

Edição 2008

Mudanças de Tratamento

Quando o tratamento anti-retroviral falha:
terapêutica de segunda e terceira linha
e resistências aos medicamentos

- Se a carga viral volta a subir
- Testes de resistência
- Reforçar uma combinação, interromper o tratamento e outras estratégias
- Mudar de tratamento devido aos efeitos secundários
- Medicamentos novos e experimentais

GAT

Grupo Português de Activistas sobre Tratamentos de VIH/SIDA - Pedro Santos

Guia *Mudanças de Tratamento* escrito e editado por HIV i-Base.
Traduzido por Mariela Kumpera.
Adaptado por Maria José Campos, Marco Pina e Silva e Luís Mendão.
Revisto por Marco Pina e Silva, Manuel Domingues e Joana Almeida.

Índice

Glossário.....	04
Introdução.....	05
Resumo.....	06
Secção 1: Resistências e adesão.....	07
Secção 2: O tratamento está a falhar.....	08
2.1 O que é uma terapêutica de multiresistências (TMR)?.....	08
2.2 Porquê mudar de tratamento?.....	08
2.3 Como é possível que os medicamentos falhem e o doente continue a estar bem?.....	09
2.4 Os testes são importantes porquê?.....	09
Secção 3: O que fazer quando a carga viral volta a subir?.....	10
3.1 Testes sensíveis a 50 cópias/ml.....	10
3.2 Quando se deve mudar de tratamento?.....	10
3.3 Como escolher a combinação mais potente?.....	12
3.4 Será que, com alguns medicamentos, se desenvolvem resistências mais facilmente?.....	13
Secção 4: Quais são as causas da falência terapêutica?.....	14
Secção 5: Testes de monitorização.....	15
5.1 Teste da carga viral.....	15
5.2 Testes de resistência.....	15
5.3 TDM – Teste de monitorização dos níveis dos medicamentos.....	16
5.4 Quociente de inibição e QVI (VIQ em Inglês).....	17
Secção 6: Opções para a próxima combinação.....	17
6.1 Para que combinação mudar?.....	17
6.2 Terapêutica de segunda linha.....	17
6.3 Substituir um IP por outro IP.....	18
6.4 Como escolher novos medicamentos?.....	18
6.5 Usar ou não as opções disponíveis.....	18
Secção 7: Estratégias de tratamento.....	19
7.1 Reforçar um tratamento.....	19
7.2 T-20, o primeiro inibidor de entrada.....	19
7.3 Combinações com 5 ou mais medicamentos.....	20
7.4 Interrupções do tratamento.....	20
7.5 Reutilizar e reforçar os medicamentos (<i>boosting</i>).....	21
7.6 O uso de medicamentos em desenvolvimento.....	21
7.7 Como aproveitar a capacidade replicativa do VIH.....	22
7.8 Benefícios de se manter em tratamento.....	23
Secção 8: Mudar de tratamento para evitar efeitos secundários.....	23
8.1 Mudar de IPs para ITRNNs.....	24
8.2 Mudar para outros análogos nucleósidos.....	24
8.3 Mudar para outros ITRNNs.....	24
8.4 Mudar para outros IPs.....	24
Secção 9: Programas de acesso alargado e medicamentos experimentais.....	25
Secção 10: Informações suplementares.....	26

