



centro hospitalar
do Porto

TERAPÊUTICA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

ACTUALMENTE UMA DOENÇA CRÓNICA

DISSERTAÇÃO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Rui Filipe de Oliveira Lima Farinha

Tutora: Dra. Fernanda Almeida

Junho, 2009

ÍNDICE

RESUMO..	3
INTRODUÇÃO.....	3
DESENVOLVIMENTO.....	4
AGENTES ANTIRETROVIRAIS.....	7
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa.....	7
Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.....	7
Inibidores da protease.....	7
Inibidores de entrada.....	8
Inibidores da Integrase.....	8
Inibidores de fusão.....	9
TESTES LABORATORIAIS.....	9
Contagem das células T-CD4+.....	9
Teste plasmático do ARN do VIH.....	10
Testes de resistência farmacológica.....	10
Teste do HLA-B*5701.....	11
Teste de tropismo dos coreceptores do VIH.....	11
Avaliação cardiovascular, renal e hepática.....	11
QUANDO COMEÇAR A TERAPÊUTICA.....	12
A ESCOLHA DA TERAPÊUTICA INICIAL.....	14
NNRTI vs IP.....	14
Inibidores da Protease.....	15
NNRTI's.....	16
NRTI's.....	16
Novos fármacos.....	17
QUANDO MUDAR A TERAPÊUTICA,.....	18
TERAPÊUTICA ANTIRETROVIRAL EM POPULAÇÕES ESPECIAIS,.....	19
Doentes em risco de infecção oportunista ou coinfeções.....	19
Nefropatia associada ao VIH.....	20
Gravidez.....	20
CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22



RESUMO

A pandemia do vírus da imunodeficiência humana (VIH) /síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA) tem efeitos significativos na cultura, na economia, na política e no desenvolvimento social. Os efeitos nefastos no sistema imune, causados pelo VIH – mais especificamente as células T-CD4+ - podem resultar em complicações em qualquer órgão do organismo. Quando os recursos estão disponíveis e a resistência antiretroviral não existe, as seis classes de agentes antiretrovirais disponíveis – inibidores nucleosídeos/nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores da protease, inibidores de entrada, inibidores de fusão e inibidores da integrase – podem ser combinados para proporcionar uma terapêutica antiretroviral altamente activa (HAART). Para muitos doentes, a HAART converte uma doença inevitavelmente fatal, numa doença crónica com boas expectativas de vida. No entanto, os aspectos relativos à resistência ou toxicidade farmacológica e aderência do doente ao tratamento, são variáveis passíveis de possuírem uma grande influência no desenrolar da doença. Além disto, questões como o momento ideal para iniciar a terapêutica, que fármacos utilizar ou quando mudar de terapêutica são de nuclear importância. Guidelines norte-americanas, europeias e até mesmo portuguesas são constantemente revistas por especialistas de todo o mundo, para proporcionar aos clínicos um sempre actual acompanhamento dos doentes.

PALAVRAS-CHAVE

Vírus da imunodeficiência humana (VIH); Síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA); HAART; tratamento antiretrovital (TAR); Vírus ARN; Imunodepressão;

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um lentivírus – membro da família dos retrovírus – responsável pelo desenvolvimento do síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), uma condição em que o sistema imune entra em falência levando a infecções oportunistas ameaçadoras à vida. Os quatro retrovírus capazes de sobreviver nos humanos pertencem a dois grupos distintos: os vírus linfotrópicos T humanos (HTLV) – I e HTLV – II; e os vírus da imunodeficiência humana (VIH) – 1 e VIH – 2, que causam efeitos citopáticos directa ou indirectamente. A etiologia mais comum da doença por VIH, no mundo, é o VIH – I, que apresenta diversos subtipos consoante as áreas geográficas. As espécies *Pan troglodytes troglodytes* dos chimpanzés foram estabelecidas como o reservatório natural do VIH – 1 e como a fonte mais provável da infecção do VIH original (Fauci et al,2008).

Armazenado dentro da cápside do VIH, a partícula viral contém o ARN de cadeia simples e as enzimas necessárias para o desenvolvimento dum virião maduro, incluindo a transcriptase reversa, a protease e a integrase. A envolver o vírus encontram-se receptores da glicoproteína 120 (gp120) que se encontram agregadas ao invólucro viral por moléculas de glicoproteína 41 (gp41). Estes receptores da gp120



apresentam uma afinidade elevada para os receptores CD4 que se encontram em células como os linfócitos T CD4+, os macrófagos e as células dendríticas (Levy, 1993). A infecção leva à redução do número das células T CD4+ e alguns dos mecanismos responsáveis pela depleção celular e/ou disfunção imune destas células foram já demonstrados. Estes incluem a infecção directa com destruição destas células pelo VIH com subsequente disseminação de células infectadas, bem como efeitos indirectos salientando a disfunção imune devidos à activação celular aberrante e activação induzida pela morte celular. Quando a contagem de linfócitos T CD4+ atinge um valor mínimo crítico, a imunidade celular é perdida e o organismo torna-se progressivamente mais susceptível às infecções oportunistas - patologias estas, típicas da doença. Sem tratamento cerca de 9 em 10 pessoas irão desenvolver SIDA 10-15 anos após a infecção primária, morrendo geralmente no ano subsequente (Hammer et al, 2008).

O surgimento dos fármacos anti-retrovirais altamente activos (HAART) conduziu a um dos mais espectaculares feitos da medicina moderna, convertendo aquela que, em outros tempos, era considerada uma doença inexoravelmente fatal, numa doença crónica com diagnóstico satisfatório. O uso dos antiretrovirais resulta na redução da mortalidade, na redução do risco de infecções oportunistas e na melhor qualidade de vida dos doentes. Epidemiologicamente, o uso do HAART pelo mundo tem resultado, paradoxalmente, numa maior prevalência do VIH – ocorrência que se deve, principalmente, ao facto do aumento da sobrevivência estar a ser superior ao declínio da transmissão da infecção (Kempen, 2008).

Infelizmente, a maioria das pessoas com VIH/SIDA espalhadas pelo mundo, tem acesso limitado a este tratamento, como resultado das limitações das infra-estruturas económicas e de saúde. Nestes últimos anos, esforços internacionais e reduções de custos, muito devido à permissão dos medicamentos genéricos, começaram a melhorar o acesso a esta terapêutica. Mesmo assim, actualmente, só 1% a 1,5% dos doentes na Índia, por exemplo, recebem o HAART (Steinbrook, 2007) Embora seja encorajador observar o aumento do uso da HAART, possivelmente só daqui a muitos anos, é que esta estará disponível para a maioria da população mundial.

