

Um novo boletim

Com apoio da Unesco e da Coordenação Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde, nasce **tratamento HOJE**. O objetivo é discutir diagnósticos e tratamentos de HIV/aids, DST e hepatites virais, visando à otimização de recursos terapêuticos e financeiros. Por isso, além dos sócios da Sociedade Brasileira de Infectologia, médicos de postos e de programas de DST/aids das secretarias municipais e estaduais de Saúde são seu público-alvo.

EDITORIAL

por Paulo Roberto Teixeira

coordenador nacional do Programa Brasileiro de DST/Aids do Ministério da Saúde

PADRONIZANDO A QUALIDADE

A Coordenação Nacional de DST/Aids e a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) firmam importantíssima parceria: desde de dezembro, em duas capacitações de abrangência nacional, 240 médicos estão fazendo curso para diagnosticar e tratar HIV/aids e hepatites virais em usuários do SUS. São os cursos avançados sobre Manejo de HIV/Aids e Hepatites Virais.

Essa capacitação é vital para responder a esse momento da epidemia. De um lado, porque a doença dissemina-se para as áreas urbanas do interior, atinge cada vez mais as classes sociais desfavorecidas e cresce entre as mulheres, com conseqüente aumento da transmissão vertical do HIV. De outro, porque há grande carência de profissionais adequados. Apesar da reconhecida qualidade do Programa de DST/Aids do Brasil, temos consciência de que a assistência não é homogênea. Em municípios menores e mesmo em alguns grandes centros urbanos, muitas vezes se desconhece o uso correto dos anti-retrovirais e suas possíveis combinações. Isso sem falar da falta de orientação psicológica, cuidado indispensável para o paciente viver bem com a sua doença.

Clínicos, pediatras, ginecologistas, obstetras e outros médicos precisam, portanto, reformular conceitos ultrapassados de "grupos de risco" e incluir, sistematicamente, hepatites virais e aids entre as possibilidades nosológicas para a população em geral. Também têm que aprender a diagnosticá-las clínica e laboratorialmente, além de se atualizar em terapêutica, adesão, aconselhamento e prevenção. Afinal, está provado que quanto maior a competência do médico no manejo da infecção pelo HIV, melhor o prognóstico dos seus pacientes.

Conseqüentemente, a clientela para os cursos avançados sobre Manejo de HIV/Aids e Hepatites Virais já está definida: clínicos gerais e infectologistas que atendem os portadores dessas doenças em centros de saúde, serviços ambulatoriais especializados, hospitais-dia, hospitais credenciados, hospitais militares e no sistema prisional. O curso integra o Programa Share, da International Aids Society (IAS), que no Brasil é gerenciado pela SBI. Tanto que será ministrado por consultores ligados a essas duas instituições e à Coordenação Nacional de DST/Aids. No futuro, outros cursos poderão ocorrer em Estados com regionais da SBI e em comum acordo com as coordenações estaduais de DST/Aids.

Destaques de Barcelona

Na XIV Conferência Internacional de Aids, realizada em Barcelona, Espanha, diversos trabalhos revelaram avanços na compreensão da doença e do tratamento. Veja o resumo dos mais importantes.

OS MELHORES DE BARCELONA

Os informes de intervenção e política foram o grande destaque da XIV Conferência Internacional de Aids. Porém, diversos trabalhos revelaram avanços na compreensão da doença e do tratamento. O *site* Medscape (www.medscape.com/viewprogram/1980) destacou em 21 artigos os temas mais relevantes das sessões oficiais. O infectologista Marco Antônio de Ávila Vitória, assessor técnico da Unidade de Diagnóstico, Assistência e Tratamento da Coordenação Nacional de DST e Aids/Ministério da Saúde, resumiu para o **tratamento HOJE** os temas que considerou mais importantes para a realidade brasileira. Os *abstracts* dos artigos (entre parênteses em cada comentário) podem ser lidos neste endereço eletrônico: www.aids2002.com/home.asp; clique *The Program*.

