

Terapia anti-retroviral

**Recomendações do Programa Nacional
de DST/AIDS – Ministério da Saúde - 2006**

LEI 9313/96

**É RESPONSABILIDADE DO GOVERNO A
DISPONIBILIZAÇÃO DO TRATAMENTO
MAIS ADEQUADO AOS PACIENTES
INFECTADOS PELO HIV DENTRO DE
PARÂMETROS TÉCNICOS E CIENTÍFICOS
DEFINIDOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE
POR INTERMÉDIO DO PROGRAMA
NACIONAL DST/Aids.**

OBJETIVOS NA ELABORAÇÃO DE UM CONSENSO TERAPÊUTICO

- **DEFINIR CONDUTAS SABIDAMENTE SEGURAS E EFICAZES.**
- **IDENTIFICAR CONDUTAS QUE NÃO DEVEM SER SEGUIDAS.**
- **PERMITIR A ORGANIZAÇÃO LOGÍSTICA PARA AQUISIÇÃO E DISTRIBUIÇÃO RACIONAL DOS INSUMOS E MEDICAMENTOS.**
- **PERMITIR REVISÕES PERIÓDICAS PARA ATUALIZAÇÕES E CORREÇÕES NECESSÁRIAS.**

CUSTO DO TRATAMENTO DOS ANTI-RETROVIRAIS
BRASIL, 2006 (EmUS\$)
(USO ADULTO)

| ANTI-RETROVIRAL | PREÇO UNITÁRIO(US\$)* | CUSTO TRATAMENTO - 2006* | |
|---|-----------------------|--------------------------|-----------|
| | | DIA | ANO |
| Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo - ITRN | | | |
| ABACAVIR Comprimido 300mg | 237 | 4,74 | 1.730,10 |
| DIDANOSINA Comprimido 25mg | 009 | 0,97 | 353,54 |
| DIDANOSINA Comprimido 100mg | 039 | 1,57 | 572,90 |
| DIDANOSINA ENTÉRICA Cápsula 250mg | 125 | 1,25 | 455,25 |
| DIDANOSINA ENTÉRICA Cápsula 400mg | 154 | 1,54 | 552,10 |
| ESTAVUDINA Cápsula 30mg | 0,12 | 0,24 | 88,04 |
| ESTAVUDINA Cápsula 40mg | 0,23 | 0,45 | 154,62 |
| LAMMUDINA Comprimido 150mg | 0,29 | 0,59 | 213,89 |
| ZIDOVUDINA Cápsula 100mg | 0,14 | 0,85 | 308,79 |
| ZIDOVUDINA + LAMMUDINA Comprimido 300mg + 150mg | 0,58 | 1,17 | 425,59 |
| Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogo de Nucleosídeo - ITN | | | |
| EFAVIRENZ Cápsula 200mg | 054 | 1,92 | 700,80 |
| EFAVIRENZ Comprimido 600mg | 1,59 | 1,59 | 580,35 |
| NEVIRAPINA Comprimido 200mg | 0,35 | 0,71 | 257,69 |
| Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeo - ITRN | | | |
| TENOFOVIR Comprimido 300mg | 3,80 | 3,80 | 1.387,00 |
| Inibidores da Protease - IP | | | |
| AMPRENAVIR (APV) Cápsula 150mg | 1,02 | - | - |
| - APV (1.200mg/dia) com booster RTV (200mg/dia) | - | 9,29 | 3.391,58 |
| ATAZANAVIR (ATV) Cápsula 150mg | 3,00 | - | - |
| - ATV (300mg/dia) com booster RTV (100mg/dia) | - | 6,58 | 2.395,13 |
| ATAZANAVIR Cápsula 200mg | 3,13 | 6,26 | 2.294,90 |
| INDINAVIR (IDV) Cápsula 400mg | 0,50 | 2,98 | 1.089,04 |
| - IDV (1.600mg/dia) com booster RTV (200mg/dia) | - | 3,11 | 1.136,29 |
| LOPINAVIR/RITONAVIR Cápsula 133,33mg + 33,33mg | 0,63 | 3,78 | 1.379,70 |
| NELFINAVIR Comprimido 250mg | 0,47 | 4,68 | 1.708,20 |
| RITONAVIR (RTV) Cápsula 100mg (Vide associações) | 0,55 | - | - |
| SAQUINAVIR (SQV) Cápsula 200mg | 0,64 | - | - |
| - SQV (2.000mg/dia) com booster RTV (200mg/dia) | - | 7,50 | 2.738,45 |
| - SQV (800mg/dia) associado ao RTV (800mg/dia) | - | 7,05 | 2.572,32 |
| Inibidor de Fusão | | | |
| ENFUVIRTIDA Pó Líquido 90mg/ml (T-20) | 23,70 | 47,40 | 17.301,00 |

* Dados sujeitos a alterações.

Versão preliminar

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids

Recomendações para Terapia
Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes
Infectados pelo HIV
2006

Quando iniciar terapia anti-retroviral

- uma das mais importantes decisões.
- não é uma emergência e não deve ser iniciada antes de adequadas avaliações clínica e laboratorial.
- benefício claramente demonstrado em pacientes com doença sintomática avançada e em assintomáticos com imunodeficiência acentuada.
- em assintomáticos e com contagem de linfócitos CD4 acima de $350/\text{mm}^3$, os benefícios parecem ser insuficientes para contrabalançar os potenciais efeitos adversos e o risco de falha terapêutica.