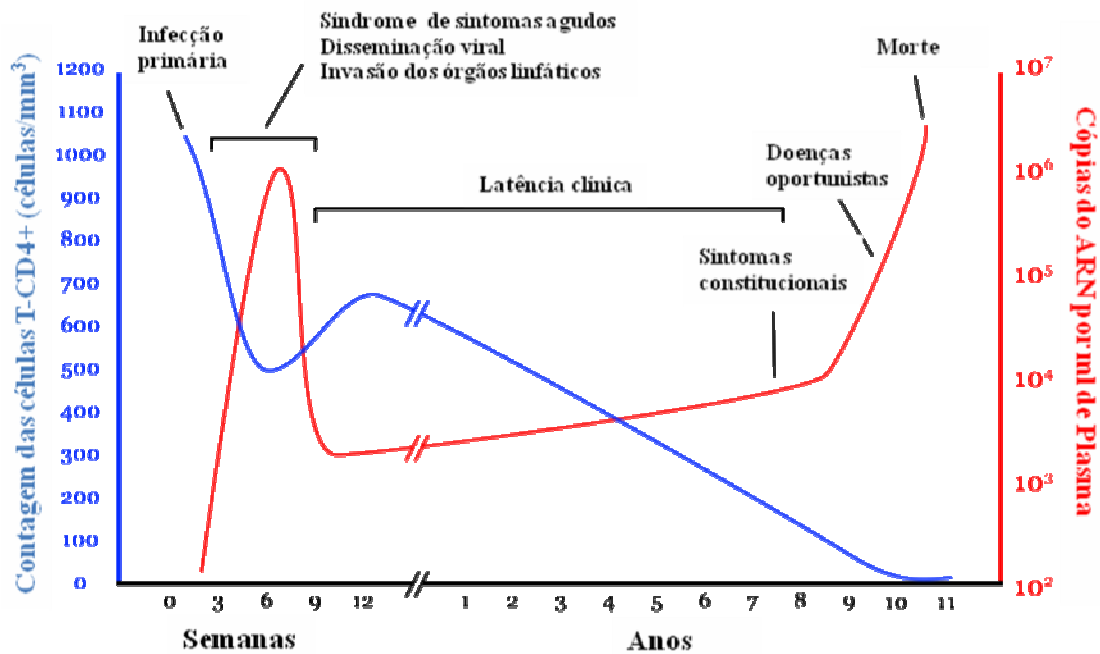
DESENVOLVIMENTO

A Síndrome de Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA) foi inicialmente descoberta em 1981 em Los Angeles, Califórnia (Fauci et al, 2008). À medida que o padrão epidemiológico foi sendo decifrado, ficou claro que a causa mais provável desta doença era um vírus, transmitido por contacto sexual – homossexual ou heterossexual – ou por contacto com produtos sanguíneos. Infelizmente, a infecção pelo VIH já estava disseminada pelo mundo na altura em que estes eventos sentinela foram reconhecidos. A pandemia rapidamente se disseminou para se tornar numas das maiores “pragas” de todos os tempos, afectando agora, entre 30,6 a 36,1 milhões de pessoas em todo o mundo, 68% das quais na África



subsaariana (Fauci *et al*,2008). Mais de 2,08 milhões de pessoas morrem, por ano, em todo o mundo, o que se reflecte na cultura, economia e política de diversos países proporcionando o “único grande passo em revés no desenvolvimento e evolução humana” segundo a *United Nations Development Programme*.

A combinação dos eventos imunopatogénicos que ocorrerem no curso da doença, desde o momento da infecção inicial – primária – até ao desenvolvimento da doença em estados avançados, é complexa e variada. É importante apreciar que os mecanismos patogénicos da infecção pelo VIH são multifactoriais e multifásicos e que variam consoante o diferente estágio da doença. Sendo assim, é essencial considerar, de maneira resumida, o decurso clínico típico dum doente infectado, sem tratamento, de maneira a compreender o doente no seu todo.



Quadro-1: Desenvolvimento clínico da infecção pelo VIH

Após três a doze semanas da infecção primária, 50% dos doentes apresentam o “síndrome agudo do VIH”, que se assemelha a um síndrome gripal inespecífico, que corresponde à disseminação viral sistémica e sua fixação nos tecidos linfáticos. Durante esse intervalo de tempo ocorre uma descida das células T-CD4+ para aproximadamente metade dos valores basais e é nesse mesmo período que, tipicamente, ocorre a maior taxa de replicação viral. O período de latência segue-se por cerca de dez anos, período onde uma infecção crónica se desenvolve, com vários graus de replicação viral, antes do indivíduo se apresentar clinicamente doente. É este estabelecimento duma infecção crónica e persistente que se apresenta como o cunho da doença do VIH.



Em doentes não tratados ou naqueles em que a terapêutica não controlou adequadamente a replicação viral após este período atrás referido, a contagem do número de células T-CD4+ atinge um nível crítico - $< 200/L$ – e o doente torna-se altamente susceptível a infecções oportunistas. Por esta razão, a definição de SIDA, nos EUA, inclui todos os indivíduos infectados pelo VIH com contagem de células CD4 abaixo daquele nível (Kempen, 2008). Os doentes podem experimentar sinais e sintomas constitucionais ou desenvolver uma infecção oportunista aguda sem quaisquer sinais ou sintomas prévios. A depleção das células CD4, nesta fase, continua a ser progressiva e impiedosa. Não é incomum estas caírem para níveis tão baixos como 10/L ou até mesmo zero. Nos países onde a terapêutica antiretroviral (TAR) bem como a profilaxia e o tratamento das infecções oportunistas são acessíveis, a sobrevivência aumentou francamente, inclusive nestes casos de doença avançada. Em contraste, os doentes não tratados que progridem até esta forma severa de imunodeficiência, geralmente sucumbem como consequência de infecções oportunistas.

São duas as estratégias de tratamento bem sucedidas no prolongamento da vida dos doentes com SIDA: terapêutica antiretroviral e profilaxia das infecções oportunistas - pelo *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium* e *Toxoplasma gondii* - sendo fundamental que estes cuidados sejam sempre prestados por clínicos experientes.

A HAART é definida como “um regime antiretroviral que pode proporcionar expectativas razoáveis no que concerne à redução da carga viral para valores inferiores a 50 cópias/ml e a um aumento da contagem das células CD4+” (Kempen, 2008). Um avanço fundamental que proporcionou o aparecimento deste regime, consistiu na compreensão de que a terapêutica combinada com vários agentes antiretrovirais seria necessária para prevenir o desenvolvimento de resistências ao tratamento. O VIH, um vírus ARN, sofre mutações aproximadamente uma vez por replicação, como resultado da pobre fidelidade da sua transcriptase reversa. Esta propriedade permite ao vírus desenvolver, rapidamente, resistência aos tratamentos antiretrovirais, a menos que esse mesmo tratamento seja bem sucedido em evitar, quase por completo, a replicação do vírus. O uso simultâneo de múltiplos agentes, geralmente três ou mais, que actuam em diferentes passos na replicação viral é eficaz, pois o VIH terá que desenvolver diversas mutações simultâneas para contrariar todos os mecanismos de acção farmacológicos, de maneira a conseguir sobreviver e replicar-se. No entanto, escrupulosa adesão à terapêutica é de extrema importância para estes doentes, pois o uso intermitente dos agentes antiretrovirais leva ao desenvolvimento de resistências. Menos de 95% de aderência está associada a um aumento de 3,5 no risco de falha terapêutica (Ickovics et al, 2002).



AGENTES ANTI-RETROVIRAIS

São seis, as classes de fármacos actualmente disponíveis para combater o vírus da imunodeficiência humana (*Stanic e tal, 2009*). Estes têm o seu efeito interferindo com uma das três enzimas necessárias à reprodução viral – transcriptase reversa, que é responsável pela transcrição do genoma do ARN; a protease do VIH, que está envolvida na montagem e libertação das novas partículas do ARN; ou a integrase, que incorpora o ADN vírico no genoma da célula do hospedeiro – ou inibindo a entrada das partículas virais na célula-alvo.

Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa

Os inibidores da transcriptase reversa bloqueiam o ciclo replicativo do VIH no ponto em que a síntese do ADN da célula depende do ARN viral, passo onde aquela enzima é necessária. Estão divididos em duas classes: inibidores nucleosídeos – ou nucleotídeos – da transcriptase reversa (NRTI), que inibem competitivamente a enzima; e os inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTI), que inactivam covalentemente a transcriptase reversa, exercendo um poderoso efeito. Estes últimos, com o seu perfil de efeitos laterais menor que os demais, fez dos quatro agentes desta classe – nevirapina, delavirdina, efavirenz e etravirina - uns dos mais populares para o acompanhamento de doentes infectados, apesar do seu alto custo limitar o seu uso em todo o mundo. De salientar que, apesar dos seus benefícios, estes fármacos, se não forem administrados em combinação e se não houver alta aderência por parte do doente, serão muito propensos ao rápido desenvolvimento de resistência (*Stanic et al, 2009*).

Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa

Os inibidores nucleosídeos foram os primeiros fármacos antiretrovirais a serem considerados efectivos, com a descoberta da zidovudina em 1987. Quando administrados como monoterapia, a maioria destes agentes reduzem a carga viral no sangue periférico na ordem de 0,5 a 1,0 unidades de \log_{10} , seguido pela rápida resistência ao fármaco (*Kempen, 2008*). A *Food and Drug Administration* (FDA), até o momento, aprovou sete fármacos desta classe – zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir e emtricitabine – bem como um análogo nucleosídeo - tenofovir. Esta classe inibe uma maior quantidade de reacções de polimerização de ADN além daquelas da transcriptase reversa. Por esta razão, efeitos laterais graves são mais comuns com estes agentes e incluem dano mitocondrial que pode levar a esteatose hepática e acidose láctica bem como a neuropatias e pancreatite.

Inibidores da protease

Os inibidores da protease (IP) - saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir, e darunavir - suprimem a carga viral entre 1.0 a 2.0 unidades do \log_{10} , quando administrados em regime de monoterapia (*Hammer e tal, 2008*). A protease do VIH cliva as poliproteínas geradas pelo ARNm viral; esta acção proporciona a inactivação de algumas enzimas



essenciais, resultando na deficiente produção de virions, que são rapidamente eliminados. Na maior parte das vezes, os IP são potenciados com uma dose baixa de ritonavir para aumentar o nível plasmático do inibidor da protease, sem incorrer na larga extensão de efeitos laterais provocados pela dose completa daquele fármaco. Este efeito de potenciação do ritonavir aumenta igualmente o limiar para o desenvolvimento de resistência e constitui uma abordagem recomendada para os doentes tratados com a maior parte dos inibidores da protease (*Stanic et al, 2009*).

Inibidores de entrada

As células T auxiliares são definidas fenotipicamente pela presença, na sua superfície, de moléculas CD4, que servem como o receptor primário para o VIH. Para que a fusão e entrada na célula-alvo se dê com eficiência, um co-receptor tem, também, de estar presente. O VIH utiliza dois co-receptores *major* para a fusão e entrada – CCR5 e CXCR4.

O maraviroc é um inibidor do co-receptor 5 da quimioquina (CCR5) que foi aprovado pela FDA em Agosto de 2007. Antes do início da terapêutica com este fármaco é necessário um teste de tropismo do VIH para determinar qual o co-receptor da quimioquina que a estirpe de VIH do doente usa para se fixar e para penetrar nas células do hospedeiro. O maraviroc encontra-se indicado apenas para o tratamento de doentes anteriormente submetidos a tratamento com estirpes de VIH que utilizam exclusivamente o co-receptor 5 da quimioquina. Foi proposto que os inibidores da CCR5 podem ser mais úteis na infecção aguda e precoce atendendo à predominância de co-receptores CCR5 nestas fases da doença, mas são necessários mais estudos em larga escala para testar adicionalmente esta teoria (*Este et al, 2007*).

Diversos inibidores do outro co-receptor – co-receptor 4 da quimioquina CXC (CXCR4) – encontram-se numa fase menos avançada de desenvolvimento clínico, tendo vários destes produtos falhado no seu desenvolvimento devido a hepatotoxicidade (*Chambers e tal, 2002*)

Inibidores de fusão

O enfuvirtide é um péptido sintético composto por trinta e seis aminoácidos dispostos de forma linear. Este fármaco interfere com a fusão das membranas viral e celular ligando-se a uma região específica da glicoproteína41 (gp41) do VIH. Esta ligação interfere com a interacção em espiral necessária para aproximar as duas membranas. Em dois estudos elaborados, doentes que se apresentavam com viremia persistente foram randomizados para receber um regime individualizado – baseado em tratamentos anteriores e perfil de resistências - com ou sem enfuvirtide. A redução nos níveis de ARN viral foi 1 log maior nos doentes que receberam enfuvirtide. Entre os características menos positivas deste fármaco, destacam-se a necessidade de duas injeções diárias, a ocorrência de reacções no local da injeção em quase 100% dos doentes e a maior incidência de pneumonia bacteriana (*Fauci et al, 2008*).



Inibidores da Integrase

Os inibidores da integrase são a classe de agentes antiretrovirais mais recentemente descoberta e actuam através do bloqueio da incorporação do ADN vírico no genoma das células do hospedeiro pela integrase do VIH. O raltegravir é um inibidor desta enzima e o primeiro desta classe a ser aprovado - em 2007. Este fármaco exhibe um largo espectro de actividade contra o VIH-1 e VIH-2, incluindo vírus com múltiplas resistências a outras classes de fármacos (*Fauci et al, 2008*). O raltegravir encontra-se aprovado actualmente para o tratamento do VIH em doentes anteriormente submetidos a tratamento; no entanto, foram igualmente realizados alguns estudos em doentes que nunca tinham sido tratados, encontrando-se outros estudos em curso (*Markowitz et al, 2006; Correl et al, 2008*). Em contraste com muitos outros agentes antiretrovirais, o perfil de efeitos laterais do raltegravir é mínimo, com efeitos laterais similares a grupos de placebo, em ensaios realizados.

TESTES LABORATORIAIS PARA O ACOMPANHAMENTO DOS DOENTES INFECTADOS

Alguns testes laboratoriais são de extrema importância quer na abordagem inicial a um doente infectado pelo VIH, quer durante o acompanhamento se a terapêutica ainda não foi iniciada, bem como antes e depois de iniciar a terapêutica. Destes testes, depende a altura em que a terapêutica se inicia, o controlo da eficácia virológica e imunológica da terapêutica antiretroviral bem como a detecção de anormalidades laboratoriais que possam estar associadas aos fármacos antiretrovirais. Dois marcadores são usados rotineiramente para obter informações sobre a função imune e o nível de viremia do VIH: a contagem de células T-CD4+ e o ARN plasmático do VIH – carga viral. Testes de resistência devem, também, ser usados para guiar a selecção do regime antiretroviral; o tropismo viral deve ser testado previamente à iniciação dos antagonistas da CCR5; o teste HLA-B*5701 deve ser efectuado antes do início da administração de abacavir; as possíveis complicações cardiovasculares, renais e hepáticas devem ser activamente procuradas (*OARAC, 2008*).

Contagem das células T-CD4+

A contagem das células T-CD4+ serve como o maior indicador clínico de imunodeficiência em doentes que têm infecção pelo VIH. É o factor mais importante para determinar quando iniciar a terapêutica contra o VIH e/ou a profilaxia das infecções oportunistas. Todos os doentes devem ter a contagem destas células efectuadas à entrada numa unidade de tratamento (*OARAC, 2008*).

As células T-CD4+ são, também, o maior preditor de progressão de doença subsequente e sobrevida, de acordo com alguns estudos (*Mellors et al, 1997; Egger et al, 2002*). Uma resposta adequada destas células à terapêutica instituída, na maioria dos doentes, corresponde ao aumento de 50-150 células/ml por ano com uma resposta acelerada no primeiro trimestre. Nos doentes com boa resposta farmacológica, os aumentos subsequentes são na ordem de 50-100 células/ml por ano nos anos seguintes até que a



estabilização é alcançada (*Kaufmann e tal, 2003*). Alguns doentes que iniciam a terapêutica já com níveis severamente baixos de células CD4, podem experimentar um aumento muito ténue das mesmas, apesar da supressão virulógica.