1 Testes de função hepática e sobrevida em indivíduos com HIV/aids

A quantificação da carga viral não é mesmo o melhor marcador do risco de progressão clínica da doença pelo HIV e de morte. A constatação reavivou o interesse por outros marcadores, entre os quais os testes de função hepática, como as dosagens das transaminases glutâmico-pirúvica (TGP) e glutâmico-oxalacética (TGO).

Em Barcelona, A. C. Justice e colaboradores (MoOrB1058) apresentaram estudo no qual examinaram duas grandes coortes americanas, a CHORUS e a VACS-3. A primeira compreendia principalmente homens brancos que

faziam sexo com homens (87%), enquanto a VACS-3 era integrada por homens (99%), negros (55%), infectados por uso de drogas injetáveis ou exposição heterossexual (53%). Na época da análise, 400 participantes do CHORUS e 71 da VACS-3 haviam morrido. Análises mostraram:

- Carga viral e TGO foram preditores significantes de sobrevida em ambas as coortes, quando as análises eram corrigidas quanto à contagem de CD4.
- Entretanto, quando esse ajuste se fez, TGP e TGO mostraram-se preditores de sobrevida, e níveis elevados associaram-se

a risco duas a seis vezes maior de morte.

- Níveis baixos de hemoglobina (< 11 mg/dL) correlacionaram-se com aumento da mortalidade em seis vezes.

Os autores concluíram que elevação moderada da TGO ou anemia de intensidade moderada a grave requerem atenção clínica, pois são indicadores prognósticos da taxa de sobrevida após ajuste a idade, sexo, carga viral, uso de álcool, contagem de CD4 e co-infecção do HIV com vírus das hepatites B ou C. Agora, é preciso verificar se esses achados têm relevância na prática clínica.

2 IP versus efavirenz versus ITRN: qual a primeira escolha?

O ensaio clínico CLASS está avaliando exatamente essa questão. Em Barcelona, o seu coordenador, John A. Bartlett, da Duke University, EUA, apresentou os resultados das 48 semanas iniciais desse estudo planejado para 96 semanas (TuOrB1189). Todos os 297 pacientes recrutados (70% negros ou hispânicos) eram virgens de tratamento, apresentavam carga viral basal relativamente alta (em 44% > 100.000 cópias/mL) e contagem média de CD4 basal de aproximadamente 300 células/mm³ (35% dos indivíduos tinham < 200 células/mm³). Eles foram randomicamente distribuídos para receber um dos seguintes esquemas: **1.** Abacavir + lamivudina + estavudina (3 inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos –

ITRN); **2.** Abacavir + lamivudina + amprenavir com reforço de ritonavir (braço com inibidor da protease – IP); ou **3.** Abacavir + lamivudina + efavirenz (braço com inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo – ITRNN). No protocolo, foram planejados esquemas de segunda linha em caso de toxicidade ou falha terapêutica. Eis alguns resultados na 48ª semana de tratamento:

- No braço com ITRNN, cinco pacientes haviam passado para o esquema de segunda linha devido a efeitos colaterais e um por falha terapêutica. No grupo com IP, houve cinco mudanças decorrentes de efeitos colaterais e cinco por falha terapêutica. Já no braço com 3 ITRN ocorreram quatro trocas por efeitos colaterais e oito por falha terapêutica.

- Não houve diferenças significativas em relação às reações adversas.
- Aumentos na contagem de CD4 foram de 173 a 196 células/mm³, sem diferenças significantes entre os grupos.
- Entre os pacientes com carga viral > 100.000 cópias/mL, viremia indetectável (limite de detecção de 50 cópias/mL) foi alcançada em 77% no braço ITRNN, em 53% no grupo com IP e em 55% no braço com 3 ITRN, com significância estatística.