Glossário

- **ARV**
Anti-retroviral – um medicamento que é activo contra o VIH.
- **Doente naive**
Pessoa que nunca tomou medicamentos ARVs (nota: um doente naive pode ter resistências aos medicamentos anti-retrovirais se for infectado por uma estirpe de VIH resistente).
- **Experiente em tratamentos**
Pessoa que já tomou medicamentos ARVs.
- **HAART**
Terapêutica Anti-Retrovírica Altamente Eficaz ou terapêutica de combinação, geralmente constituída por 3 ou 4 medicamentos ARVs.
- **Inibidor do CCR5**
Tipo de medicamento que, bloqueando o co-receptor celular CCR5, impede o VIH de se unir à célula CD4. Os medicamentos deste tipo em desenvolvimento são o maraviroc e o vicriviroc.
- **Inibidor de Fusão**
Tipo de medicamento para o VIH que actua impedindo o vírus de se unir à célula CD4. O T-20 (enfuvirtide) é o único inibidor de fusão aprovado.
- **IPs (Inibidores da Protease)**
Família de fármacos que inclui o indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, fosamprenavir, atazanavir, lopinavir, tipranavir e darunavir.
- **ITRNNs (Inibidores Não-Nucleósidos da Transcriptase Reversa)**
Classe de medicamentos que inclui a nevirapina, o efavirenze, o TMC125 e a capravirina.
- **ITRNs (Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa) ou análogos dos nucleósidos**
Família de medicamentos que inclui o AZT, o d4T, 3TC, FTC, ddI e abacavir. O tenofovir é um inibidor da transcriptase reversa análogo dos nucleótidos e actua de modo semelhante.
- **Mega-Haart**
Terapêutica de combinação que conjuga cinco ou mais medicamentos anti-retrovirais, e que geralmente inclui 2 ou 3 inibidores da protease.
- **Mutação**
Mudança na estrutura do VIH que pode impedir a actividade de um ou mais fármacos ARVs.
- **Programas de acesso alargado**
Programas que permitem o acesso antecipado a medicamentos em fase experimental (ainda não aprovados), por parte de pessoas que deles precisam urgentemente (nota: Em Portugal este processo não está garantido para todos os que precisam).
- **Terapêutica de resgate**
Terapêutica de combinação de terceira linha, usada após se ter desenvolvido resistências a três ou mais classes de medicamentos ARVs.
- **Terapêutica de segunda linha**
Combinação de medicamentos ARVs usada após a falência do tratamento de primeira linha.
- **Teste da carga viral**
Análise ao sangue que mede a quantidade de VIH. Estes testes detectam valores geralmente a partir de um mínimo de 50 cópias/ml.
- **Teste de confirmação**
Um segundo teste efectuado para verificar o resultado do primeiro.
- **VIH-selvagem**
VIH que não desenvolveu mutações. As pessoas, geralmente, são infectadas por este tipo de vírus, embora se possa também ser infectado por estirpes virais com mutações.

Introdução

Em 2007, pela primeira vez em muitos anos, a abordagem para tratar pessoas experientes em tratamentos mudou drasticamente. Encontramo-nos, de facto, numa altura de grande entusiasmo e esperança, pois vários medicamentos novos foram disponibilizados simultaneamente.

Entre os novos fármacos podemos encontrar quer inibidores da protease (tipranavir e darunavir) activos contra a maioria dos vírus resistentes a IPs mais antigos, quer medicamentos pertencentes a duas novas classes (os inibidores da integrase e os bloqueadores – ou *inibidores* - do CCR5).

Actualmente, o objectivo do tratamento de pessoas com experiência anterior de tratamentos é conseguir atingir uma carga viral indetectável (ou seja, menos de 50 cópias/ml).

Em 2006, em alguns estudos, as combinações que incluíam pelo menos dois novos medicamentos activos – como, por exemplo, o darunavir e o T-20 – permitiam que até 70% dos doentes experientes em tratamento conseguissem que a sua carga viral baixasse para menos de 50 cópias/ml. A disponibilização, em 2007, em programas de acesso alargado, do inibidor da integrase raltegravir, do ITRNN etravirina e do bloqueador do CCR5 maraviroc, permite alargar ainda mais estas opções.

Esta brochura começa com uma secção sobre resistências, pois são estas que determinam quais os medicamentos que podem ou não ser eficazes. Do sucesso de uma combinação terapêutica em tornar uma carga viral indetectável dependerá a eventualidade dessa combinação vir a ser activa por apenas alguns meses ou durante vários anos.