Geralmente, a contagem destas células CD4 devem ser determinadas todos os 3-4 meses. Para aqueles que aderem bem à terapêutica, com supressão viral sustentada e um estado clínico estável durante mais de 2 a 3 anos, a frequência da contagem destas células pode ser alargada para 6/6 meses (*OARAC, 2008*).

Teste plasmático do ARN do VIH

A quantidade de ARN plasmático do VIH – carga viral – é o factor de maior importância no que concerne à avaliação da resposta ao tratamento antiretroviral. Deve ser medida em todos os doentes, com regularidade, desde o início do acompanhamento, especialmente naqueles que estão sob tratamento. Uma análise de vários estudos que incluiu mais de 5000 doentes com a carga viral monitorizada, mostrou uma associação significativa entre a diminuição da viremia e a melhora clínica (*Murray e tal, 1999*). Sendo assim, os testes de carga viral podem ser usados para avaliar a resposta clínica e podem ser úteis em prever a progressão clínica (*Marschner e tal, 1998; Thiébaud et al, 2000*). Um objectivo terapêutico é a supressão viral para valores inferiores ao limite de detecção - < 25-40 cópias/ml ou até menos (*OARAC, 2008*).

A carga viral plasmática deve ser medida antes do início da terapêutica e de preferência entre duas a quatro semanas – e nunca mais do que oito – depois de iniciar ou modificar a mesma (*OARAC, 2008*). Medições repetidas devem ser efectuadas em intervalos de quatro a oito semanas até que o seu nível atinja o valor limite de detecção. Nos doentes em que a resposta é considerada subótima, além da monitorização destes marcadores, alguns outros factores devem ser considerados, tais como a não-aderência ao tratamento, alternância de fármacos ou interacções medicamentosas.

Testes de resistência farmacológica

Alguns testes genotípicos conseguem detectar mutações virais que irão representar resistência a certos fármacos. Isto envolve a sequenciação de todos os genes que codificam a síntese da transcriptase reversa e protease, de maneira a identificar algumas codificações que são conhecidas por serem responsáveis por este tipo de resistência. Estes testes podem ser efectuados rapidamente e os resultados disponibilizados dentro de uma a duas semanas. A interpretação destes dados requer o conhecimento das diferentes potenciais mutações que o vírus pode induzir para causar resistência. *Flandre et all* demonstraram, em 2006, benefício no desenrolar da doença para os doentes que foram submetidos a esta técnica, encorajando os médicos a consultar especialistas para facilitar a interpretação destes testes genéticos e desenhar o mais oportuno regime terapêutico.



Teste do HLA-B*5701

A reacção de hipersensibilidade ao abacavir - um NRTI - representa um síndrome clínico multiorgânico observado nas primeiras seis semanas de tratamento com aquele fármaco. A reacção foi documentada em 5% a 8% dos doentes que participavam em ensaios clínicos, e é a causa mais importante de suspensão do abacavir. A sua suspensão geralmente reverte este tipo de reacção, e a sua reutilização no mesmo doente pode precipitar uma rápida recorrência da síndrome, potencialmente ameaçadora à vida. Alguns dados apoiam uma relação significativa entre o aparecimento da reacção de hipersensibilidade ao abacavir e a presença do alelo MHC classe-I HLA-B*5701 (*Hetherington et al, 2002; Mallal e tal, 2002*). No seguimento destes resultados, é recomendada a monitorização do HLA-B*5701 antes de começar a terapêutica com um regime que inclua aquele fármaco (*OARAC, 2008*).

Teste de tropismo dos correceptores do VIH

Como já foi referido, o VIH entra nas células por um processo complexo que envolve a ligação sequencial aos receptores CD4 seguida da ligação às moléculas CCR5 ou CXCR4 para ser possível a fusão das membranas viral e celular. Os inibidores do CCR5 - maraviroc, vicriviroc - previnem a entrada nas células-alvo ligando-se a este receptor (*Fätkenheuer, 2005*). Ensaios genotípicos e fenotípicos foram desenvolvidos no sentido de permitirem determinar o tropismo dos coreceptores – CCR5, CXCR4 ou ambos - da população viral dominante num determinado individuo.

A vasta maioria dos doentes apresenta vírus que utilizam o CCR5 durante a infecção aguda, o que sugere que esta variante é preferencialmente transmitida em comparação com os vírus que utilizam o co-receptor CXCR4. O VIH, em muitos doentes não tratados, eventualmente exhibe uma troca de tropismo de coreceptor – do CCR5 para CXCR4 ou para ambos. Esta troca é temporariamente associada a um declínio mais acentuado na contagem de células T-CD4+ (*Connor e tal, 1997*), embora ainda permaneça desconhecido se esta mudança de tropismo seja uma causa ou consequência da imunodeficiência progressiva (*Moore e tal, 2004*). Doentes a receberem terapêutica antirretroviral que apresentem resistência farmacológica extensa, são mais propensos a apresentar um vírus com tropismo para o receptor CXCR4 ou para este e o CCR5 comparando com os doentes não tratados que tenham um número aproximado de contagem de células T-CD4+ (*Hunt et tal, 2006*).

Avaliação cardiovascular, renal e hepática

Quando estudando os prós e contras acerca dum tratamento antirretroviral numa situação em particular, é importante ter em conta as complicações cardiovasculares, renais ou hepáticas, no decorrer da doença e tratamento. Estas podem não só ser um sinal de toxicidade medicamentosa mas também podem ocorrer em associação à replicação viral descontrolada (*El-Sadr e tal, 2006*). Avaliação clínica e laboratorial



apropriada das co-morbilidades relevantes deve ser realizada antes de iniciar e tratamento e durante o seu seguimento (*Hammer e tal, 2008*).

QUANDO COMEÇAR A TERAPÊUTICA

O objectivo principal da terapêutica antiretroviral (TAR) é aumentar a sobrevida dos doentes através da máxima supressão da replicação viral e preservação da função imune. O momento ideal para começar a terapêutica tem de levar em conta a maximização destes aspectos anteriormente referidos, contrabalançando com os riscos da toxicidade farmacológica, resistência viral e compreendendo que a infecção pelo VIH trata-se de uma doença crónica que requer terapêutica contínua, geralmente ao longo de décadas (*Sethi e tal, 2003; Gross e tal, 2005*). Combinações antiretrovirais altamente potentes podem aumentar e potencialmente normalizar a contagem de células T-CD4+ na maioria dos doentes com a máxima supressão viral, independentemente dos valores mínimos daquelas células (*Mocroft et al, 2007*). No entanto, aumentos da carga viral seguidos da diminuição da contagem das células T-CD4+ são imediatamente observados aquando da interrupção da terapêutica. Assim, uma vez que a decisão é tomada para iniciar a terapêutica antiretroviral, esta deve ser continuada sem interrupções, exceptuando os casos de severa toxicidade (*OARAC, 2008*).

Os doentes infectados com contagem de células T-CD4+ <200/ml têm risco acrescido de desenvolver infecções oportunistas. O papel da terapêutica antiretroviral é unânime nesta população. Estudos controlados randomizados apoiam o início da terapêutica nos doentes com aquela contagem de células T-CD4+. Um estudo prospectivo providenciou fortes evidências de que tratar doentes sintomáticos e doentes com contagem de células T-CD4+ <200/ml aumenta a sobrevida e reduz a progressão da doença (*Hammer e tal, 1997*). Um outro estudo da *ART Cohort Collaboration* mostrou que, depois de 3 a 5 anos de iniciar a terapêutica, o risco de SIDA/morte era significativamente menor naqueles que começaram a terapêutica quando apresentavam contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350/ml comparando com os que começaram a mesma com valores de células T-CD4+ <200/ml (*May et tal, 2007*).