Ou seja, os três esquemas foram eficazes, com leve vantagem para o braço com efavirenz. Eventualmente, os resultados de 96 semanas do CLASS fornecerão dados mais substanciais para ajudar nessa abordagem.

3 CD4 baixo prognostica falha terapêutica em pacientes começando TARV

J. T. Brooks e colegas, do Centers for Disease Control and Prevention, o CDC dos EUA, demonstraram em Barcelona, em um estudo retrospectivo, que a contagem de CD4 basal é a principal determinante do sucesso da terapia anti-retroviral (TARV-potente ou, em inglês, HAART) em pacientes virgens de tratamento (TuOrB1141).

Para isso, o grupo reuniu dados de mais de 100 clínicas dos EUA e analisou, entre outras variáveis, o efeito da contagem de CD4 basal no tempo para falha terapêutica. Havia informações suficientes de 583 pacientes que começaram o tratamento após 1996. Desses, 525

tiveram resposta virológica inicial e foram acompanhados em análises subseqüentes. Alguns resultados:

- A contagem de CD4 foi significativamente associada com tempo de falha; o mesmo não aconteceu com história de aids, esquemas anti-retrovirais, estado clínico e carga viral basal.
- A falha terapêutica ocorreu em 18%, 16%, 7% e 5% daqueles com, respectivamente, 0–49, 50–199, 200–349 e mais de 350 células/mm³. Os pacientes no estrato mais baixo de contagem de CD4 falharam 10,4 vezes mais rápido do que aqueles no estrato superior. Não houve

diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com CD4 mais elevados. Esse resultado corrobora a decisão do Grupo de Consenso de Terapia de Adultos e Adolescentes, do Ministério da Saúde brasileiro, de retardar o início da TARV em indivíduos com CD4 relativamente elevado.

- A possibilidade de falha terapêutica aos seis meses foi de 3,5% para o grupo com mais de 350 células/mm³ e de 14% nos grupos combinados com menos de 200 células/mm³.

O tempo de seguimento (12 meses) desse estudo é relativamente pequeno, porém espelha outras pesquisas.

4 Fatores de risco de progressão em pacientes virgens iniciando TARV

G. Chene e colegas (TuOrB1140) reuniram dados de dez coortes européias e três norte-americanas (a famosa e imensa ART *Cohort Collaboration*) e analisaram as informações de 12.574 pacientes em terapia anti-retroviral com pelo menos três drogas. Eles tinham idade mediana de 38 anos no início do tratamento, a maioria homens, contato homossexual como fator de risco mais freqüente, e 21% estavam no estágio 3 da doença, segundo a classificação do CDC, dos EUA. A contagem mediana basal de CD4 era 250 células/mm³, com carga viral também mediana de 80.000 cópias/mL. Os pesquisadores usaram, então, estes cinco fatores para estimar o risco de progressão em um, dois e três anos: contagem de CD4, carga viral, idade, grupo de transmissão e estágio da doença.

Alguns achados:

- Início do tratamento com CD4 < 200 células/mm³ associou-se a alto risco de progressão da doença.
- Isoladamente, a carga viral basal foi fator prognóstico significativo apenas se > 100.000 cópias/mL, mas assumiu maior importância após seis meses de tratamento.
- Idade > 50 anos, uso de drogas injetáveis de estágio avançado da doença associaram-se também a aumento de risco.
- A taxa de progressão para aids ou de morte foi similar em indivíduos com estágios iniciais da doença, sem história de drogas injetáveis, mais de 50 anos, carga viral < 100.000 cópias/mL: 3,3% entre aqueles com CD4 > 350 células/mm³ e 4,5% no grupo com 200 a 349 células CD4/mm³, sem diferença estatística. Esse resultado também

apóia as normas para TARV do consenso brasileiro para adultos e adolescentes.

- Após três anos, o risco de progressão foi de 50% entre os usuários de drogas injetáveis com mais de 50 anos, que iniciaram terapia anti-retroviral com CD4 < 50 células/mm³ e carga viral > 100.000 cópias/mL.

