



**EDIÇÃO
ESPECIAL**

**Novas recomendações para TARV em adultos
e adolescentes infectados pelo HIV**

Mudanças principais

A orientação para TARV inicial era 2 ITRN + 1 IP ou 1 ITRNN, indiferentemente. Agora, não. Esse é um dos ajustes mais importantes do Consenso 2002/2003.

PÁG. 2

Evolução das recomendações

Do primeiro consenso para adultos do Ministério da Saúde, em 1996, ao atual, as recomendações principais para indicar a TARV.

PÁG. 3

Guia básico para a clínica

Quando iniciar a terapia anti-retroviral potente? Com que drogas começar? Como reconhecer que o esquema falhou? O que fazer em caso de falha terapêutica?

A convite de **tratamento HOJE**, as médicas Marcia Rachid e Marília de Oliveira Santini respondem a essas e outras questões cruciais no guia com recomendações-chave do novo consenso.

PÁG. 4

EDITORIAL

Consenso 2002/2003: equilíbrio no fio da navalha

Em 1996, a Coordenação Nacional de DST e Aids, do Ministério da Saúde, assessorada por mais de 70 especialistas, produziu o primeiro consenso terapêutico para adultos e adolescentes. A terapia anti-retroviral potente era ainda uma perspectiva. Em dezembro de 2002, saiu o sexto consenso válido para 2002/2003, e a TARV é uma realidade. Indivíduos infectados pelo HIV estão vivendo mais e melhor. Porém, cada vez mais ela exibe o seu outro lado: efeitos colaterais potencialmente graves de longo prazo. Na lista de complicações, neuropatia, hepatotoxicidade, dislipidemia, pancreatite, diabetes, osteoporose e acidose láctica, além da inarredável, intratável e não totalmente desvendada lipodistrofia.

Há quem defenda que a lipoatrofia de rosto, braços e pernas, especificamente, seria determinada pelos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e a lipo-hipertrofia de pescoço e abdômen, pelos inibidores da protease (IP). Mas indícios maiores apontam para os ITRN, em especial a estavudina ou d4T, talvez contribuindo os IP. Só que não há esquema terapêutico inicial sem os ITRN, e os IP eventualmente associam-se ao diabetes e à elevação dos níveis de colesterol e triglicérides no sangue, que potencialmente aumentam o risco cardiovascular. Sem dúvida, uma situação difícil. De um lado, quanto mais tardia a exposição a essas drogas, menores os efeitos colaterais. Por outro, quanto mais avançada a doença estiver ao se iniciar o tratamento, pior o prognóstico. Logo, ao menos por ora, a única saída é retardar ao máximo o início da TARV para reduzir os efeitos colaterais mas sem chegar ao ponto de o soropositivo adoecer.

Um autêntico equilíbrio no fio da navalha para garantir o sucesso terapêutico da TARV. Desafio, aliás, do Consenso 2002/2003 para adultos. Elaborado por um comitê assessor de 25 especialistas, tem dois objetivos principais. Um, orientar o Ministério da Saúde na compra e distribuição de medicamentos. Das 15 drogas anti-retrovirais comercializadas, apenas três não integram as novas recomendações: zalcitabina (ddC) e delavirdina (DLV), devido toxicidade, baixa tolerância e discutível eficácia; e tenofovir (TDF), em processo de registro no país. O outro objetivo é auxiliar médicos no manejo de HIV-positivos, segundo as mais recentes evidências científicas. Finalidade também deste número especial do **tratamento HOJE**, encarte técnico do **sbi**, o boletim de informação e atualização da Sociedade Brasileira de Infectologia.

MUDANÇAS MAIS IMPORTANTES

Em função do grau de deficiência imunológica do paciente, o Consenso 2002/2003 da TARV para adultos e adolescentes estabelece diferenças de indicação entre os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN) e os inibidores da protease (IP) em termos de primeira e de segunda escolhas. A medida, baseada no potencial de adesão e na toxicidade, visa facilitar as decisões terapêuticas, em particular dos não-especialistas em HIV/aids. Do ponto de vista terapêutico, as mudanças principais (a lista abaixo não obedece à ordem de importância) são as seguintes:

1. No Consenso 2001, a orientação para a TARV inicial era prescrever 2 ITRN + 1 IP ou 1 ITRNN, indiferentemente. Agora, não. Em pacientes assintomáticos com contagem de linfócitos CD4 entre 200 e 350, não se recomenda IP. Usa-se primeiramente um dos ITRNN, ou seja, efavirenz (EFV) ou nevirapina (NVP). Além do menor número de comprimidos diários,

produzem menos alterações no metabolismo de lípidos, com redução potencial do risco cardiovascular, especialmente quanto à nevirapina (van Leth et al, *abstract 752, 10th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, realizada em Boston, EUA, em fevereiro último). Outra vantagem: embora existam poucos estudos comparativos, os ITRNN são em geral melhor tolerados em termos de parafeitos gastrointestinais.