Avaliação da resposta ao tratamento

- **obtenção de carga viral indetectável dentro de um período de seis meses (abaixo de 50, 80 ou 400 cópias/ml, dependendo do método laboratorial).**
- **resultado positivo = uma grande redução nos seus valores (maior que 1 log ou 90% da carga viral inicial nas primeiras quatro a seis semanas; ou maior que 2 log ou 99%, após 12 a 16 semanas).**
- **viremia detectável em baixos valores (geralmente menor que 1.000 cópias/ml) com subsequente supressão não caracteriza falha terapêutica.**

RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV – 2006

| | |
|--|---|
| Assintomáticos sem contagem de linfócitos T-CD4+ disponível | Não tratar ⁽¹⁾ |
| Assintomáticos com CD4 > 350 células/mm³ | Não tratar |
| Assintomáticos com CD4 entre 200 e 350 células/mm³ | Considerar tratamento ^(2,3) |
| Assintomáticos com CD4 <200 células/mm³ | Tratar + quimioprofilaxia para IO ⁽⁴⁾ |
| Sintomáticos ⁽⁵⁾ | Tratar + quimioprofilaxia para IO ⁽⁴⁾ |

Esquemas preferenciais

| | |
|--------------|----------------------------------|
| Preferencial | $2 \text{ ITRN} + \text{ ITRNN}$ |
| Alternativo | $2 \text{ ITRN} + \text{ IP}/r$ |

A decisão do médico deve considerar o potencial de adesão, o número de comprimidos diários, toxicidade imediata e em longo prazo e outros fatores, como comorbidades e uso concomitante de outros medicamentos.

Esquema preferencial

- não há dados na literatura que permitam definir qual é a melhor estratégia em longo prazo.
- as taxas de sucessos virológico e imunológico nos pacientes virgens de tratamento que usaram esquemas com ITRNN são equivalentes às obtidas naqueles com IP no esquema.
- esquemas contendo ITRNN são de posologia mais simples, o que pode facilitar a adesão ao tratamento.
- via de regra, eventos adversos, particularmente metabólicos, como dislipidemias e resistência à insulina, parecem ser menos freqüentes com o uso de esquemas contendo ITRNN.

Consenso/2006: Drogas e Combinações Preferenciais

| Grupo farmacológico | 1ª escolha | 2ª escolha |
|----------------------------|-------------------|------------------------------------|
| 2 ITRN | AZT + 3TC | ABC+ 3TC ddl + 3TC TDF + 3TC |
| ITRNN | EFV | NVP |
| IP | LPV/r ou ATV/r | ATV; NFV; SQV/r |

Critérios para escolha de ITRN

- 1 – Potência
- 2 – Facilidade de administração:
 - a) Baixo número de comprimidos
 - b) Poucas tomadas diárias
 - c) Poucas (ou nenhuma) exigências relacionadas com a ingestão de alimentos
- 3 – Características farmacocinéticas favoráveis
- 4 – Baixo número (ou ausência) de interações indesejáveis
- 5 – Perfil favorável de resistência
- 6 – Boa tolerância e baixa toxicidade
- 7 – Baixo custo

Quadro V. Vantagens e Desvantagens das Associações de ITRN e ITRNt Recomendadas para Terapia Inicial

| Associação de ITRNs | Vantagens | Desvantagens |
|---------------------|--|---|
| AZT + 3TC | <ul style="list-style-type: none"> • Mais estudada e utilizada • Disponíveis separadamente ou em co-formulação • Desenvolvimento de mutações "TAM" gradual e seqüencial • Boa eficácia por tempo prolongado • Baixo custo | <ul style="list-style-type: none"> • 2 tomadas diárias • Embora não haja restrições alimentares, a tolerância é maior quando ingeridos com alimentos • Efeitos colaterais do AZT: náuseas, cansaço, anemia • Toxicidade mitocondrial, incluindo lipoatrofia e hiperlactatemia/ acidose láctica. |
| ABC + 3TC | <ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade de uso em co-formulação* • Possibilidade de uso em dose única diária • Resposta virológica = AZT + 3TC, com melhor resposta imunológica • Sem restrições alimentares • Baixa toxicidade em longo prazo; ausência de toxicidade mitocondrial. | <ul style="list-style-type: none"> • Reação de hipersensibilidade do ABC • Seleção de mutação K65R reduz sensibilidade também a TDF e ddI, embora mantenha ou aumente sensibilidade ao AZT |
| ddI + 3TC | <ul style="list-style-type: none"> • possibilidade de baixo número de comprimidos e dose única diária. | <ul style="list-style-type: none"> • menos estudada, falta de dados de estudos comparativos • ddI exige jejum, o que dificulta associação com algumas drogas • Toxicidade do ddI: pancreatite, neuropatia periférica, hiperlactatemia/ acidose láctica. |
| TDF + 3TC | <ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade de dose única diária; • Boa eficácia • Ausência de toxicidade mitocondrial; • Perfil favorável de resistência. | <ul style="list-style-type: none"> • Possível nefrotoxicidade do TDF; • Interações medicamentosas do TDF: ddI, atazanavir, lopinavir • Redução da densidade óssea (?) • Seleção de mutação K65R reduz sensibilidade também a ABC e ddI, embora mantenha ou aumente sensibilidade ao AZT |

*co-formulação ainda não disponível no PN

A estavudina (d4T) passou a ser a última opção para substituir o AZT.