Para a maioria das pessoas cuja carga viral desce abaixo das 50 cópias/ml, existe um risco muito pequeno de virem a desenvolver resistências. Enquanto o tratamento for bem tolerado, ele deve ser usado, tanto quanto possível, indefinidamente.

Isto é válido para a segunda, a terceira ou quaisquer combinações que se sigam.

A existência de resistências anteriores limita geralmente a eficácia dos novos medicamentos. Contudo, os medicamentos de uma nova classe não irão apresentar resistências cruzadas com medicamentos de uma outra classe. Para que estes medicamentos sejam eficazes devem sempre ser usados em combinações que incluam outros medicamentos activos.

Não se deve iniciar um novo esquema terapêutico com apenas um novo medicamento activo.

Um dos maiores problemas com que se depara quem escreve um guia sobre mudanças no tratamento é o facto de que ele será lido por pessoas em situações muito diversificadas de tratamento.

No grupo das pessoas com elevada experiência anterior de tratamentos, as opções também serão diferentes, consoante o seu actual estado de saúde e o risco de adoecer.

Se é verdade que a maioria das pessoas em falência terapêutica com os medicamentos actualmente disponíveis tenham boas hipóteses de atingir valores indetectáveis de carga viral em 2007, também pode acontecer que algumas pessoas possam desenvolver resistências a estes novos e mais recentes medicamentos.

Para alguém que se encontre nesta situação e que apresente uma contagem de CD4 estável a qualquer nível acima das 50 células/mm³, a recomendação geral é a de atrasar a mudança de tratamento até que estejam disponíveis dois outros novos medicamentos para os introduzir ao mesmo tempo. Se for possível atrasar a mudança no esquema terapêutico até haver três novos medicamentos, melhor ainda.

No caso de a contagem de células CD4 se encontrar, pelo contrário, abaixo das 50 células/mm³, então recomenda-se a introdução de novos fármacos, mesmo que se trate de apenas um novo medicamento. Isto deve ser feito, contudo, sabendo-se que esse novo medicamento introduzido individualmente está a ser utilizado como salva-vidas e que os benefícios dessa introdução irão, provavelmente, ser limitados.

Alterações a esta edição

Desde a última edição desta brochura, vários novos tratamentos se tornaram disponíveis, quer por terem sido aprovados, quer pela sua utilização através de programas de acesso alargado:

- o tipranavir foi aprovado na Europa;
- o darunavir está quase a ser aprovado e está acessível através de programa de acesso alargado;
- em 2006, foram apresentados resultados prometedores do primeiro inibidor da integrase, chamado

raltegravir, activo contra as actuais estirpes resistentes do VIH. Um programa de acesso nesta fase inicial está agora disponível no Reino Unido;

- um novo ITRNN em desenvolvimento chamado etravirina (TMC-125) está disponível em programa de acesso alargado;
- quando a presente edição foi para impressão, o bloqueador de CCR5 maraviroc estava prestes a ser disponibilizado em programa de acesso alargado, no Reino Unido.

Também acrescentámos vários novos gráficos e ilustrações e desenvolvemos a secção sobre acesso alargado a medicamentos.

Resumo

Decidir que medicamentos ARVs poderão funcionar melhor depois de se ter desenvolvido resistências é complicado e é uma área especializada dos cuidados para o VIH. Este guia tem como objectivo ajudar as pessoas seropositivas a discutir esta questão com o médico. Embora cada situação seja diferente, os tópicos seguintes resumem os pontos-chave da questão.

1. Quando a carga viral volta a subir após ter estado indetectável, não se deve entrar em pânico, mas levar a situação a sério, dando-lhe a devida atenção.
2. Quando se recebe um teste com o valor da carga viral elevado, deve fazer-se um segundo teste para verificar se o resultado do primeiro está correcto.
3. Se a carga viral continua a subir, e existem outras opções de medicamentos disponíveis, quanto mais rapidamente se mudar de tratamento, mais este será eficaz na redução da carga viral para níveis indetectáveis.
4. Tentar perceber a razão pela qual a combinação actual falhou. A causa pode estar relacionada com resistências prévias, com a adesão, com a assimilação dos medicamentos, ou com um conjunto destas razões. Esta avaliação também deve ser feita pelas pessoas cujo primeiro tratamento nunca permitiu que se atingisse níveis de carga viral indetectáveis (por exemplo, após 3-6 meses). É muito importante efectuar um teste de resistência.