2. Um segundo esquema para TARV inicial em pacientes assintomáticos com CD4 entre 200 e 350 pode ser adotado em situações especiais (ver em *Guia básico para a clínica*, a tabela *Terapia inicial*). Associa três inibidores análogos de nucleosídeos: AZT ou d4T + 3TC + abacavir (ABC). É menos eficaz que o esquema com 2 ITRN + 1 ITRNN. Porém, é uma opção para TARV inicial em pacientes usando concomitantemente rifampicina ou com hepatopatia grave. Sua

grande vantagem é a veiculação de três drogas (AZT/3TC/ABC) em um único comprimido. O Ministério da Saúde, entretanto, não adquiriu ainda essa combinação.

3. Já em pacientes com CD4 abaixo de 200, sintomáticos ou assintomáticos, são possíveis as opções de início da TARV com IP ou com ITRNN, desde que, é claro, sejam combinados com 2 ITRN.

4. Em pacientes sintomáticos e/ou com CD4 abaixo de 200, o EFV é preferível à NVP, quando houver indicação de terapia inicial com ITRNN. Pesquisas mostram ser menor a possibilidade de resposta mais duradoura com a nevirapina. Porém, trabalho apresentado na recente *10th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* (van Leth et al, *abstract 176*) indicou não haver diferença entre os dois inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos quanto à eficácia, embora EFV tenha apresentado menor toxicidade.

Siglas usadas

GERAIS		Drogas anti-retrovirais					
TARV Terapia anti-retroviral potente		ITRN		IP		ITRNN	
GRUPOS FARMACOLÓGICOS		ABC	Abacavir	APV	Amprenavir	DLV	Delavirdina
ITRN	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos	AZT	Zidovudina	IDV	Indinavir	EFV	Efavirenz
IP	Inibidores da protease	ddI	Didanosina	LPV	Lopinavir	NVP	Nevirapina
ITRNN	Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos	d4T	Estavudina	NFV	Nelfinavir		
		ddC	Zalcitabina	RTV	Ritonavir		
		3TC	Lamivudina	r	Ritonavir em baixas doses, como adjuvante farmacológico		
				SQV	Saquinavir		

5. Zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) ou estavudina (d4T) + 3TC são as espinhas dorsais preferenciais dos ITRN. Didanosina (ddI) fica reservada principalmente para situações de resgate terapêutico. Além de pior tolerância, aparentemente o HIV demora mais tempo para desenvolver resistência à droga. Os esquemas de segunda escolha são: ddI + 3TC ou ddI + d4T ou ddI + AZT.

6. O uso dos IP restringiu-se. É recomendado para TARV inicial em apenas três situações: pacientes sintomáticos; assintomáticos com imunodeficiência grave (CD4 abaixo de 200); e em situações de resgate terapêutico, onde é uma das opções.

7. Afora o nelfinavir (NFV), praticamente

não se recomenda mais IP como droga isolada. Exceções: quimioprofilaxia para exposição ocupacional ou sexual ao HIV; e tratamento de soropositivos com insuficiência hepática. Nesses casos, indinavir (IDV) pode ser usado como único IP do esquema.

8. Por ser bastante tóxico, ritonavir (RTV) não é mais usado como IP. Em pequenas doses, é indicado preferencialmente como *booster*, ou seja, "escada" para outras drogas, aumentando-lhes os níveis no sangue.

9. Passou a haver também drogas preferenciais entre os IP. Lopinavir/ritonavir (LPV/r) e nelfinavir (NFV) são as de primeira escolha. Portanto, em esquemas que incluem IP, deve-se começar com uma das duas. Saquinavir (SQV) ou indinavir

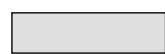
(IDV) acompanhados de baixas doses de ritonavir são as de segunda escolha. Ambas têm melhor perfil de adesão que a maioria dos esquemas com IP isolado (exceto NFV).

10. Amprenavir (APV) é somente indicado agora a pacientes que tiveram falha terapêutica usando outros IP. Exceto em pacientes com insuficiência hepática, deve ser sempre associado a ritonavir em baixas doses. Essa combinação, portanto, é reservada para terapia de resgate.

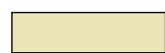
11. Alguns esquemas de posologia foram substituídos. O esquema 1.000 mg de SQV + 100 mg de ritonavir como adjuvante é preferível à dosagem de 400 mg de SQV + 400 mg de r, anteriormente recomendada.

