteúdo desta publicação desde que citada a fonte.  
**DIRETORIA DA SBI (2008/10)** **Presidente:** Juvenio José Duailibe Furtado **Vice-Presidente:** Marcelo Simão Ferreira **1º Secretário:** Mauro José Costa Salles **2º Secretária:** Beatriz Grinsztejn **1º Tesoureiro:** Francisco Bonasser Filho **2º Tesoureiro:** Carlos Roberto Brites Alves. **Coordenadores:** João Silva de Mendonça (*Científico*), Thaís Guimarães (*Divulgação*) e Hamilton Antonio Bonilha de Moraes (*Informática*). **Sede da SBI:** Rua Domingos de Moraes, nº 1061 - cj. 114 - CEP 04009-002 - Vila Mariana - São Paulo/SP. Tel/fax: (11) 5572-8958 / 5575-5647. Website na internet: www.infectologia.org.br. E-mail institucional: sbi@infectologia.org.br



NAÇÕES UNIDAS  
Escritório contra Drogas e Crime



Ministério  
da Saúde