5. Assegurar-se de que o seu médico consulta outros colegas com experiência de tratamento de pessoas em situação semelhante. Se se está a ser tratado numa consulta com relativamente poucos doentes, o médico pode, por exemplo, contactar especialistas de centros maiores, por e-mail ou por telefone.
6. Quando já se está a usar a segunda, a terceira ou uma combinação subsequente e se decide mudar de tratamento, deve-se escolher a combinação mais potente para o tratamento seguinte e usar o maior número possível de medicamentos novos que não apresentem resistências cruzadas com os medicamentos anteriores.
7. Monitorizar o novo tratamento cuidadosamente. Fazer um teste da carga viral nas primeiras 2-4 semanas depois da mudança e depois cada 1-2 meses. Quando se tem problemas de adesão ou efeitos secundários, falar com o médico sobre estas questões.
8. Manter-se actualizado sobre as investigações mais recentes. Descobrir quais serão os tratamentos novos a serem disponibilizados, sobretudo através de programas de acesso alargado. Se e enquanto estiver de boa saúde, não se precipite a tomar um novo medicamento, apenas porque é o único ao qual não tem resistências. Utilize sempre pelo menos dois novos medicamentos na seguinte combinação terapêutica.
9. Se apresentar uma contagem de células CD4 abaixo de 100 células/mm³ informe-se sobre o IL-2 (substância que pode potenciar o seu sistema imunitário).

É importante lembrar-se que, mesmo que apresente uma carga viral detectável e esteja à espera de novos tratamentos, é muito mais seguro manter-se num tratamento que inclua análogos nucleósidos e um inibidor da protease do que interromper todos os medicamentos de uma vez. Isto é especialmente verdade para quem apresenta contagens de CD4 inferiores a 100 células/mm³.

Secção 1: Resistências e adesão

As resistências aos medicamentos apenas se desenvolvem quando se está a fazer um tratamento que não suprime completamente a infecção. Pode desenvolver-se resistências a tratamentos para vírus como o VIH ou o da hepatite B, a infecções bacterianas como a TB ou a infecções fúngicas como a candidíase.

Tal ocorre quando os tratamentos não são suficientemente potentes para impedir a reprodução do vírus, bactéria ou fungo que causa a infecção. É por esta razão que são geralmente necessários pelo menos três medicamentos numa combinação para tratar o VIH.

As resistências surgem mais rapidamente se a infecção apresentar uma taxa de replicação elevada; no caso do VIH, numa pessoa seropositiva, todos os dias são produzidos vários biliões de novas cópias do vírus.

Ao produzir este vasto número de cópias, o vírus faz pequenos erros.

Estas mudanças ou erros são designadas por mutações. Isto significa que, na realidade, as pessoas seropositivas estão infectadas por milhares de tipos de vírus ligeiramente diferentes entre si que continuam a evoluir e alterar-se ao longo do tempo.

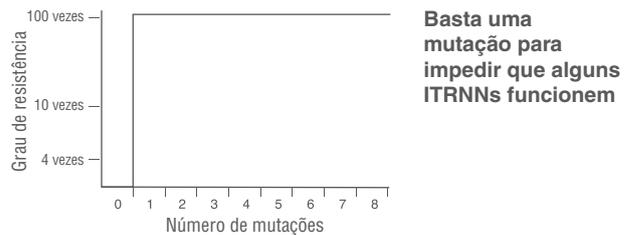
Quando não se está em tratamento, estas mudanças geralmente não afectam a resposta a uma terapêutica futura. Nenhuma mutação em particular é produzida em maior número, porque o VIH original é mais forte. A estirpe do VIH original chama-se “selvagem”.