Evolução das recomendações do Ministério da Saúde para TARV no Brasil

Situação clínica	Contagem de CD4 (mm ³)	Consenso 1996	Consenso 1997/1998	Consenso 1999	Consenso 2000	Consenso 2001	Consenso 2002/2003
Assintomático	Não disponível						
	≥ 500		2	3			
	≥ 350 < 500		2	3	9	4	
	≥ 200 < 350			7	5	5	6
	≥ 100 < 200		8	7	7	7	7
	< 100		8	7	7	7	7
Sintomático	Não disponível			7	7	7	7
	≥ 350			7	7	7	7
	≥ 200 < 350			7	7	7	7
	< 200	1	8	7	7	7	7



Não tratar



Considerar tratamento



Iniciar terapia dupla



Iniciar terapia tripla



Iniciar terapia

1 Terapia tripla com IP em situações especiais/piora clínico-imunológica.

2 Terapia dupla (2 ITRN).

3 Terapia dupla (2 ITRN) ou tripla com ITRNN.

4 Terapia dupla (2 ITRN) ou tripla com IP, ITRNN ou ABC.

5 Terapia tripla com IP, ITRNN ou ABC.

6 Terapia tripla com ITRNN ou ABC.

7 Terapia tripla com ITRNN ou IP.

8 Terapia tripla com IP.

9 Terapia tripla com ITRNN.

Nas recomendações do Ministério da Saúde até 2000, a contagem de células CD4 e a carga viral eram igualmente importantes na análise de indicação e tipo de esquema para início de tratamento. Nas recomendações posteriores, a contagem de células CD4 tornou-se o parâmetro principal; a carga viral passou a ter papel secundário e limitado a algumas situações específicas.

GUIA BÁSICO PARA A CLÍNICA

A convite de **tratamento HOJE**, as médicas Marcia Rachid e Marília de Oliveira Santini prepararam este guia com recomendações-chave do Consenso 2002/2003. Marcia integra a assessoria de DST/Aids da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro e o comitê para TARV em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, da Coordenação Nacional de DST e Aids, do Ministério da Saúde. Marília é médica assistente da Casa da Aids, da Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da USP e da Fundação Zerbini.

CD4 abaixo de 200, começar TARV, sempre; acima de 350, não

O momento exato para iniciar a terapia anti-retroviral potente não se sabe ainda. Até porque varia de paciente para paciente. Mas três situações estão bem definidas:

- **HIV-positivo sintomático, tratar** — Independentemente da contagem de células CD4 e da carga viral, todo paciente com manifestações clínicas associadas ao HIV deve começar a TARV.

- **CD4 abaixo de 200, também tratar** — O tratamento é obrigatório, mesmo que o paciente seja assintomático. Contagem de linfócitos CD4 inferior a 200/mm³ indica imunodeficiência acentuada e associa-se a aumento relevante de ocorrência de infecções oportunistas e possibilidade de resposta terapêutica menos duradoura.

- **CD4 acima de 350, não tratar** — Exceto, claro, se o paciente for sintomático. Primeiro, não há comprovação de benefício da TARV em pacientes com contagem de linfócitos CD4 acima de 350/mm³. Segundo, mesmo que haja algum ganho, não compensa a toxicidade e as dificuldades para adesão

aos esquemas atuais. Terceiro, está comprovado que é possível a reconstituição imunológica adequada da maioria dos pacientes que iniciam a TARV com CD4 entre 200 e 350/mm³.

Muitos especialistas, por sinal, preferem não indicar a TARV para HIV-positivos assintomáticos com CD4 entre 200 e 350, devido ao baixo risco de desenvolverem infecções oportunistas a curto prazo. Essa conduta exige monitorização clínico-laboratorial mais freqüente, para reavaliação da necessidade da terapia anti-retroviral. A cada dois ou três meses, são indispensáveis avaliação clínica, contagem de CD4 e quantificação da carga viral. Início da TARV deve ser considerado na presença de uma das seguintes situações:

1. Se o paciente quiser realmente fazer o tratamento. Antes de iniciar, é fundamental levar em conta a motivação e a capacidade de adesão de cada um.
2. A carga viral plasmática estiver muito

Quando iniciar a TARV

Condição clínica e/ou laboratorial	Recomendação geral	Observações
Assintomático sem disponibilidade de acesso à contagem de CD4	Não tratar.	Excepcionalmente, deve-se considerar a possibilidade de introduzir a TARV e as profilaxias primárias no paciente com menos de 1.000 linfócitos totais/mm ³ , especialmente se a hemoglobina for inferior a 13 g/dl. Esses valores sugerem grande probabilidade de o CD4 estar abaixo de 200/mm ³ .
CD4 > 350	Não tratar.	Monitorar a cada 4-6 meses.
Assintomático com CD4 entre 200 e 350	Considerar o tratamento.	Monitorar a cada 2-3 meses. Início imediato da TARV deve ser considerado se: 1. O paciente estiver bastante motivado para o tratamento; 2. A carga viral ultrapassar as 100.000 cópias/ml; 3. A contagem de CD4 cair rapidamente; 4. O paciente apresentar alguma manifestação clínica.
Assintomático com CD4 < 200	Tratar e iniciar quimioprofilaxia para infecções oportunistas.	Aqui, a quimioprofilaxia é para toxoplasmose e pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> .
Sintomático	Tratar e iniciar quimioprofilaxia para infecções oportunistas.	Considera-se sintomático tanto o paciente que apresenta doenças definidoras de aids quanto o que tem imunodeficiência moderada. O início do tratamento depende da contagem de CD4. A quimioprofilaxia é para toxoplasmose e pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> .

alta, particularmente acima de 100.000 cópias/ml.