Esse estudo, portanto, é relevante para tomadas de posição em relação ao início do tratamento em pacientes virgens. Reenfatiza a importância da contagem basal de CD4, mas sublinha também que a análise isolada da contagem de CD4 sozinha é menos útil para tomada de decisões em pacientes com contagens entre 200 e 350 células/mm³. O prognóstico desses casos parece variar consideravelmente dependendo do estágio da doença e de outros fatores de risco.

5 É seguro interromper a terapia em pacientes “tratados prematuramente”

Em 1996, a recomendação da International Aids Society-EUA (associação norte-americana desvinculada da International AIDS Society) era tratar todo HIV-positivo com contagem CD4 < 500 células/mm³. Anos mais tarde o patamar caiu para < 350 células/mm³. Porém, nada foi dito sobre o que fazer com pacientes que haviam começado terapia anti-retroviral com base nas diretrizes originais mas não se qualificavam para as novas. A. J. Krolewiecki e colegas, da Fundacion

Huesped, de Buenos Aires, Argentina, investigaram a questão em estudo prospectivo (ThOrB1440). Identificaram 36 soropositivos em terapia anti-retroviral por pelo menos seis meses, cujas características pré-tratamento não preenchiam as recomendações vigentes. Ou seja, tinham contagem de CD4 > 350 células/mm³ e carga viral máxima < 60.000 cópias/mL. Depois, randomizaram uma parte para continuar o tratamento, e outra, para interromper seu uso. Os dois grupos tinham

parâmetros basais semelhantes: 36 meses de tratamento entre aqueles que interromperam a terapia, e 30 meses entre os que prosseguiram; 24.000 e 36.000 cópias/mL, respectivamente, de carga viral mediana pré-tratamento; e contagem de nadir de CD4 acima de 400 células/mm³.

Os autores concluíram que provavelmente é seguro interromper a terapia em pacientes cujas características na fase pré-tratamento não preencheriam os requisitos atuais. À época da análise, constataram:

- Houve diferença significativa na contagem de CD4, embora isso fosse parcialmente devido ao seu contínuo aumento entre os que continuaram em terapia. No grupo que descontinuou o tratamento, a diminuição média na contagem de CD4 foi de 14 células/mm³.

- Nenhum paciente desenvolveu sintomas relacionados ao HIV ou às condições definidas como aids.

- Nenhum paciente aumentou a carga viral mais de 1 log (ou 10 vezes) acima do seu nível em duas ocasiões consecutivas, ou > 100.000 cópias em

uma única medida.

- Entre os que interromperam a terapia, os lipídios séricos não diminuíram, embora aumentos significativos da hemoglobina e redução dos níveis de lactato tivessem ocorrido.

6 Postergar início da TARV pode diminuir a função imune mesmo com normalização de CD4

Em Barcelona, debateu-se muito sobre quando começar o tratamento anti-retroviral e as conseqüências de se retardar a terapia para evitar os efeitos colaterais associados ao uso prolongado de anti-retrovirais. Entre os estudos apresentados, o de C. Lange e colegas, da Case Western Reserve University, em Cleveland, EUA, que averiguou se o adiamento compromete a recuperação da função imunológica em soropositivos que atingiram níveis normais de CD4 (LbOr09).

Os investigadores avaliaram 29 HIV-positivos, que alcançaram contagem de CD4 acima de 450 células/mm³ e carga

viral inferior a 400 cópias/mL após um mínimo de nove meses após o início de terapia, assim como nove indivíduos controles soronegativos para HIV. Todos foram imunizados no início do estudo (com reforço após quatro semanas) contra tétano, difteria, tifo e com KLH (antígeno obtido de um crustáceo do gênero Fissurella, usado como imunógeno em algumas vacinas). Calculou-se, então, um escore de resposta imunológica, usando níveis de anticorpos obtidos após a imunização. Avaliou-se também a resposta proliferativa linfocitária e a imunidade retardada.