Naqueles em que o número de células T-CD4+ está entre 200 e 350/ml, a terapêutica antiretroviral é, também, recomendada (*OARAC, 2008*). Não existem, ainda, estudos conclusivos que definam a altura ideal para iniciar a terapêutica neste intervalo. As recomendações americanas são baseadas em vários estudos *cohort* observacionais, que deram relevo à resposta imunológica – aumento da contagem de células T-CD4+ - e à diversa progressão da doença em doentes com diferentes níveis de contagem daquelas células. Num subgrupo numa análise do estudo da *Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART, 2008)*, foram iniciados regimes em doentes cujo valor das células T-CD4+ situavam-se imediatamente abaixo dos 250/ml. O risco de infecções oportunistas e eventos não relacionados com a



SIDA foi maior nestes doentes em comparação com os doentes que iniciaram a terapêutica com os valores de células T-CD4+ entre os 250 e 350/ml. Isto sugere que atrasar a terapêutica até que a contagem de células T-CD4+ atinja níveis inferiores a 250/ml deva ser evitado.

Os dados actuais ainda são inadequados para poder recomendar a terapêutica antiretroviral a todos os doentes com contagem de células T-CD4+ >350/ml. Qualquer benefício teórico poderá ser suplantado por riscos desconhecidos ou pelas especificidades de cada indivíduo. Muito embora este facto, dados do *AIDS Therapy Evaluation Project (ATHENA, 2007)*, demonstraram que os doentes que começaram a terapêutica com valores de células T-CD4+ acima das 350/ml eram mais propensos a alcançar valores das mesmas células acima das 800/ml após sete anos de terapêutica. Um outro estudo baseado no *Johns Hopkins Clinical Cohort* demonstrou que os doentes que iniciavam a terapêutica com valores de células T-CD4+ abaixo dos 350/ml, alcançavam com menor frequência valores de células T-CD4+ acima de 400/ml, comparando com aqueles que começavam a terapêutica com valores mais altos de células T-CD4+.

Apesar dos possíveis benefícios do tratamento dos doentes com contagem de células superiores a 350 células/ml, há também considerações a fazer contra a sua implementação. Primeiro, o potencial absoluto da redução do risco da morbilidade e mortalidades relacionadas com a SIDA resultante do aumento do número de células T-CD4+ e supressão da carga viral, não é largo. Segundo, apesar de actualmente já existir opções seguras e razoáveis para implementação de regimes de primeira linha, a toxicidade a longo prazo permanece desconhecida. Por último, o tratamento antiretroviral requer aderência ao longo da vida, o que requer empenho e dedicação por parte do doente, apesar da decrescente qualidade de vida. Este facto, como já foi referido, se não conseguido, pode promover o rápido desenvolvimento de resistências (*OARAC, 2008*). A presença de comorbilidades – ex. infecção por HBV, nefropatia - idade, estado geral, impacto potencial na qualidade de vida e a aderência devem ser considerados aquando da decisão de quando iniciar a terapêutica nos casos da contagem de células T-CD4+ ser superior a 350 células/ml. Alguns especialistas sugerem que a terapêutica deva ser iniciada naqueles que evidenciam um rápido declínio das células T-CD4+ - diminuições de >120 células/ml por ano – antes que a contagem atinja 350 células/ml, para evitar uma rápida deterioração imunológica e subsequente progressão clínica. O Quadro-1 resume as recomendações americanas sobre quando iniciar o regime antiretroviral.



Estado clínico/contagem de céls. T-CD4	Recomendações
<ul style="list-style-type: none"> - História de doença definidora de SIDA, tal como uma infecção oportunista; - Contagem de células T-CD4+ <350 células/ml - Doentes grávidas - Doentes que se encontram co-infectados por uma infecção pelo VHB quando está indicado tratamento para o VHB - Doentes apresentam nefropatia associada ao VIH 	<p>Deve ser iniciada terapêutica antiretroviral</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Doentes assintomáticos com uma contagem de linfócitos T CD4+ >350 células/ml que não apresentam qualquer das situações acima descritas 	<p>A altura óptima para iniciar a terapêutica não se encontra claramente definida. Devem ser ponderados os benefícios e os riscos do tratamento.</p>

Quadro 1 : Recomendações (OARAC, 2008) para iniciar a terapia antiretroviral nos doentes cronicamente infectados pelo VIH-1

A ESCOLHA DA TERAPÊUTICA INICIAL

Uma vez que a decisão de iniciar a terapêutica foi tomada, o médico deve escolher quais os fármacos a usar no regime inicial. Esta decisão influenciará, não só a resposta à terapêutica inicial, mas também terá implicações nas opções de futuros regimes. O regime inicial geralmente é o mais eficaz, pois o vírus ainda terá que desenvolver resistência significativa aos fármacos. A escolha inicial do regime antiretroviral depende da susceptibilidade do doente aos fármacos - a transmissão de variantes resistentes nos países desenvolvidos varia entre 5% a 20% (Wheeler et al, 2007). A decisão é ainda influenciada por outros factores como a aderência aos fármacos, frequência da dosagem, tolerabilidade, comorbilidades e eventos adversos a curto ou a longo prazo. Actualmente, os regimes preferenciais são a combinação de dois NRTI's e adicionalmente, um NNRTI ou ou IP potenciado pelo ritonavir. Ambos os regimes resultam na supressão do ARN viral e no aumento da contagem de células T-CD4+ na larga maioria dos doentes (Hammer et al, 2008).

NNRTI vs IP

Em geral, os regimes que contêm um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI) ou um inibidor de protease (IP) potenciado pelo ritonavir – adicionados a dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTI's) - são recomendados como terapêutica de primeira linha, sendo que a escolha deve ser sempre individualizada (OARAC, 2008). Dando o exemplo de um estudo que envolveu 843 doentes (Riddler et al, 2008), foram comparados dois regimes: efavirenz – INNTR – mais dois INTR;



e lopinavir – IP potenciado pelo ritonavir - mais dois INTR. No grupo que foi prescrito o primeiro regime, 89% dos doentes tinha menos de 50 cópias/ml às 96 semanas comparando com os do segundo regime – 77%. O Efavirenz mais os dois InTR levou também a que a falha virológica acontecesse mais tardiamente que o lopinavir mais 2InTR – 24% vs 37% respectivamente. O valor das células CD4 aumentou mais, no mesmo intervalo de tempo, no grupo que tomava lopinavir mais InTR comparando com o efavirenz – 287/ μ L vs 230/ μ L, respectivamente. Diarreia e alterações nos triglicéridos ocorreram mais frequentemente no segundo grupo mas elevações na lipase foram mais vistas no primeiro grupo. Num outro ensaio randomizado realizado no México, onde foram comparados os mesmos regimes, foi sugerida vantagem farmacológica entre o grupo do efavirenz (*Madero et al, 2008*).

Inibidores da Protease

Cada inibidor da protease tem a sua potência virulógica, o seu perfil de efeitos adversos e as suas propriedades farmacocinéticas. Ao seleccionar um regime baseado neste grupo farmacológico, os clínicos devem considerar alguns factores como a frequência da toma, o potencial de interações medicamentosas, a função hepática, perfil de toxicidade do próprio IP e estado de gravidez (*OARAC, 2008*). Anormalidades metabólicas, como dislipidemia, má-distribuição lipídica e resistência à insulina, foram associadas ao uso dos IP's. Estes fármacos diferem entre si na sua propensão para causar estas complicações metabólicas. Se realmente graves, estes efeitos laterais podem resultar em consequências adversas a longo prazo, como um aumento de patologia cardíaca (*Hammer et al, 2008*).