3. A contagem de linfócitos CD4 cair muito rapidamente. Por exemplo, mais de 100 linfócitos por ano. Esse parâmetro, entretanto, não está estabelecido. Aqui, um parêntese: na prática, às vezes é impossível a realização dos exames laboratoriais ou a obtenção dos resultados no tempo desejado. Nessas circunstâncias, por cautela, pode-se começar a TARV com contagens de CD4 mais elevadas: por exemplo, em torno de 250. Quanto mais próximo o CD4 estiver de 200/mm³ mais forte a indicação para início da TARV. Afinal, é indesejável que caia a menos de 200.

4. O paciente apresentar alguma manifestação clínica não definidora de aids mas indicativa de que está em risco de ficar doente.

Iniciar com três ou mais drogas; menos, só em quimioprofilaxia

Esquemas com três ou mais anti-retrovirais são hoje recomendados a todos HIV-positivos começando a TARV. O tratamento inicial com apenas uma droga (monoterapia) ou com duas (terapia dupla) é considerado inadequado. Portanto, não deve ser usado, a não ser em raríssimas

situações. O AZT isolado é uma delas. Esse esquema monoterápico é aceito apenas em algumas situações na quimioprofilaxia da transmissão vertical. Mais precisamente: apenas as mulheres com carga viral abaixo de 1.000 cópias e CD4 acima de 350. A terapia dupla também só tem uma indicação: quimioprofilaxia após acidente ocupacional, mesmo assim em casos especiais de baixo risco. Portanto, está descartada para início de tratamento ou para os casos de co-infecção HIV/*Mycobacterium tuberculosis*.

O que fazer então com pacientes que estão estáveis com a terapia dupla? Esses pacientes poderão manter o mesmo esquema terapêutico, desde que CD4, carga viral e avaliação clínica demonstrem estabilidade. Porém, deverão ser alertados de que o esquema duplo é considerado subótimo. O ideal é que seja modificado para um de três ou quatro drogas, que é mais potente. A troca deve ser considerada só após cuidadosa avaliação clínico-laboratorial, incluindo, se possível, genotipagem do vírus.

Com que drogas e associações preferenciais iniciar o tratamento

O primeiro esquema terapêutico é sempre o melhor. No mínimo, dá a liberdade de se escolher a combinação mais simples, mais conveniente, menos tóxica e de menor custo. No entanto, a potência tem que estar acima das considerações anteriores. Mais: a escolha deve ser individualizada. O que significa o médico levar em conta na sua análise e decisão as vantagens e desvantagens das possíveis combinações de anti-retrovirais para cada paciente em particular. Aí, incluem-se hábitos de vida, capacidade de adesão, presença de co-morbidades e uso concomitante de outros medicamentos.

De toda forma, a TARV inicial é geralmente constituída por 2 ITRN associados a 1 ITRNN. Outra alternativa: usar 2 ITRN associados a 1 IP.

Ou seja, a terceira droga para compor o

Candidose oral, prurido ou diarreia constante, inicie a TARV

Entre seus pacientes HIV-positivos, algum apresenta:

- Perda de peso superior a 10% do peso corporal?
- Diarreia freqüente, sem etiologia definida?
- Febre constante, sem etiologia definida?
- Candidose oral?
- Candidose vaginal recorrente?
- Leucoplasia pilosa oral?
- Tuberculose pulmonar atípica?
- Herpes-zoster?
- Prurido, prurigo ou "alergia a mosquitos"?
- Pneumonias ou sinusites de repetição?

Essas manifestações clínicas não são definidoras de aids, porém, indicam imunodeficiência moderada. O paciente com qualquer uma delas deve ser considerado sintomático e corre o risco de desenvolver uma complicação mais séria. Por isso, na presença de uma dessas manifestações ditas leves, **atenção!** Deve-se iniciar a terapia anti-retroviral potente.