A análise dos resultados demonstrou que, com exceção do tétano, houve diferenças nas respostas aos imunógenos. Mesmo em soropositivos que normalizaram CD4 com o tratamento, a contagem dessas células no patamar inferior é que predisse a resposta imunológica à vacinação. Assim, postergar a terapia anti-retroviral até que CD4 caia a níveis muito baixos pode afetar negativamente a capacidade de tais indivíduos atingirem resultados normais quando imunizados. São indispensáveis, portanto, mais estudos sobre a capacidade de reconstituição da função imune.

7 Zidovudina/lamivudina/efavirenz: o melhor esquema TARV

Análises preliminares do estudo ACTG 384 foram apresentadas em Barcelona (LBO20A e LBO20B). Desenhado há vários anos, tinha como objetivo responder a estas questões relevantes à época: **1.** É melhor usar zidovudina/lamivudina ou estavudina/didanosina como espinha dorsal dos ITRN nos esquemas de primeira escolha? **2.** É melhor começar com IP ou com ITRNN? **3.** É melhor começar com quatro drogas ou usar combinações de três drogas, com mudança para novo esquema de três drogas, após uma primeira falha terapêutica?

Um total de 980 pacientes virgens de tratamento foi incluído no estudo. No início, apresentavam carga viral mediana de 87.000 cópias/mL e contagem de CD4 (também mediana) de 278 células/mm³. Randomicamente distribuídos em seis grupos (quatro para receber esquema triplo seqüencial, e dois para esquema de quatro drogas), tiveram seguimento médio de 28 meses.

Esquemas empregados	
Inicial	Após primeira falha
d4T + ddI + EFV	d4T + ddI + NFV
d4T + ddI + NFV	d4T + ddI + EFV
ZDV + 3TC + EFV	ZDV + 3TC + NFV
ZDV + 3TC + NFV	ZDV + 3TC + EFV
d4T + ddI + EFV + NFV	Não se aplica
ZDV + 3TC + EFV + NFV	Não se aplica

Principais resultados:

- A associação zidovudina/lamivudina como espinha dorsal de ITRN foi mais eficaz do que a da combinação estavudina/lamivudina, mas apenas se junto com efavirenz e não com nelfinavir.

- Da mesma forma, o uso de efavirenz foi superior ao de nelfinavir mas apenas quando combinado com zidovudina/lamivudina e não com estavudina/didanosina.

- Toxicidade foi maior entre os pacientes que receberam estavudina/didanosina do que entre os que usaram zidovudina/lamivudina.

- Esquema inicial com quatro drogas foi superior ao com três quando se analisaram os resultados de todos os esquemas triplos. Porém, o esquema quádruplo não foi superior ao melhor triplo (zidovudina + 3TC + efavirenz) em termos de resposta clínica.

- O esquema zidovudina/lamivudina/efavirenz foi o melhor dos seis esquemas estudados para terapia de primeira escolha.

Esses dados, ainda que preliminares, são consistentes com vários outros estudos. Porém, antes de transpô-los para a clínica, é preciso ter-se em mente que o ACTG 384 foi desenhado para testar estratégias predeterminadas de tratamento, e pode ser que não tenham sido muito favoráveis aos participantes selecionados para o estudo. Tanto que houve 263 interrupções prematuras do tratamento, incluindo 46 de aproximadamente 160 pacientes do braço zidovudina/lamivudina/efavirenz.

Também é importante observar que falha ou interrupção de esquema contendo efavirenz, como ocorreu a 254 pacientes neste estudo, pode ser acompanhada de permanente e precoce seleção da mutação K103N, que elimina por inteiro, portanto, a classe dos ITRNN para uso em esquemas futuros. Como sempre, decisões clínicas e seleção de pacientes são aspectos-chave.