Esta modificação se deve ao acúmulo de dados científicos e clínicos confirmando a forte associação entre uso do d4T e desenvolvimento de lipoatrofia e dislipidemia. A dupla ddl/d4T continua excluída da terapia inicial devido ao maior potencial de toxicidade.

Consenso Brasileiro de Terapia Anti- Retroviral 2005/ 2006:

Combinações de ITRN

| | |
|-----------|-----------|
| | |
| AZT + 3TC | ABC + 3TC |
| | ddl + 3TC |
| | TDF + 3TC |

Vantagens e Desvantagens de cada associação

AZT + 3TC : VANTAGENS

- 1) Combinação mais estudada e utilizada;
- 2) 2 drogas disponíveis separadamente ou em coformulação;
- 3) Desenvolvimento de mutações (TAM) é gradual e seqüencial;
- 4) Boa eficácia por tempo prolongado;
- 5) Baixo custo

DEJESUS. et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral naïve HIV- infected adults. Clin Infect Dis, 39: 1038-1046, 2004.

AZT + 3TC : DESVANTAGENS

- 1) Necessidade de 2 tomadas diárias;
- 2) Embora não haja restrições alimentares, a tolerância é maior quando ingeridos com alimentos;
- 3) Efeitos colaterais do AZT: náuseas, cansaço, anemia;
- 4) Toxicidade mitocondrial, incluindo lipoatrofia e hiperlactatemia/ acidemia láctica.

DEJESUS. et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral naïve HIV- infected adults. Clin Infect Dis, 39: 1038-1046, 2004.

ABC + 3TC : VANTAGENS

- 1) Possibilidade de uso em coformulação ou dose fixa;
- 2) Possibilidade de uso em dose única diária;
- 3) Resposta virológica = AZT + 3TC, com melhor resposta imunológica;
- 4) Sem restrições alimentares;
- 5) Baixa toxicidade em longo prazo. Ausência de toxicidade mitocondrial.

MOYLE, G.J. et al. Abacavir once or twice daily combined with once daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral naive HIV infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 38(4): 417-425, 2005.

ABC + 3TC : DESVANTAGENS

- 1) Reação de hipersensibilidade;
- 2) Seleção de mutação K65R reduz sensibilidade também a TDF e ddl, embora mantenha ou aumente sensibilidade ao AZT.

MOYLE, G.J. et al. Abacavir once or twice daily combined with once daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral naive HIV infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 38(4): 417-425, 2005.

ABC: reação de hipersensibilidade. Tempo até aparecimento



Adaptado a partir de Hetherington SV, *et al.* Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clinical Therapeutics*, **23**:1603–1614, 2001.

ABC: reação de hipersensibilidade.

Sintomas mais freqüentes (>10%, n = 1,803)



Adaptado a partir de Hetherington SV, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clinical Therapeutics*, 23:1603–1614, 2001..

ABC: reação de hipersensibilidade. Resumo dos aspectos principais

- 1) Frequência de 5 a 8% dos pacientes;
- 2) Geralmente precoce e nas primeiras 6 semanas;
- 3) Sintomas envolvendo múltiplos órgãos, sendo os mais comuns:
Febre, *Rash*, Mal-estar geral, Sintomas gastrintestinais e respiratórios
- 4) Nenhum sintoma estará obrigatoriamente presente;

ABC: reação de hipersensibilidade.

Resumo dos aspectos principais

- 5) Manutenção do ABC leva à piora do quadro;
- 6) Suspensão do ABC leva em geral à rápida resolução dos sintomas;
- 7) Reutilização do ABC após suspensão por hipersensibilidade pode produzir manifestações de grande gravidade, inclusive hipotensão e morte;
- 8) Interrupção do ABC não motivada por hipersensibilidade não é acompanhada de aumento do risco desta após reinício do uso.

ABC: reação de hipersensibilidade.

Medidas preventivas

- 1) De preferência, não introduzir ABC simultaneamente com outras drogas freqüentemente causadoras de *rash* ou hipersensibilidade (ex.: nevirapina);
- 2) Capacitação dos médicos para reconhecimento da reação de hipersensibilidade;
- 3) Informação detalhada ao paciente (e responsáveis), se possível por escrito, da possibilidade e das características da reação;

ABC: reação de hipersensibilidade.