No entanto, quando se está em tratamento e se desenvolve mutações, os medicamentos ARVs podem perder o seu efeito terapêutico. Com efeito, estes vírus com mutações que os tornam resistentes aos fármacos irão continuar a reproduzir-se até se tornarem o tipo de VIH prevaiente no organismo, pois apresentam uma vantagem competitiva sobre o vírus selvagem. Quando isto acontece, a pessoa torna-se resistente a esses medicamentos anti-retrovirais.

Para quem está em tratamento, quanto mais elevada é a carga viral, maior é a probabilidade de se desenvolver resistências. É por esta razão que é muito importante ter a carga viral o mais baixa possível. Mesmo quando se está com 50 a 500 cópias/ml, o vírus replica-se em número suficiente para se estar em risco de desenvolver resistências. No entanto, se a carga viral permane-

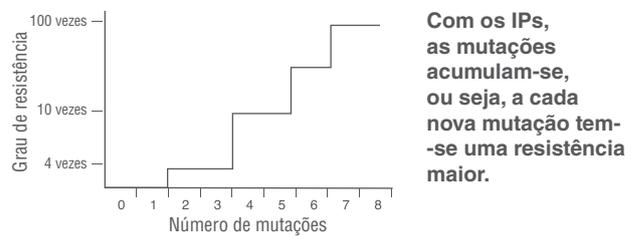
ce abaixo das 50 cópias/ml, o vírus produz tão poucas cópias por dia, que o desenvolvimento de mutações é muito pouco provável. Isto significa que os tratamentos podem ser usados durante muitos anos sem que se desenvolvam resistências.

Fig. 1 - Como uma mutação pode impedir que alguns ITRNNs funcionem



Alguns medicamentos tornam-se ineficazes após uma única mutação, como a nevirapina e o efavirenze (ITRNNs), o 3TC e o FTC (ITRNs). Outros medicamentos apenas são impedidos de actuar eficazmente após uma série de mutações.

Fig. 2 - A resistência aumenta com alguns ITRNNs



Quanto aos inibidores da protease, desenvolve-se primeiro uma ou duas mutações, que reduzem um pouco a actividade do medicamento. No entanto, ao continuar-se a tomar os mesmos medicamentos, mais mutações irão ser produzidas, tornando os medicamentos completamente ineficazes.

Por vezes, é possível ultrapassar a resistência aos inibidores da protease aumentando as doses destes medicamentos, geralmente potenciando-os com ritonavir.

A resistência e a adesão também estão estreitamente relacionadas.

Quando se esquece ou se atrasa uma ou mais tomas, de um ou mais comprimidos, aumenta-se o risco de desenvolvimento de resistências. Isto porque os níveis dos medicamentos descem abaixo do nível mínimo de segurança necessário para controlar o vírus.

As mutações que ocorrem enquanto se está com baixos níveis de concentrações de medicamentos podem bloquear a acção dos fármacos. Pode acontecer que, ao recomeçar ou continuar o tratamento, os medicamentos se tornem completamente ineficazes.

A adesão é de importância crítica quer se esteja na primeira, na segunda, terceira ou em qualquer combinação posterior.

A resistência e a adesão estão descritas em detalhe no guia “Introdução à terapêutica de combinação” do GAT - Pedro Santos.

Secção 2: O tratamento está a falhar

2.1 O que é uma terapêutica de multi-resistências (TMR)?

Designa-se por terapêutica de multi-resistência ou terapêutica de terceira linha o tratamento utilizado em caso de resistência a múltiplos fármacos; é a designação dada a qualquer combinação terapêutica utilizada depois de se ter desenvolvido resistência ao primeiro ou ao segundo regime terapêutico. Esta definição é também por vezes utilizada para se referir ao tratamento ARV dado às pessoas que já desenvolveram resistência a três ou mais famílias de medicamentos anti-retrovirais.