Introduzida aqui, começa-se a TARV num momento adequado. Ou seja, antes de a imunodeficiência se tornar grave e se manifestar por meio das muitas condições oportunistas caracterizadoras de aids. Relembrando:

- Pneumonia por *Pneumocystis carinii*
- Toxoplasmose cerebral
- Criptosporidíase com diarreia persistente, por mais de um mês
- Isosporíase com diarreia persistente, por mais de um mês
- Citomegalovirose de órgão que não seja fígado, baço ou linfonodos
- Infecção pelo vírus herpes simples, com acometimento mucocutâneo (mais de um mês) ou visceral (qualquer duração)
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Histoplasmose extrapulmonar ou disseminada
- Candidose de esôfago, traquéia, brônquios ou pulmões
- Micobacteriose atípica disseminada
- Sepses recorrentes por salmonela (não-tifóide)
- Tuberculose extrapulmonar ou disseminada
- Linfoma primário do cérebro
- Outros linfomas não-Hodgkin de células B
- Sarcoma de Kaposi
- Criptococose extrapulmonar

O objetivo principal da TARV é evitar, na medida do possível, que o paciente HIV-positivo evolua para a segunda lista de manifestações clínicas, expondo-se aos riscos decorrentes.

esquema pode ser tanto 1 ITRNN quanto 1 IP. No passado, alguns especialistas preferiam esquemas contendo IP para terapia inicial em pacientes com doença mais avançada. Mas hoje pesquisas demonstram que o ITRNN efavirenz pode ser igualmente empregado nessa situação, e estudos recentíssimos sugerem que a nevirapina teria a mesma indicação. Além disso, a utilização dos IP está mais restrita na terapia inicial. Segundo o

Consenso 2002/2003, destinam-se apenas a pacientes sintomáticos ou assintomáticos com CD4 abaixo de 200, particularmente naqueles com intolerância aos ITRNN.

A propósito: além da monoterapia e da terapia dupla (só aceitos em raríssimos casos), há hoje vários esquemas de tratamento e associações de drogas inaceitáveis. A saber:

- Indinavir + saquinavir

Terapia inicial

Esquemas recomendados

Os esquemas e as combinações preferenciais para iniciar a TARV foram escolhidos observando um triplo critério: potência, maior facilidade de adesão e menor capacidade de provocar efeitos adversos.

Estágio da infecção pelo HIV	Esquema recomendado pelo Consenso 2002/2003	Observações gerais
Sintomático ou assintomático com CD4 < 200	2 ITRN + 1 ITRNN ou 2 ITRN + 1 IP	<ul style="list-style-type: none"> Os IP devem ser utilizados somente nestes pacientes: 1. Nos que apresentam intolerância aos ITRNN; 2. Sintomáticos ou assintomáticos com CD4 < 200. Em pacientes utilizando rifampicina ou com hepatopatia grave, esquema combinando 3 ITRN pode ser recomendado: zidovudina (ou estavudina) + lamivudina + abacavir. Pacientes com CD4 > 200 e carga viral < 100.000 cópias/ml podem ter a opção de utilizar 3 ITRN, se tiverem intolerância aos ITRNN.
Assintomático com CD4 entre 200 e 350	2 ITRN + 1 ITRNN ou 3 ITRNN	

Drogas e combinações preferenciais

Grupo farmacológico	1ª escolha	2ª escolha	Observações
2 ITRN	AZT + 3TC ou d4T + 3TC	ddl + 3TC ou ddl + d4T ou AZT + ddl	Sobre as opções de segunda escolha: didanosina + lamivudina é menos avaliada em ensaios clínicos; didanosina + estavudina oferece maior risco potencial de toxicidade; e zidovudina + didanosina tem maior número de comprimidos.
1 ITRNN	EFV	NVP	Em pacientes sintomáticos ou com CD4 < 200, efavirenz é preferível à nevirapina. Porém, estudos divulgados este ano mostram ter a nevirapina eficácia semelhante em pacientes com doença avançada.
1 IP	NFV ou LPV/r	SQV/r ou IDV/r	Perfil de toxicidade e potencial de adesão foram os critérios para a escolha de nelfinavir e lopinavir/ritonavir como IP de primeira escolha.

- Saquinavir + nevirapina, exceto em combinação com ritonavir
- Saquinavir + efavirenz, exceto associados a ritonavir
- Amprenavir não associado a ritonavir, exceto em pacientes com insuficiência hepática
- Dois ou mais ITRNN
- Três ou mais ITRN, exceto a combinação zidovudina + lamivudina + abacavir; em pacientes com intolerância à zidovudina, o esquema estavudina + lamivudina + abacavir pode ser considerado
- Três ou mais IP, exceto nos esquemas de resgate com IP, nos quais o ritonavir funciona como adjuvante farmacológico
- Cinco ou mais anti-retrovirais, exceto se o esquema incluir 2 ITRN + 1 ITRNN associados a uma destas combinações: saquinavir/ritonavir; amprenavir/ritonavir; indinavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir, em que o ritonavir atua como adjuvante farmacológico, e não como anti-retroviral, propriamente.