Medidas preventivas

- 4) Na dúvida, interromper ABC imediatamente e solicitar que o paciente devolva todos os comprimidos restantes;
- 5) Nunca reiniciar ABC após reação de hipersensibilidade, com atenção inclusive para suas apresentações em coformulação.

ddl + 3TC : VANTAGENS

- 1) ddl EC + 3TC – pode ser opção conveniente pelo baixo número de comprimidos e dose única diária.

ddl + 3TC : DESVANTAGENS

- 1) Associação menos estudada. Falta de dados de estudos comparativos;
- 2) ddl exige jejum, dificultando associações com medicamentos com melhor desempenho quando ingeridos com alimentos;
- 3) Potencial toxicidade do ddl: pancreatite, neuropatia periférica, lipoatrofia.

RIBERA, E. et al. Efficacy and safety of once-daily combination therapy with didanosine, lamivudine and nevirapine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *Antiviral Therapy*, 10:605–614, 2005.

TDF + 3TC : VANTAGENS

- 1) Possibilidade de dose única diária;
- 2) Boa eficácia, em parte pela boa adesão;
- 3) Ausência de toxicidade mitocondrial;
- 4) Perfil favorável de resistência.

HAVLIR, D.V. et al. Predictors of residual viremia in HIV-infected patients successfully treated with efavirenz and lamivudine plus either tenofovir or stavudine. JID, 191: 1164-1168, 2005.

GALLANT, J.E. et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. JID, 192: 1921-1930, 2005.

TDF + 3TC - DESVANTAGENS

- 1) Possível nefrotoxicidade causada pelo TDF (cuidado com associações com outras drogas nefrotóxicas);
- 2) Interações medicamentosas do TDF: ddl, atazanavir, lopinavir
- 3) Redução da densidade óssea (?)

HAVLIR, D.V. et al. Predictors of residual viremia in HIV-infected patients successfully treated with efavirenz and lamivudine plus either tenofovir or stavudine. JID, 191: 1164-1168, 2005.

GALLANT, J.E. et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. JID, 192: 1921-1930, 2005

Box ____ . NRTI/NNRTI drug combinations to be avoided

- **d4T + AZT** - both drugs work through common metabolic pathways [A II]
- **d4T + ddI^a** - these drugs have overlapping toxicities [A II]
- **TDF + 3TC + ABC^b** - this regimen selects for the K65R mutation and high incidence of early virologic failure [A III]
- **TDF + 3TC + ddI^c** - this regimen selects for the K65R mutation and high incidence of early virologic failure [A III]
- **TDF + ddI + NNRTI^d** - these regimens are associated with a high incidence of early virologic failure [A III]

^a Didanosine (ddI) is an adenosine analogue NRTI which is generally reserved for second-line regimens (see Section XI).

^b Data from three clinical trials in adults involving the combination of TDF + ABC + 3TC demonstrated high rates of virological failure and drug resistance. Given these concerns and the lack of clinical data, this NRTI backbone should not be used in treatment-naïve patients (75). Another report confirms that ABC and TDF select for the K65R mutation, which reduces susceptibility to both drugs (76).

^c A pilot study resulted in a high incidence of K65R mutation and virologic failure (insert ref 117 from 2006 DHHS guidelines)

^d The use of TDF + ddI with boosted PIs can be considered or maintained with caution and close monitoring until more data become available [B-IV]. The ddI dose should be adjusted accordingly with body weight when used concomitantly with TDF to reduce its toxicity risk.

Quadro XIII: Associações e esquemas de tratamento inaceitáveis

- Monoterapia
- Qualquer terapia dupla inicial, exceto em quimioprofilaxia após acidente ocupacional
- AZT + d4T
- d4T + ddI na gestação
- Efavirenz na gestação
- Indinavir + saquinavir
- Amprenavir não-associado a ritonavir⁽¹⁾
- Saquinavir não-associado a ritonavir
- Dois ou mais ITRNN
- Esquema de três ou mais ITRN não combinados a outras classes, exceto AZT (ou d4T) + 3TC + ABC em situações especiais⁽²⁾
- TDF + ddI não combinados a IP/r⁽³⁾
- TDF + ABC não combinado a IP/r⁽³⁾

Abreviaturas

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo.

ABC = abacavir; AZT = zidovudina; ddI = didanosina; d4T = estavudina; TDF = tenofovir; 3TC = lamivudina.

ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo.

EFZ = efavirenz; NVP = nevirapina.

IP = inibidor da protease.

APV = amprenavir; IDV = indinavir; LPV = lopinavir; NFV = nelfinavir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; r = ritonavir como adjuvante farmacológico.

1. Exceto para pacientes com insuficiência hepática ou com indicação de amprenavir para resgate e intolerância ao ritonavir.
2. Devido à menor potência, maior risco de falha e de desenvolvimento de ampla resistência cruzada em curto prazo, este esquema é contra-indicado e seu uso somente pode ser considerado para pacientes em tratamento de tuberculose com rifampicina e com impossibilidade de uso de efavirenz. Outra exceção é a hepatopatia grave em que haja contra-indicação a esquemas com IP ou ITRNN.
3. Recentes estudos têm demonstrado falha virológica precoce e impedimento da reconstituição do número de linfócitos T-CD4+ em pacientes virgens de tratamento em que esquemas com esses dois medicamentos foram utilizados, o que faz com que sejam não recomendados para terapia inicial e considerados com cautela em terapia de resgate, baseada em genotipagem, quando não se disponha de outras opções terapêuticas.