Embora nesta brochura já não se use a designação “terapêutica de resgate”, é provável que ela ainda seja usada por alguns médicos.

Há mais de 20 medicamentos anti-retrovirais disponíveis – ainda mais se se incluírem os que apenas estão disponíveis em ensaios ou em programas de acesso alargado. Porém, quando já se tem resistências a alguns medicamentos, muitos dos fármacos disponíveis da mesma classe não serão eficazes.

Após ter desenvolvido resistências, qualquer medicamento ARV deve ser tomado numa combinação que minimize ao máximo a possibilidade de novos surtos de resistências. Antes de escolher os medicamentos novos, contudo, deve-se perceber por que motivo o tratamento anterior falhou.

(Ver Secção 4: *Por que razão pode uma combinação falhar?*)

2.2. Porquê mudar de tratamento?

Há algumas situações em que é necessário ponderar a mudança de tratamento, mesmo quando a pessoa está bem:

- quando a combinação actual não consegue baixar a carga viral para menos de 50 cópias/ml;
- quando a carga viral volta a subir durante o tratamento;
- quando a combinação é eficaz, mas os efeitos secundários são demasiado difíceis de suportar.

Este guia ocupa-se principalmente das duas primeiras situações mas, na secção 8, poderá encontrar informações relativas à mudança de tratamento motivada pelos efeitos secundários.

Hoje em dia, é muito comum e, regra geral, muito fácil, mudar de tratamento por causa de efeitos secundários. Quando se desenvolve resistências a um qualquer medicamento, as opções futuras dependem do historial terapêutico de cada pessoa. O que é passível de funcionar para uma pessoa nem sempre é recomendável para outra.

- Geralmente a recomendação é mudar todos os medicamentos;
- Por vezes, pode-se mudar apenas um ou dois medicamentos;
- Outras vezes, pode-se adicionar medicamentos à combinação, de forma a intensificar o tratamento.

As circunstâncias em que se adopta cada uma destas abordagens são muito específicas.

2.3 Como é possível que os medicamentos falhem e o doente continue a estar bem?

Quando se usa o termo “falhar” para descrever um aumento na carga viral é, de facto, mais correcto empregar a expressão **falência virológica**.

A falência virológica está relacionada com as análises ao sangue, e não tem uma relação directa com o facto de uma pessoa se sentir bem ou mal. Refere-se, sim, ao risco de uma pessoa adoecer no futuro.

A expressão **falência clínica** é usada para descrever qualquer avanço da doença ou o aparecimento de novas doenças.

O doente, neste caso, sente-se mal. A falência clínica está muitas vezes relacionada com a falência virológica, mas pode surgir apenas vários meses após esta.

Em primeiro lugar, há um aumento da carga viral (falência virológica); em seguida, há uma diminuição da contagem das células CD4, expondo, assim, a pessoa seropositiva a um risco acrescido de adoecer (falência clínica).

2.4 Os testes de carga viral são importantes porquê?

A realização regular de testes de carga viral mostra se esta está indetectável ou se, pelo contrário, está novamente a crescer.

Se, por exemplo, a carga viral aumenta para 1000 cópias/ml e continua a subir, não há risco de doença imediata. De facto, se fosse possível manter a carga viral a este nível relativamente baixo seria seguro continuar com o mesmo tratamento.