Como saber se o paciente está respondendo à terapia

Um dos objetivos principais da terapia anti-retroviral é a obtenção da carga viral indetectável (abaixo de 50, 80 ou 400 cópias/ml, dependendo do método laboratorial), num período de seis meses após o início da TARV. Porém, considera-se como resposta positiva a redução substancial, isto é: queda maior que 1 log ou 90% da carga viral nas primeiras quatro a seis semanas de TARV, ou acima de 2 log ou 99%, após 12 a 16 semanas.

Tomemos um paciente com 100.000 cópias/ml. Após quatro a seis semanas de tratamento, a carga viral dele deverá estar no máximo em 10.000 cópias/ml; em 12 a 16 semanas, em 1.000 cópias/ml. Se tais reduções não forem obtidas nesses períodos, é necessário avaliar a medicação e sua aceitação. As possibilidades mais frequentes:

- O paciente não está tomando os remédios corretamente (drogas, posologia ou intervalo

inadequados); 2. O esquema receitado não é suficientemente potente para o caso; 3. Resistência viral prévia a um ou mais agentes; 4. Absorção gastrointestinal alterada; 5. Interações medicamentosas.

Na verdade, os critérios de falha de resposta a um esquema terapêutico são arbitrários. Para alguns especialistas, por exemplo, efeito colateral importante que obriga a mudança de droga é um critério. Afinal, impede a manutenção do esquema terapêutico original. Já para o Consenso 2002/2003, os indicadores de falha terapêutica são os seguintes:

- Viológico** – Aumento da carga viral em mais de 0,5 log ou três vezes o valor inicial. Isso significa que a carga viral subiria para 1.200 cópias/ml num paciente que vinha com menos de 400 cópias/ml. Internacionalmente, muitos especialistas já considerariam a simples elevação acima de 400 cópias/ml como falha terapêutica.

2. Imunológico – Queda de mais de 25% na contagem absoluta e/ou porcentual de linfócitos CD4. Muito raramente isso acontece em quem evolui com carga viral indetectável. Caso ocorra, não tem cabimento mudar o esquema terapêutico desse paciente. Por isso, para muitos especialistas, esse critério é secundário. Aqui, os cuidados devem centrar-se no eventual estabelecimento de profilaxias para infecções oportunistas.

3. Clínico – Ocorrência de uma nova infecção oportunista após três ou quatro meses do início do esquema anti-retroviral. Aqui, vale a observação do critério imunológico: o esquema terapêutico não deve ser modificado se a infecção ocorrer em indivíduo com carga viral indetectável. Além disso, há situações que nada mais são do que a manifestação clínica de uma infecção que já existia. Por exemplo: o paciente inicia o tratamento e 30 dias depois desenvolve herpes-zoster. Ainda que seja infecção nova, não é falha terapêutica. Ao contrário. É uma resposta favorável, que indica recuperação imune. Do mesmo modo, uma hepatite B crônica pode reagudizar-se após o início do tratamento anti-retroviral. Essa hepatite aguda também não é falha terapêutica, mas obviamente exige diagnóstico diferencial com possível hepatotoxicidade medicamentosa. Ela é uma resposta imune favorável, e às vezes termina pela cura ou controle da infecção pelo HBV.

Nem sempre é fácil, portanto, caracterizar uma falha terapêutica aos esquemas anti-retrovirais. É fundamental ter em conta que:

- Em pacientes com carga viral indetectável ocorrem às vezes episódios de viremia detectável transitória, geralmente abaixo de 1.000 a 2.000 cópias/ml, seguidos novamente de supressão. Essa situação não caracteriza falha terapêutica, mas sugere investigação e correção, especialmente de eventuais problemas com a adesão ao tratamento.
- Com o tratamento, a recuperação da contagem de linfócitos CD4 é geralmente mais lenta do que a redução da carga viral.

Todavia, espera-se a interrupção da sua queda com o início da TARV.

- O esquema terapêutico não deve ser mudado com base em apenas uma contagem (absoluta ou porcentual) de CD4, que mostre a sua queda. Em pacientes assintomáticos, são recomendados na primeira avaliação dois exames de CD4 e de carga viral, para minimizar a variabilidade entre os testes. Em pacientes sem ocorrência infecciosa relevante ou história de imunização recente, especificamente, a contagem de CD4 pode ser confirmada, no mínimo, uma semana após o primeiro teste.
- Adesão inadequada é a causa mais

frequente de falha terapêutica: o uso de remédios em doses subótimas ou de forma irregular acelera a seleção de cepas virais resistentes. Logo, é essencial investigar problemas de adesão decorrentes de hábitos de vida, toxicidade e/ou interações medicamentosas. Uma vez identificados, corrigidos. Recomenda-se nova avaliação clínico-laboratorial quatro a seis semanas depois.