Um estudo (*Eron et al, 2008*) comparando dois IP potenciados pelo ritonavir – fosamprenavir com lopinavir – concluiu que as respostas ao tratamento eram similares para aqueles que tinham cargas virais menores que 100 000 cópias/ml. Falha virológica foi incomum - 6% e 7% respectivamente - e nenhuma resistência assinalável foi descrita. Outros fármacos IP potenciados pelo ritonavir – atazanavir, darunavir e saquinavir - foram comparados com o lopinavir (*Clumeck et al, 2007; Walmsley et al, 2007; Molina et al, 2008*), sendo que nenhum deles se mostrou inferior a este último. O atazanavir pareceu ter maior eficácia quando os níveis de células CD4 estão baixos - < 50 cópias/ml – e ter menos efeitos laterais referentes ao metabolismo lipídico. Num pequeno estudo, houve menos falha virológica e menos resistência com o atazanavir potenciado pelo ritonavir do que com o atazanavir sem ritonavir concomitante (*Malan et al, 2008*).

A monoterapêutica inicial com Inibidores da Protease também foi avaliada, comparando o lopinavir com o lopinavir mais zidovudine, em pacientes com carga viral < 100000 cópias/ml (*Markowitz et al, 2007*). Foram poucos os doentes que recebendo a monoterapêutica alcançaram níveis de ARN viral abaixo do limite de detecção, e um grande número deles recebendo essa mesma terapêutica, sofreram resistência ao fármaco, tendo sido concluído que essa opção não é a ideal



NNRTI's

Quatro NNRTI's – delavirdina, nevirapina, efavirenz e etravirina – estão, actualmente, aprovados pela FDA. A administração deste grupo de fármacos como terapêutica inicial pode poupar os IP's para uso mais tardio, evitando assim a exposição dos doentes a alguns dos efeitos adversos associados a estes últimos. A maior desvantagem dos NNRTI's envolve a resistência do vírus ao fármaco (Wheeler et al, 2007), sendo por esta razão, recomendado um teste de resistência a todos os doentes que estão para iniciar esta terapêutica.

Na base dos resultados dos vários estudos elaborados, actualmente é recomendado o uso de efavirenz, como o NNRTI preferido (OARAC, 2008). Ensaio randomizados em larga escala demonstraram potente supressão viral nos doentes tratados com efavirenz; uma proporção substancial destes, apresentavam <50 cópias/ml de ARN viral durante pelo menos sete anos de acompanhamento (Gulick et al, 2006). Os estudos que estudaram regimes baseado em efavirenz com outros regimes, demonstraram que os grupos que tomavam efavirenz mais dois NRTI eram virologicamente mais activos que alguns regimes baseados em IP's mais dois NRTI (De Gruttola et al, 2003; Gulick et al, 2006) e do que regimes baseados em três fármacos do grupo dos NRTI (Gulick et al, 2004).

Duas grandes limitações do efavirenz devem ser relatadas: os efeitos adversos no sistema nervoso central (SNC) – que geralmente resolvem no prazo de uma semana – e os seus efeitos potencialmente teratogénicos. Em estudos de reprodução animal, o efavirenz causou anormalidades congénitas *major* no SNC, com níveis sobreponíveis do fármaco aos que seriam de esperar nos humanos (Sustiva, 2004). Alguns casos de defeito no tubo neural em pré-nascidos, em casos em que a mãe tomou efavirenz durante o primeiro trimestre da gravidez, foram também publicados (APRSC, 2007). Sendo assim, não é recomendado o efavirenz em mulheres grávidas durante o primeiro trimestre da gravidez ou em mulheres com alto potencial de engravidarem (OARAC, 2008).

NRTI's

Entrando agora no campo dos NRTI, a terapêutica dupla com dois dos fármacos deste grupo – associados a um NNRTI ou a um IP -, mantém-se como essencial na terapêutica antiretroviral. A bibliografia apoia o uso de tenofovir/emtricitabine - embora indivíduos com patologia renal documentada ou que necessitem de outros agentes nefrotóxicos, tenham um risco acrescido de toxicidade renal (Arribas et al, 2008). Dando um exemplo de um estudo randomizado realizado este ano que comparou esta dupla de fármacos com abacavir/lamivudine em 333 doentes durante 48 semanas (Smith et al, 2008), estes últimos não alcançaram os critérios de não-inferioridade em relação aos primeiros. A falência terapêutica ocorreu em 19% do grupo do abacavir/lamivudine em comparação com 13% do outro grupo em estudo, bem como quatro doentes no grupo abacavir/lamivudine versus zero do grupo tenofovir/emtricitabine desenvolveram



falência virulógica. Efeitos adversos foram relatados em apenas 6% deste último grupo e em 14% do grupo abacavir/lamivudine.

Comparou-se emtricitabine/tenofovir, num estudo randomizado em larga escala, com zidovudine/lamivudine, ambas em associação com efavirenz (*Joel et al, 2006*). Os resultados indicam, significativamente, uma melhor resposta ao regime com tenofovir/emtricitabine – mais tempo até falha viral – bem como um maior aumento no número de células T-CD4+ do hospedeiro.

A combinação abacavir/lamivudine, foi também comparada com tenofovir/lamivudine, num seguimento de 96 semanas, ambos combinados com o lopinovir potenciado pelo ritonavir. Os níveis de ARN do VIH dos doentes apresentaram-se abaixo das 50 cópias/ml em 68% do primeiro grupo e 67% do segundo, a meio do tempo de seguimento. Falha virológica confirmada ocorreu em 12% e 11%, respectivamente. As anormalidades no metabolismo dos lípidos foram maiores no grupo que recebeu abacavir/lamivudine.

Sabin et al (2008) investigaram a associação das últimas combinações acima referidas de NRTI's com a ocorrência de enfarte de miocárdio. Após terem sido controladas numerosas variáveis, um risco aumentado associado com abacavir/lamivudine foi demonstrado – 1,9 -, que embora pequeno, tem relevância para aquelas pessoas com factores de risco para enfarte de miocárdio. Muito embora a associação tenha sido demonstrada nesse estudo, a causa permanece desconhecida. O Quadro-2 resume as indicações (*OARAC, 2008*) para a terapêutica antiretroviral inicial em doentes *naives*.

Novos fármacos

Em 2007, o raltegravir – inibidor da integrase – foi aprovado para tratamentos experimentais (*Markowitz et al, 2007*), tendo sido, finalmente, aprovado. Foi comparado com o efavirenz e à quadragésima oitava semana, a proporção de indivíduos que tinha níveis de ARN abaixo das 50 cópias/ml era similar.

O maraviroc, um antagonista do receptor 5 da citocina cc, também aprovado em 2007, tem actividade antiretroviral só em doentes que apresentem a variante da doença que usa exclusivamente esses co-receptores, como já mencionado anteriormente. Foi comparado com o efavirenz, ambos combinados com zidovudine/lamivudine, onde 69,3% e 65% atingiu uma carga viral menor que 50 cópias/ml, respectivamente, revelando-se um fármaco francamente promissor.