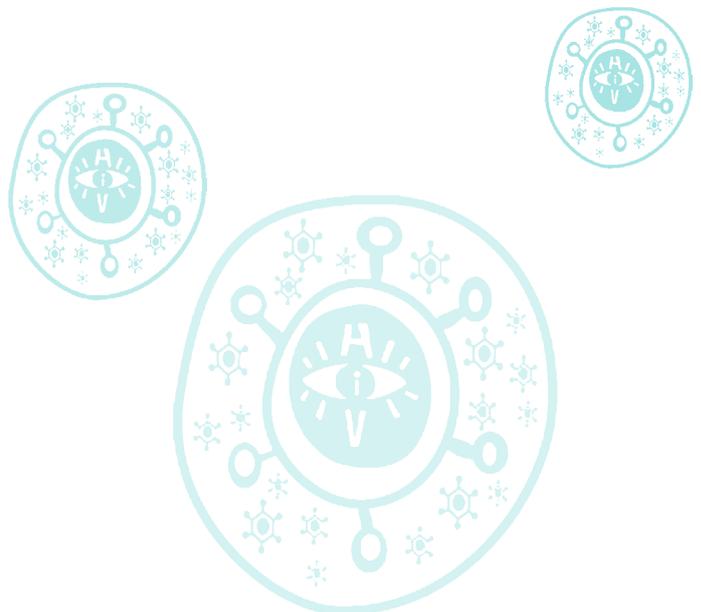
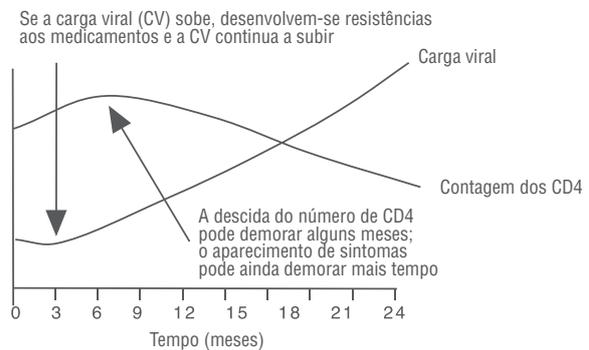
O problema é que, mesmo com uma carga viral de cerca de 1000 cópias/ml, o vírus consegue desenvolver resistências mais fortes aos medicamentos. A um dado momento, a carga viral irá subir para níveis muito mais elevados e os medicamentos tornar-se-ão completamente ineficazes. Nesta situação é mais difícil voltar a baixar a carga viral.

Algumas pessoas, por outro lado, apresentam uma carga viral que se mantém em níveis baixos, embora detectáveis, durante muitos meses, sem que continue a subir. Uma das explicações para este facto pode ser a de que as novas mutações virais tenham tornado o vírus menos activo (*fit*). Com o passar do tempo, porém, o vírus desenvolve geralmente outras mutações que o tornam novamente mais activo.

Os testes actualmente em desenvolvimento para medir o grau de actividade do vírus (ou *fitness* viral) não se encontram ainda disponíveis nas rotinas laboratoriais dos hospitais.

O grau de actividade (ou *fitness*, ou capacidade de replicação) do VIH é descrito mais detalhadamente na secção 8.

Fig. 3 - Primeiro sobe a carga viral, só depois surgem alterações no número de células CD4

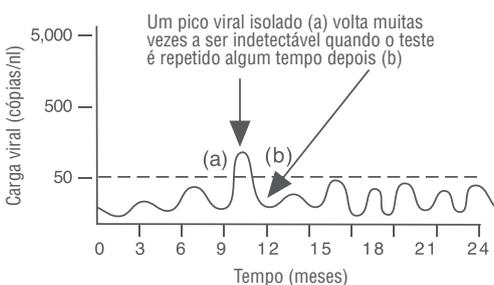


Secção 3: O que fazer quando a carga viral volta a subir?

- Quando a carga viral volta a subir, após ter estado indetectável, não se deve entrar em pânico, mas levar a situação a sério, dando-lhe a devida atenção;
- Quando se recebe um teste com o valor da carga viral elevado, deve fazer-se um outro teste para confirmar o resultado do primeiro.

Resultados esporádicos de carga viral com valores um pouco acima das 50 cópias/ml são comuns e chamam-se *blips* ou picos. A carga viral indetectável sobe de repente para as 50-2000 cópias/ml, para voltar a descer sozinha para níveis indetectáveis num espaço de poucas semanas.