- Antes de mudar o esquema, a causa da falha – sempre que possível – deve ser corrigida. O arsenal terapêutico ainda é limitado e a modificação restringirá as opções futuras.

Resgate terapêutico

Tratamento anterior	Esquemas recomendados	Observações gerais
2 ITRN ou zidovudina + lamivudina + abacavir	2 ITRN (idealmente novos) + 1 ITRNN ou 2 ITRN (idealmente novos) + 1 IP (saquinavir, lopinavir, indinavir ou amprenavir, tendo ritonavir como adjuvante; ou nelfinavir) ou 2 ITRN (idealmente novos) + 1 ITRNN + 1 IP (saquinavir, lopinavir, indinavir ou amprenavir, com ritonavir como adjuvante; ou nelfinavir)	<ul style="list-style-type: none"> • Em pacientes sintomáticos ou com CD4 abaixo de 200, o ITRNN efavirenz deve ser prescrito preferencialmente à nevirapina. • Na associação saquinavir/ritonavir como adjuvante, as doses são: SQV 1.000 mg + ritonavir 100 mg 2 vezes ao dia, preferencialmente.
2 ITRN + 1 ITRNN	2 ITRN (idealmente novos) + 1 IP (saquinavir, lopinavir, indinavir ou amprenavir, com ritonavir como adjuvante; ou nelfinavir)	<ul style="list-style-type: none"> • A associação indinavir/ritonavir como adjuvante poderá ser usada nas seguintes doses: IDV 800 mg + r 100 mg 2 vezes ao dia ou IDV 800 mg + r 200 mg 2 vezes ao dia.
2 ITRN + indinavir	2 ITRN (idealmente novos) + 1 ITRNN ou 2 ITRN (idealmente novos) + 1 IP (amprenavir ou lopinavir, com ritonavir como adjuvante) ou 2 ITRN (idealmente novos) + 1 ITRNN + 1 IP (amprenavir, lopinavir, saquinavir ou indinavir, com ritonavir como adjuvante)	<ul style="list-style-type: none"> • A associação amprenavir/ritonavir como adjuvante poderá ser utilizada na seguinte dose: APV 600 mg + r 100 mg 2 vezes ao dia.
2 ITRN + nelfinavir	2 ITRN (idealmente novos) + 1 ITRNN ou 2 ITRN (idealmente novos) + 1 IP (amprenavir ou lopinavir, com ritonavir como adjuvante) ou 2 ITRN (idealmente novos) + 1 ITRNN + 1 IP (amprenavir, lopinavir, saquinavir ou indinavir, com ritonavir como adjuvante)	<ul style="list-style-type: none"> • Nos tratamentos que combinam 2 ITRN com indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir ou lopinavir/r, as opções de resgate associando 2 ITRN a 1 ITRNN só podem ser indicadas a pacientes sem exposição prévia a qualquer inibidor de transcritase reversa não-análogo de nucleosídeo.
2 ITRN + ritonavir	2 ITRN (idealmente novos) + 1 ITRNN ou 2 ITRN (idealmente novos) + 1 IP (amprenavir ou lopinavir, com ritonavir como adjuvante) ou 2 ITRN (idealmente novos) + 1 ITRNN + 1 IP (amprenavir, lopinavir, saquinavir ou indinavir, com ritonavir como adjuvante)	<ul style="list-style-type: none"> • As associações SQV/r e IDV/r são as com maior risco de resistência cruzada com o IP previamente utilizado.
2 ITRN + saquinavir	2 ITRN (idealmente novos) + 1 ITRNN ou 2 ITRN (idealmente novos) + 1 IP (amprenavir ou lopinavir, com ritonavir como adjuvante) ou 2 ITRN (idealmente novos) + 1 ITRNN + 1 IP (amprenavir, lopinavir ou indinavir, com ritonavir como adjuvante)	
2 ITRN + lopinavir/r	2 ITRN (idealmente novos) + 1 ITRNN ou 2 ITRN (idealmente novos) + 1 ITRNN + 1 IP (amprenavir ou saquinavir, com ritonavir como adjuvante)	

Resgate terapêutico: ideal é a troca completa do esquema

A terapia de resgate é na maioria das vezes complicada, pois, antes de mais nada, o paciente possivelmente terá que usar mais drogas. Para dificultar, em geral a eficácia é menor, e a probabilidade de efeitos colaterais e dificuldade de adesão, maior. Apesar disso, o resgate terapêutico ou retratamento muitas vezes é imperioso, e as recomendações do Consenso 2002/2003 são as seguintes:

- O ideal é a troca completa de esquema, de preferência usando drogas de classes de anti-retrovirais às quais o paciente nunca tenha sido exposto antes (ver a tabela *Resgate terapêutico*). Na prática, frequentemente significa trocar IP por ITRNN ou ITRNN por IP.