Recomendações de Intervalo de doses de Tenofovir em pacientes com insuficiência renal

| <i>Clearance</i> de Creatinina (mL/min)* | | | Pacientes em Hemodiálise |
|--|------------------|------------------------|--|
| ≥ 50 | 30-49 | 10-29 | Cada 7 dias ou após um total de aproximadamente 12 horas de diálise ** |
| Cada 24 h | Cada 48 h | 2 X / Semana | |
| | | <10 mL/min ‡ | |

*Calculado usando peso ideal

‡ Sem recomendação disponível

** Geralmente uma vez por semana assumindo 3 sessões de hemodiálise com 4 horas de duração por semana.

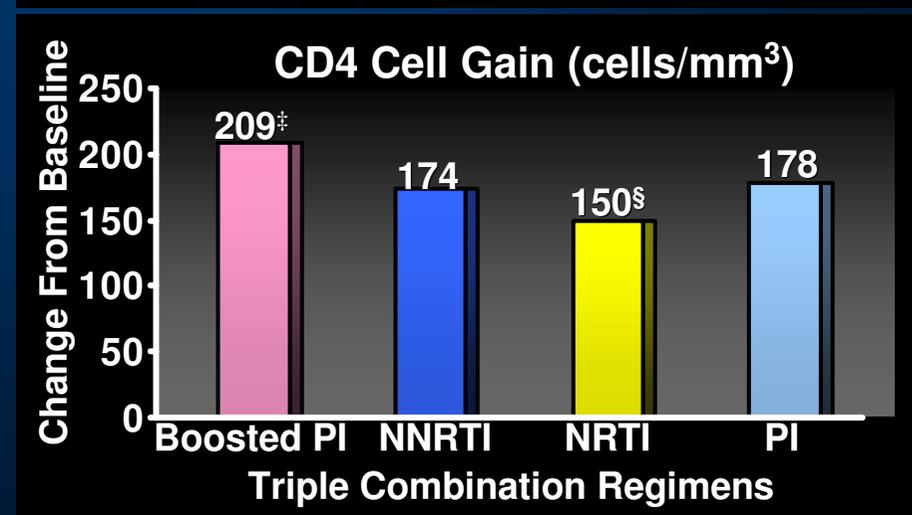
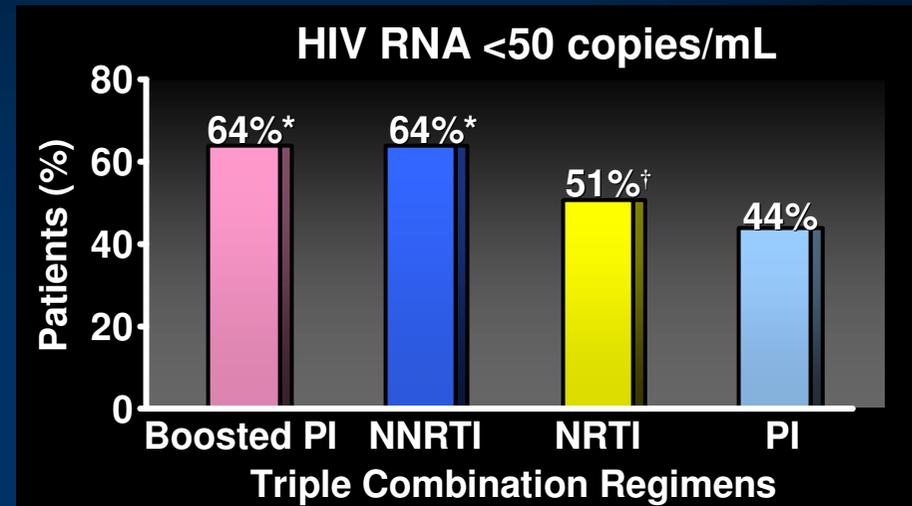
‡A farmacocinética do tenofovir não foi avaliada em pacientes com *clearance* de creatinina < 10 mL/min, sem hemodiálise.

Terceira Droga

» NN ou IP/r ???

Estudos Clínicos em Pacientes Virgens de Tratamento – Visão Sistemática de esquemas HAART

- 49 ensaios clínicos com esquemas de 3 drogas
 - 1994 a Março de 2004
 - 13.147 pacientes virgens de tratamento
- 48 semanas de avaliação
 - Esquemas com IP potencializado e ITRNN tiveram resposta virológica superior
 - Esquemas com IP potencializado resultaram em maior aumento de CD4
 - Esquemas com menor n° de comprimidos não associados com resposta virológica



* $P < 0.01$ vs NRTI and PI.