	Opções de NNRTI ou IP	Opções de terapêutica dupla com NTRI
Esquema terapêutico de 1º linha	- <u>NNRTI</u> Efavirenz - <u>IP</u> Atazanavir + ritonavir Darunavir + ritonavir Fosempranavir + ritonavir Lopinavir + ritonavir	Tenofovir/emtricitabine
Esquema terapêutico alternativo	- <u>NNRTI</u> Nevirapina - <u>IP</u> Atazanavir (não potenciado) Fosamprenavir (não potenciado) Fosamprenavir + ritonavir Saquinavir + ritonavir	Abacavir + lamivudine para os doentes com teste negativo para o HLA B*5701 Zidovudina + lamivudina Didanosina + emtricitabina ou lamivudina

Quadro 2 – Componentes para a terapêutica antiretroviral recomendados (OARAC, 2008) para o tratamento da infecção pelo VIH-1 em doentes previamente não tratados

QUANDO MUDAR A TERAPÊUTICA

Os princípios para a modificação de regime, suprimindo o vírus com sucesso, não mudaram muito nestes últimos anos (Hammer *et al*, 2008). A selecção do novo regime deve levar em consideração história de abuso de drogas, a existência de um padrão fenotípico de resistência, a tolerabilidade e a interacção com outros possíveis fármacos. Nos casos de falência terapêutica – deterioração clínica ou laboratorial - devem ser incluídos pelo menos dois – e idealmente três – fármacos de primeira linha, bem como o uso de, pelo menos, uma nova classe de fármacos (Hammer *et al*, 2008). A mudança de um único agente poderá ser feita - podendo baixar a toxicidade, evitar interacções medicamentosas ou melhor a aderência, mantendo uma potência antiretroviral semelhante – embora não seja a recomendada, exceptuando nos casos de toxicidade farmacológica.

Não há evidências que demonstrem vantagens na continuação de qualquer NNRTI, nos casos de resistência a esta classe de fármacos. Tipicamente, são tratados com a inclusão de dois NRTI's mais um iP potenciado pelo ritonavir (Hammer *et al*, 2008). Se tal regime não poder ser administrado, a inclusão



de novas classes, como maraviroc ou raltegravir, deve ser considerada, se adequadamente suportados com outros fármacos activos contra o vírus (*Clotet et al, 2007; Mafruga et al, 2007*).

Para os vírus com algum grau de resistência aos IP, um IP potenciado pelo ritonavir, como o lopinavir, darunavir ou tipranavir, devem ser considerados (*Hammer et al, 2008*). Nesta questão, o darunavir parece ser mais activo que o lopinavir e mais tolerável que o tipranavir. Se não tiver sido previamente administrado, um INNTR deve ser incluído, tendo atenção às reacções medicamentosas capazes de surgir, assim como deve ser tentado dois InTR (*Hammer et al, 2008*).

Novos fármacos – raltegravir, maraviroc, etravirina – parecem ser particularmente promissores na situação de multirresistência aos agentes antiretrovirais. Comparando o primeiro fármaco, com um placebo associado a dois outros fármacos de base (*Cooper et al, 2008*), os níveis de ARN viral era inferior a 50 cópias/ml em 65% dos que tomaram raltegravir vs 31%, sendo que a resposta viral foi melhor conseguida naqueles em que os níveis basais de ARN eram menores e em que os valores basais das células CD4 eram mais elevados. Apesar da sua potência, a sua baixa barreira genética para a resistência implica a associação com outros agentes. Quanto ao maraviroc (*Hardy et al, 2008*), um estudo semelhante revelou uma variação dos níveis de ARN nesse grupo de $-1,68 \log_{10}$ vs $-0,78 \log_{10}$ do grupo do placebo. A resistência a este fármaco existe. Por último, o etravirina (*Trottier et al, 2008*) também foi avaliado e 65% destes apresentaram níveis de ARN abaixo das 50 cópias/ml em comparação com os 40% do grupo do placebo.

TERAPÊUTICA ANTIRETROVIRAL EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

Doentes com risco de uma infecção oportunista específica ou coinfeccções

A presença de coinfeccções ou um alto risco de certas doenças oportunistas, podem levar o médico a iniciar a terapêutica mais precocemente. A doença hepática pelo HBV ou HCV progride mais rapidamente naqueles co-infectados pelo VIH-1. No seguimento desta ideia, a progressão da doença hepática nos doentes co-infectados pelo VIH é mais lenta nos doentes que recebem terapêutica antiretroviral mais precocemente, isto para qualquer que seja o número de células T-CD4+ do hospedeiro (*Sherman et al, 2008*).

Foi examinado recentemente quando deveria ser começada a terapêutica antiretroviral em doentes com infecções oportunistas agudas (*Zolopa et al, 2008*). Foi concluído que foram reduzidos 6 meses de mortalidade e morbidade naqueles que começaram o tratamento o mais precoce possível após a data de apresentação de tal infecção oportunista, em comparação com aqueles que começaram a terapêutica



antiretroviral mais tardiamente. De realçar que tal estudo excluiu a tuberculose, sendo que esta infecção oportunista ainda é objecto de estudo, e que nada foi ainda concluído.

Nefropatia associada ao VIH

Até 30% das pessoas infectadas pelo vírus VIH tem função renal anormal (*Szzech et al, 2002; Gupta et al, 2004*). A doença renal proteinúrica é mais frequente em pessoas com descendência africana e em pessoas com diabetes, hipertensão, infecção pelo HCV, história familiar de doença renal, contagem de células CD4 <200/ µL ou valores de ARN do VIH superiores a 4000 cópias/ml (*Gupta et al, 2005*). A terapêutica antiretroviral pode melhorar a função renal e retardar, senão mesmo estagnar, a sua progressão (*Winstons et al, 2001; Walmsley et al, 2007*). Estudos observacionais sugeriram que a terapêutica antiretroviral podia prevenir a nefropatia associada ao VIH, baseadas no facto da sua ocorrência ter diminuído na era da HAART (*Lucas et al, 2004*).

Gravidez

A terapêutica antiretroviral (TAR), neste grupo de mulheres com ARN viral detectável, está indicada para melhorar a condição da mãe e para prevenir a transmissão ao feto. Como referem as “*Perinatal VIH Guidelines Working Group*” (2007), se as mães forem candidatas, esta terapêutica não deve ser negada em nenhum estágio da gravidez. De reforçar que esta terapêutica não deve incluir o efavirenz, devido aos seus possíveis efeitos teratogénicos.

CONCLUSÃO

Os últimos anos desde o surgimento da HAART testemunharam avanços significativos na compreensão da patogénese do VIH, o que se reflectiu nas contínuas descobertas das variadas complicações da doença, e destes tratamentos – actualmente existem mais de trinta fármacos para tratar a infecção. Tais factos aumentaram a complexidade do acompanhamento dos doentes, suplantando a ideia de que tal acompanhamento tende a ser, cada vez mais, especializado.

Apesar destes avanços, o acompanhamento dos doentes com VIH apresenta ainda numerosos desafios marcados pela toxicidade medicamentosa, pela aderência do doente à terapêutica, pelas manifestações clínicas relacionadas tanto pelos fármacos como pelo próprio VIH, bem como pelo desenvolvimento de resistência farmacológica. O futuro terá que perseguir tais desafios, para que um sempre melhor e mais eficaz acompanhamento seja feito à população atingida. Com a vontade e esforço político e social, este progresso pode levar a que mais de 90% da população seja eficazmente controlada.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee (2007). Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989 - 31 January 2007. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center
- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE; et al (2008). Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*
- Chambers AF, Groom AC, McDonald IC (2002). Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*; 2:563-72
- Clotet B, Bellos N, Molina JM; et al (2007). Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with VIH-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*.
- Clumeck N, van Lunzen J, Chialiade P; et al (2007). ARTEMIS: efficacy and safety of lopinavir (BID vs QD) and darunavir (QD) in antiretroviral-naïve patients. Presented at: 11th European AIDS Conference; Madrid, Spain.
- Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, et al (1997). Change in coreceptor use correlates with disease progression in VIH-1--infected individuals. *J Exp Med*; 185:621-8
- Cooper D, Gatell J, Rockstroh J; et al (2008). 48-week results from BENCHMRK-1, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant VIH-1. Presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections;
- Correl T, Klibanov OM (2008). Integrase inhibitors: A new treatment option for patients with VIH infection. *Pharmacotherapy*; 28:90-101
- De Gruttola V, Shafer RW, et al (2003). Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for VIH-1 infection. *N Engl J Med*; 349:2293-303 .
- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD; et al (2006). Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4⁺ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*.
- Emery S., Neuhaus JA, Phillips AN, et al (2008). Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*; 197:1133-44 .
- Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr; et al (2006). The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of VIH infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*; 368:476-482.
- Este J, Telenti A. (2007). VIH entry inhibitors. *Lancet*; 370:81-88
- Fätkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al (2005). Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with VIH-1. *Nat Med*; 11(11):1170-2.
- Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (2008). Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders in Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill 17th edition;
- Flandre P, Costagliola D. (2006). On the comparison of artificial network and interpretation systems based on genotype resistance mutations in VIH-1-infected patients. *AIDS*; 20:2118-20.
- Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al (2007). CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 45(2):183-92 .
- Gross R, Zhang Y, Grossberg R. (2005). Medication refill logistics and refill adherence in VIH. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*; 14: 789-793.



- Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al (2004). Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of VIH-1 infection. *N Engl J Med*; 350:1850-61 .
- Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al (2006). Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of VIH-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA*; 296:769-81.
- Gupta SK, Eustace JA, Winston JA; et al (2005). Guidelines for the management of chronic kidney disease in VIH-infected patients: recommendations of the VIH Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*; 40:1559-1585.
- Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dube MP. (2004) Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in VIH-infected patients. *Clin Nephrol*; ;61:1-6
- Hammer SM, Saag MS, Schechter M et al (2008). Treatment for adult VIH infection: 2008 recommendations of the InteARNtional AIDS Society–USA panel. *JAMA*
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al (1997). A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med*; 337(11):725-33 .
- Hardy D, Reynes J, Konourina I; et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic VIH-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE studies.
- Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al (2002). Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*; . 359(9312):1121-2 .
- Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, et al (2006). Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated VIH-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis*; 194(7):926-30.
- Ickovics JR, Cameron A, Zackin R, Bassett R, Chesney M, Johnson VA, et al (2002). Consequences and determinants of adherence to antiretroviral medication: Results from Adult AIDS Clinical Trials Group protocol 370. *Antivir Ther*.;7:185–93.
- Joel MD, Arribas J, et al (2006) TenofovirDF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine and Efavirenz. *N Engl J Med*.
- Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al (2003). CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced VIH-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss VIH Cohort Study. *Arch Intern Med*, 163:2187-95.
- Kempen John H (2008). Medical management of human immunodeficiency virus infection; 56:385–390
- Levy JA (1993). VIH pathogenesis and long-term survival. *AIDS*.7:1441-1410
- Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD (2004). Highly active antiretroviral therapy and the incidence of VIH-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS*;18:541-546.
- M, May M, Chêne G, et al (2002). Prognosis of VIH-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*; 360:119-29.
- Madero J, Villasis A, Mendez P, et al (2008). A prospective, randomized, open label trial of efavirenz versus lopinavir/ritonavir based HAART among antiretroviral therapy naïve, VIH infected individuals presenting for care with CD4 cell counts <200/mm³. 17th InteARNtional AIDS Conference; Mexico City, Mexico. Abstract TUAB0104.
- Madruca JV, Cahn P, Grinsztejn B; et al (2007). Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced VIH-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*
- Malan DR, Krantz E, David N; et al (2008). Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al (2002). Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to VIH-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*; 359(9308):727-32 .
- Markowitz M et al (2006). Potent antiviral efectof MK-0518, a novel VIH-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment naïve VIH-1 infected patients. Presented at: 16th inteARNtional AIDS Conference; August 13-18; Toronto, Canada. Abstract THLB0214



- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E; et al (2007). Rapid and durable antiretroviral effect of the VIH-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with VIH-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E; et al (2007). Rapid and durable antiretroviral effect of the VIH-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with VIH-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*.
- Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, et al (1998). Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 ARN to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*; 177(1):40-7.
- May M, Sterne JA, Sabin C, et al (2007). Prognosis of VIH-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*; 21:1185-97.
- Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al (1997). Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of VIH-1 infection. *Ann Intern Med*. 126(12):946-54.
- Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al (2007). Normalisation of CD4 counts in patients with VIH-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet*; 370:407-13 .
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J; et al (2008). Efficacy and safety of once-daily atazanavir/ritonavir compared to twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine in ARV-naive VIH-1-infected subjects: the CASTLE study, 48-week results. Presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, MA
- Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, et al (2004). The CCR5 and CXCR4 coreceptors--central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*; 20:111-26.
- Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, et al (1999). The use of plasma VIH ARN as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*; 13:797-804.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) (2008). Guidelines for the use of antiretroviral agents in VIH-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services 1- 146
- Perinatal VIH Guidelines Working Group (2007) Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant VIH-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal VIH transmission in the United States
- Riddler SA, Haubrich RH, DiRienzo AG; et al (2008). Class-sparing regimens for initial treatment of VIH-1 infection. *N Engl J Med*.
- Sabin C, Worm SW, Weber R; et al (2008), D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in VIH-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*; 371:1417-1426.
- Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. (2003) Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis*; 37:1112-1118.
- Sherman K, Andersen J, Butt A; et al (2008). Sustained long-term antiviral maintenance with pegylated interferon in HCV/VIH-co-infected patients: early viral response and effect on fibrosis in treated and control subjects. Presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
- Smith K, Fine D, Patel P; et al (2008). Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with once-daily lopinavir/ritonavir through 48 weeks in the HEAT study. Presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections;
- Stanic A, Grana J (2009). Revisão dos agentes antiretrovíricos para o tratamento da infecção pelo VIH. *Patient Care*; 14: 64
- Steinbrook R. (2007.) VIH in India-the challenges ahead, *N Engl J Med*; 356:1197–201.
- Sustiva (2004). Prescribing Information, Bristol Myers Squibb
- Szzech LA, Gange SJ, Van Der Horst C; et al (2002). Predictors of proteinuria and renal failure among women with VIH infection. *Kidney Int*; 61:195-202.



- Thiébaud R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al (2000). Clinical progression of VIH-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidémiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *AIDS*; 14:971-8.
- Trottier B, Johnson M, Katlama C; et al. Pooled 48-week analysis of DUET-1 and DUET-2: durable efficacy and safety results of efavirenz (TMC125; ETR_ in treatment-experienced VIH-infected patients.
- United Nations Development Programme (2005). Human Development Report
- Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J; et al (2007). Saquinavir/r (SQV/r) BiD versus lopinavir/r (LPV/r) BiD, plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD as initial therapy in VIH-1 infected patients: the GEMINI study. Presented at: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Madrid, Spain.
- Walmsley SL, Cotte L, Rusconi S; et al (2007). Treatment response to ritonavir-boosted tipranavir versus ritonavir-boosted lopinavir in VIH-1 patients with higher lopinavir mutation scores. *AIDS*;21:2245-2248.
- Wheeler W, Mahle K, BoADNr U, Kline R, Hall I, McKenna M. (2007). Antiretroviral drug-resistance mutations and subtypes in drug-naive persons newly diagnosed with VIH-1 infection, US, March 2003 to October 2006. Presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Los Angeles, CA.
- Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD; et al (2001). Nephropathy and establishment of a renal reservoir of VIH type 1 during primary infection. *N Engl J Med*;344
- Zolopa A, Andersen J, Komarow L; et al (2008). Immediate vs deferred ART in the setting of acute **AIDS**-related opportunistic infection: final results of a randomized strategy trial, ACTG A5164. Presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections;