- Caso a troca completa seja impossível, o novo esquema deve conter pelo menos duas drogas não utilizadas anteriormente. Estudos demonstram que os ITRNN aumentam a eficácia dos esquemas de resgate de pacientes com experiência prévia a IP.

- Havendo real comprovação de falha virológica, o esquema deve ser substituído o mais cedo possível. A conduta reduz a chance de acúmulo progressivo de mutações.

- Em pacientes com múltiplas falhas terapêuticas e/ou evidências de resistência a múltiplas drogas, o retratamento visa à manutenção dos níveis de viremia relativamente estáveis. É para prevenir/minimizar a progressão clínica da imunodeficiência e o agravamento do dano imune, até que novos medicamentos estejam disponíveis.

Na seleção de drogas, genotipagem pode ajudar

Exames laboratoriais para identificação genotípica da resistência do HIV

aos anti-retrovirais – os chamados testes de genotipagem – têm ainda utilidade discutível na clínica. Primeiro, porque os dados disponíveis não permitem definir claramente seu papel na escolha de esquemas anti-retrovirais. Segundo, não indicam uma conduta, como faz o antibiograma no caso de infecção bacteriana. Terceiro, exigem conhecimento especializado do médico na interpretação dos resultados. Assim, a genotipagem tem sido comparada a uma ressonância magnética ou a uma tomografia computadorizada. Além disso, não é possível assegurar que o resultado do teste resolverá o dilema terapêutico. Resultado: a genotipagem é um instrumento diagnóstico, mas não há consenso sobre os seus benefícios. Isso acontece no mundo inteiro. Recentemente nos EUA, por exemplo, recomendou-se o uso em mulheres que se descubrem HIV-positivas na gestação. A intenção é detectar resistência viral antes de se iniciar o tratamento.

No Brasil, seu uso está recomendado em situações de falha terapêutica, já que a maioria dos estudos mostra redução da carga viral quando a genotipagem é utilizada na seleção de esquemas de resgate. A expectativa é que ajude a orientar melhor as modificações terapêuticas, tornando as trocas de medicamentos mais econômicas (em todos os sentidos). Tanto que a Coordenação Nacional de DST e Aids implantou a Rede Nacional de Genotipagem (Renageno), para executar e interpretar exames de pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde. Para isso, deverá haver evidências de falha terapêutica por critérios virológicos e o paciente estar em uma das situações:

1. Primeira falha com terapia dupla.
2. Primeira falha com terapia tripla contendo ITRNN.
3. Primeira ou segunda falha com IP.

tratamentoHOJE

Boletim Terapêutico de HIV/Aids,
DST e Hepatites Virais da Sociedade
Brasileira de Infectologia



Filiada
à AMB



CONSELHO EDITORIAL

DIRETORIA: Celso Ferreira Ramos Filho (presidente); Roberto Focaccia (vice-presidente); Marília de Abreu Silva (1ª secretária); José Ivan de Albuquerque Aguiar (2º secretário); Esaú Custódio João Filho (1º tesoureiro); Fernando Luiz de Andrade Maia (2º tesoureiro).

PRESIDÊNCIA DAS SOCIEDADES FEDERADAS DE INFECTOLOGIA

Raquel Guimarães – AL, Diana Brasil Pedral Sampaio – BA, Jorge Luiz Nobre Rodrigues – CE, Maria Adelaide Millington – DF, Paulo Mendes Peçanha – ES, Marília Dalva Turchi – GO, José Ivan de Albuquerque Aguiar – MS, Antonio Carlos de Castro Toledo Jr. – MG, Cléa Bichara – PA, Ana Isabel Vieira Fernandes – PB, Kelsen Dantas Eulálio – PI, José Luiz de Andrade Neto – PR, Martha Maria Romeiro – PE, Sílvia Cristina de Carvalho Flôres – SC, Antonio Alci Barone – SP, Wálter Tavares – RJ, Kleber Giovanni Luz – RN, Teresinha Joana Dossin – RS, Hertz Ward de Oliveira – TO.

APOIO

Esta edição especial faz parte do programa de educação continuada da SBI, e foi produzida com suporte financeiro dos Laboratórios Abbott. A empresa não teve qualquer interferência no conteúdo nem na indicação dos consultores.



SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA
Rua da Consolação, 2.710 conj. 91 • São Paulo - SP •
CEP 01416-001 • Fone/Fax: (011) 3081-6859 • e-mail:
sbi@infectologia.org.br

PROJETO E EXECUÇÃO: CL-IMPrensa e COMUNICAÇÃO

Jornalista responsável: Conceição Lemes

Produção: Sílvia Monteiro

Design gráfico: Eduardo Fleury

Revisão: Maria de Fátima Cardoso

Secretária: Givalda Guanás