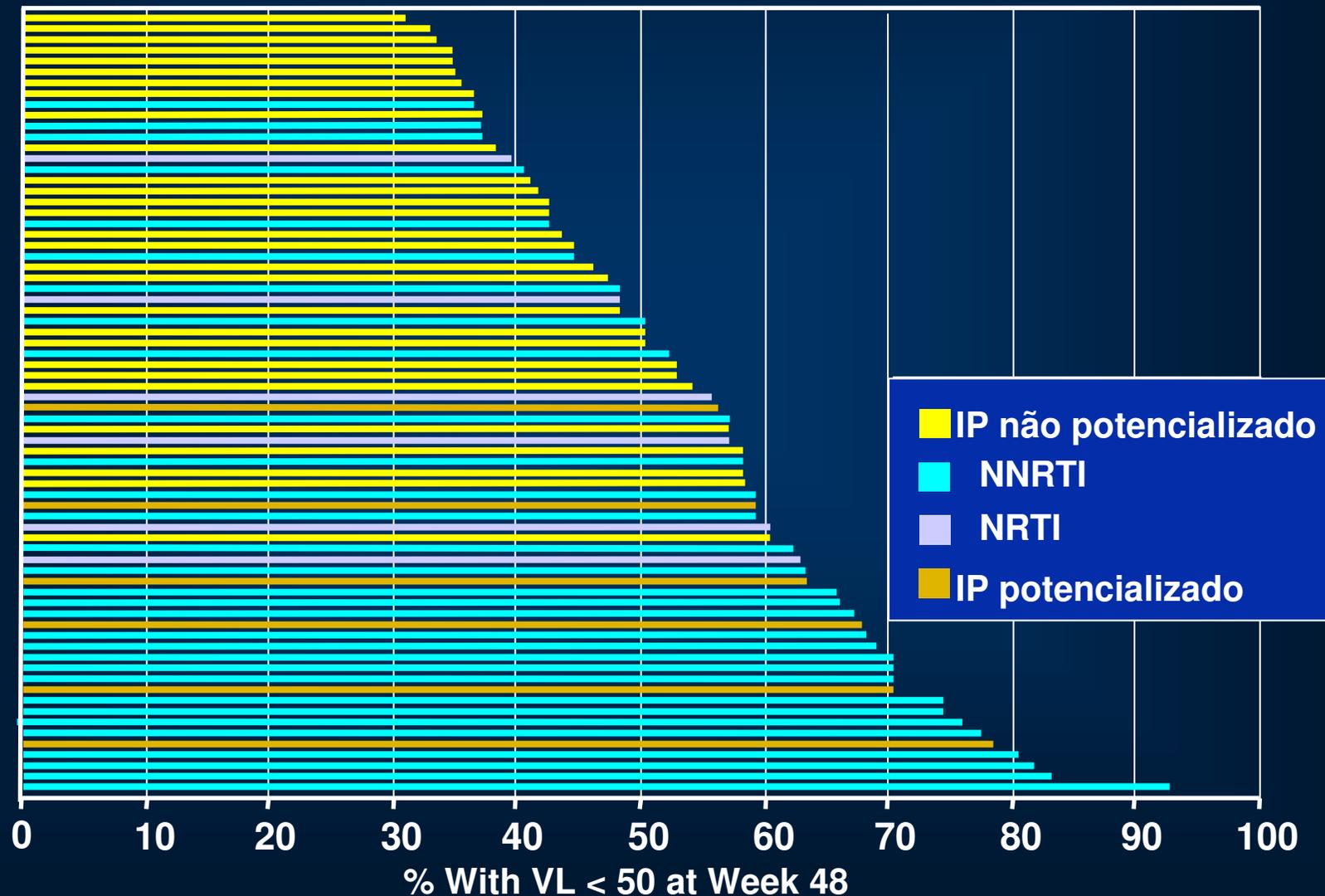
† $P < 0.05$ vs PI.

‡ $P < 0.003$ vs NNRTI, NRTI, PI.

§ $P < 0.05$ vs NNRTI and PI.

Bartlett JA, et al. 12th CROI. Boston, 2005. Abstract 586.

Estudos Clínicos em Pacientes Virgens de Tratamento – Visão Sistemática de esquemas HAART



Bartlett JA, et al. 12th CROI. Boston, 2005. Abstract 586.

ITRNN

- exceto em gestantes, efavirenz (EFZ) continua sendo preferencial à nevirapina (NVP) devido à elevada potência, comprovada eficácia em longo prazo e ao menor risco de efeitos adversos sérios.
- a nevirapina (NVP) está associada a risco elevado de hepatotoxicidade em mulheres com contagem de linfócitos CD4 ≥ 250 células/mm³ e em homens com CD4 ≥ 400 células/mm³ e seu uso nestas situações deve ser evitado.

Inibidores de Protease

- o atazanavir (ATV) e o lopinavir (LPV) potencializados com ritonavir (ATV/r e LPV/r) são **opções preferenciais**.
- a inclusão de ATV/r foi baseada na tendência mundial e em estudos que apontam para menor risco de falha e de mutações de resistência com esquemas iniciais que incluem IP/r quando comparados com aqueles que incluem IP sem potencialização, incluindo estudo comparativo com o próprio medicamento (ATV/r *versus* ATV).

Atazanavir e atazanavir/ritonavir seguros e eficazes em virgens de tratamento – CROI 2006

- 300 mg ATZ + 100 mg RIT x ATZ 400mg
- D4T ER + 3TC – 96 semanas
- Após 48 semanas (ITT):
 - *Boosted* 86% (< 400 cp/ml); 75% (<50 cp/ml)
 - *Unboosted* 85% (< 400 cp/ml); 70% (<50 cp/ml)
- Icterícia: 12% (*boosted*) x 7% (*unboosted*)
- Aumento de Colesterol: (15% vs 6%, $P < .001$)
- Tendência a falha > no braço *unboosted*, mas sem poder estatístico para não inferioridade

BMS 089: Aparecimento de resistência durante o tratamento

| | | ATV300/RTV N = 95 | ATV400 N = 105 |
|---|-------------------|----------------------|-------------------|
| | | Número de indivíduos | |
| Falha virológica (HIV RNA \geq 400 cópias/ml) | | 3 | 10 |
| Fenótipos e genótipos pareados | | 2 | 8 |
| Mutações primárias aos IP | I50L | 0 | 1 |
| | I50I/L +/- G73G/S | 0 | 2 |
| Resistência fenotípica aos IP | ATV FC > 2,2 | 0 | 1 ^a |
| | Outro IP* | 0 | 0 |
| Mutações primárias aos NRTI | M184M/V, M184V | 1 | 7 |
| Resistência fenotípica aos NRTI | 3TC FC \geq 3.5 | 1 | 7 |
| | Outros NRTI* | 0 | 0 |

^aATV FC = 26; o indivíduo apresentou a mutação I50L

*ARVs testados quanto ao fenótipo: AZT, 3TC, d4T, ABC, ddi, TDF, AMP, ATV, IDV, SQV, NFV, LPV, LPV/r, RTV

Opção de IP (2ª escolha)

- atazanavir (ATV) não-potencializado pelo RTV pelos resultados favoráveis em pacientes virgens de tratamento e, particularmente, o fato de alguns indivíduos não tolerarem RTV;
- nelfinavir (NFV) somente para gestantes pela potência inferior se $CV > 100.000$ cópias/ml;
- saquinavir/ritonavir (SQV/r) pelo diferente perfil de toxicidade, potência similar e ausência de restrições relacionadas à alimentação. Grande número de comprimidos diários pode resultar em baixa adesão.

(400 mg SQV + 400 mg RTV ainda permitidos)

Terapia de Resgate

- **Antes de indicar a troca do esquema, mesmo quando baseada no resultado da genotipagem, é fundamental rever a adesão, a tolerância aos medicamentos, as possíveis interações medicamentosas e outros fatores que possam ter interferido no sucesso terapêutico.**

Resgate

- **Não usar não-análogos em terapia de resgate sem associar, obrigatoriamente, o IP/r.**
- **O risco de falha ao ITRNN é muito alto caso já tenha sido usado previamente algum medicamento desta classe, mesmo que as mutações tenham desaparecido (reemergem ao serem reintroduzidos).**
- **O risco de falha nos casos de adesão inadequada tem relação direta com a baixa barreira genética e longa meia-vida da classe.**

Terapia de Resgate

- **IP sempre potencializado com RTV (não usar ATV não potencializado em resgate em nenhuma situação);**
- **LPV/r + SQV = única opção de associação de dois IP potencializados pelo ritonavir recomendada: associação mais estudada e com melhores resultados em estudos de farmacocinética e em ensaios clínicos;**
- **LPV/r + ATV 300mg => poucos dados (uma publicação com poucos casos).**
- **Estudos recentes mostram que TIPRANAVIR não pode ser associado a outro IP (lopinavir, saquinavir e amprenavir).**

Interactions Between Three PIs (vs. PI/r)

Regimen

LPV/RTV + APV

LPV/RTV + FPV

LPV/RTV + IDV

LPV/RTV + NFV

LPV/RTV + SQV

SQVhgc + RTV + APV

SQVhgc + RTV + ATV

SQVhgc + RTV + FPV

Summary of interactions

LPV ↓ **APV** ↓

LPV ↓ **FPV** ↓

LPV ↔ IDV ↔

LPV ↓ NFV ↔

LPV ↔ SQV ↔

SQV ↓ APV ↔

SQV ↑ ATV ↔

SQV ↓* FPV ↔

*If RTV 100 mg; ↔ if 200 mg

Courtesy of David Back, PhD.

Indicações da genotipagem do HIV (RENAGENO) para a avaliação de resistência aos anti-retrovirais

- 1) Pacientes em uso regular de TARV há pelo menos 6 meses e com carga viral (CV) detectável acima de 5.000 cópias/ml.
- 2) Gestantes em uso regular de TARV há pelo menos 3 meses e com CV acima de 5.000 cópias/ml.
- 3) Pacientes candidatos ao uso de Enfuvirtida (T-20) desde que haja possibilidade de sua composição com pelo menos uma droga ativa.

Não indicada a genotipagem:

- Não-adesão ao tratamento, lembrando que a presença de cargas virais superiores a 500.000 cópias/ml sugere presença de cepa selvagem relacionada à interrupção do uso ou má adesão ao tratamento;
- Carga Viral inferior 5.000 cópias/ml;
- Genotipagem anterior já mostrando ausência de drogas capazes de compor esquema eficaz com Enfuvirtida.

Quadro IV: Esquemas de tratamento anti-retroviral para pacientes em falha terapêutica (a melhor forma de orientar um novo tratamento, especialmente na primeira falha, é com o resultado da genotipagem)

- Primeiro resgate -

| Tratamento anterior | Tratamento recomendado ⁽¹⁾ sem genotipagem disponível (escolher ITRN ainda com possibilidade de eficácia) |
|---|--|
| 2 ITRN ou AZT+3TC+ ABC | 2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 1 IP (ATV/r ou LPV/r) |
| 2 ITRN+1 ITRNN | 2 ITRN+ 1 IP (ATV/r ou LPV/r ou APV/r ou SQV/r) ou 2 ITRN + 2 IP ⁽³⁾ (LPV/r + SQV) |
| 2 ITRN associados a indinavir ou indinavir/r ou nelfinavir ou ritonavir | 2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 1 IP (LPV/r ou APV/r ou SQV/r) ou 2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 2 IP ⁽³⁾ (LPV/r +SQV) |
| saquinavir ou saquinavir/r ou atazanavir ou atazanavir/r | 2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 1 IP (LPV/r ou APV/r) ou 2 ITRN+ 1 ITRNN ⁽²⁾ + 2 IP ⁽³⁾ (LPV/r +SQV) |
| amprenavir | 2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + IP (LPV/r) ou 2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 2 IP ⁽³⁾ (LPV/r +SQV) |
| Lopinavir/ritonavir | 2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + IP (APV/r ou SQV/r) ou 2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 2 IP ⁽³⁾ (LPV/r +SQV) |

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo

AZT = zidovudina; ddI = didanosina; d4T = estavudina; 3TC = lamivudina; ABC = abacavir; TDF = tenofovir

ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo

EFZ = efavirenz; NVP = nevirapina

IP = inibidor da protease ; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; IDV = indinavir;

ATV= atazanavir; NFV = nelfinavir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; APV = amprenavir; LPV = lopinavir

(1) Para doses, ver quadro VI.

(2) EFZ é o ITRNN preferencial, exceto em gestantes. Lembrar que ITRNN só pode ser incluído em esquemas de resgate na ausência de falha prévia com droga deste grupo.

(3) Em alguns casos em que há risco alto de resistência a todos ITRN, o uso de somente um IP no esquema de resgate, embora facilite a adesão, pode resultar em baixa potência, menor barreira ao desenvolvimento de resistência e menor durabilidade do esquema. Nesses casos, a associação de dois IP potencializados com ritonavir pode ser indicada.

Recomendações para uso de Enfuvirtida (ENF)

- teste de genotipagem do HIV nos últimos 12 meses
- pelo menos uma droga sem resistência detectada na genotipagem, para compor o esquema ARV
- histórico de terapia anti-retroviral, a opinião do médico assistente (adesão) e a opinião do MRG
- acompanhamento rigoroso.

Acompanhamento do uso de Enfuvirtida (ENF)

- 1) reavaliar após três e seis meses: CD4, Carga Viral e bioquímica sangüínea.
- 2) notificação a ANVISA (www.anvisa.gov.br) dos eventos adversos considerados sérios;
- 3) enviar os dados para as cordenações estaduais; o não encaminhamento desses dados acarretará no não fornecimento da medicação;
- 4) na manutenção do esquema, reavaliações a cada quatro meses;
- 5) reavaliar em cada consulta de rotina a adesão e a resposta ao esquema de resgate.

Considerações sobre interrupção de tratamento

- falha virológica sem opções de esquemas de resgate: manter o regime terapêutico, particularmente o 3TC;
- interrupção periódica para reverter o perfil de resistência (“drug holidays”) **não** é recomendada;
- períodos fixos pré-determinados com e sem terapia ou de introdução e retirada de terapia orientada pela contagem de linfócitos CD4 **não** devem ser recomendadas fora do contexto experimental;
- em assintomáticos que **nunca** apresentaram contagem de linfócitos CD4 inferior a $350/\text{mm}^3$, a suspensão de tratamento pode ser considerada se houver real contra-indicação para a manutenção do esquema.

Considerando-se estudos de farmacocinética que demonstram que NVP e EFZ podem permanecer circulantes por mais de 21 dias após sua suspensão, tem sido sugerida a retirada dos ITRNN antes do restante do esquema (no mínimo 1 semana, se possível 14 dias) ou que sejam trocados, antecipadamente à suspensão, por um IP.

Esta estratégia evitaria a “monoterapia” com ITRNN e minimizaria o risco de emergência de resistência.

Terapia Anti-retroviral e Tuberculose

- Estudos farmacocinéticos e clínicos com dados de resposta virológica, imunológica e clínica, sugerem que o efavirenz (EFZ) possa ser usado com segurança e sem ajuste de doses.
- Nas situações em que o efavirenz não pode ser utilizado (gestação, intolerância ou resistência) não existe uma alternativa terapêutica ideal para o tratamento concomitante das duas condições.

O uso concomitante de SQV potencializado com RTV deixou de ser recomendado em alguns documentos de referência internacionais (“Consensos” norte-americano e britânico de 2005) e é contra-indicada pela indústria multinacional produtora do SQV. Entretanto, devido à falta de opções, o sub-comitê brasileiro de tratamento de TB em co-infectados, optou por manter esta alternativa para pacientes sem outras opções de terapia anti-retroviral, para os quais o uso de IP seja considerado essencial e urgente.