Fig. 4 - São comuns os blips ou picos

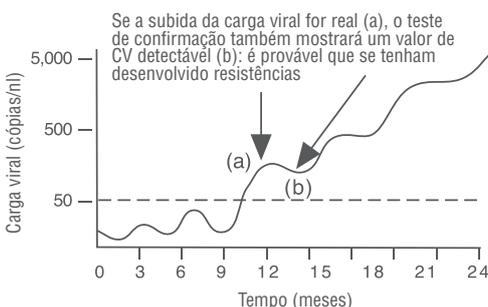


Outras infecções, como a gripe ou o herpes, bem como algumas vacinas, podem provocar um aumento temporário da carga viral. Alguns testes são também contaminados em laboratório, produzindo-se, assim, falsos resultados.

Um estudo demonstrou que mais de 50% dos *blips* entre as 50 e as 500 cópias/ml são apenas erros de laboratório. Estes erros podem ocorrer com todos os testes de carga viral.

Se o segundo teste não confirma o primeiro, evita-se mudar um tratamento eficaz e que pode continuar a sê-lo durante muitos anos.

Fig. 5 - As resistências são detectadas pelos testes de confirmação



Se, pelo contrário, o segundo teste mostrar uma carga viral com níveis semelhantes ou superiores aos do primeiro - e se, entretanto, se estiver estado a tomar todos os medicamentos prescritos à hora certa - é provável que se estejam a desenvolver resistências a alguns ou a todos os medicamentos da combinação.

3.1. Testes sensíveis a 50 cópias/ml

Todos os hospitais devem usar, por rotina, testes da carga viral que consigam detectar pelo menos 50 cópias/ml. Há já bastantes anos que estes testes vêm recomendados nas linhas de *orientação* terapêuticas (*Guidelines*) do Reino Unido.

A investigação actual está a tentar mostrar se uma redução da carga viral para menos de 5 cópias/ml apresenta algum benefício a longo prazo; até agora, porém, os resultados não são muito claros.

Além disso, os testes de carga viral têm uma margem de erro de três vezes. Isto significa que um resultado de 900 cópias/ml pode, de facto, corresponder a um qualquer valor entre as 300 e as 2.700 cópias/ml. Da mesma forma, um resultado de 90.000 pode corresponder a um qualquer valor real entre as 30.000 e as 270.000 cópias/ml.

Sempre que se reduz a carga viral para menos de 50 cópias/ml, é provável que se obtenha benefícios a longo prazo.

3.2. Quando se deve mudar de tratamento?

- Quando a carga viral continua a subir e existem outras opções terapêuticas disponíveis, quanto mais rapidamente se mudar de tratamento, mais eficaz irá ser a nova combinação na redução da carga viral para níveis indetectáveis.

Quanto mais cedo se detecta uma subida da carga viral, mais precocemente se pode intervir.

É sempre importante observar a tendência da evolução dos resultados da carga viral. Quanto mais tempo se espera para confirmar se uma tendência está a surgir, maior a possibilidade de desenvolvimento de resistências.

Quando se confirma que a carga viral voltou a subir, as opções dependem de uma série de factores:

- dos medicamentos usados nas combinações anteriores;
- do actual número de células CD4, bem como do seu valor mais baixo de sempre;
- do estado geral de saúde.

Algumas pessoas optam por mudar de tratamento se a carga viral se torna consistentemente detectável, acima das 50 cópias/ml.

A níveis muito baixos, entre as 50 e as 500 cópias/ml, é possível, por vezes, reforçar a combinação (*ver parágrafo 7.1*).

Uma outra estratégia é esperar até que a carga viral seja confirmada a 500 ou mais cópias/ml. Isto permite fazer um teste de resistência aos medicamentos ARVs.

Porém, adicionar apenas um medicamento novo à combinação poderá não ser suficiente. Quanto mais cedo se mudar de tratamento, maior é a probabilidade de que a combinação subsequente seja eficaz.

Na prática, muitas pessoas iniciam a combinação seguinte com níveis de carga viral muito mais elevados, situação que, frequentemente, se deve ao atraso da confirmação da subida da carga viral.

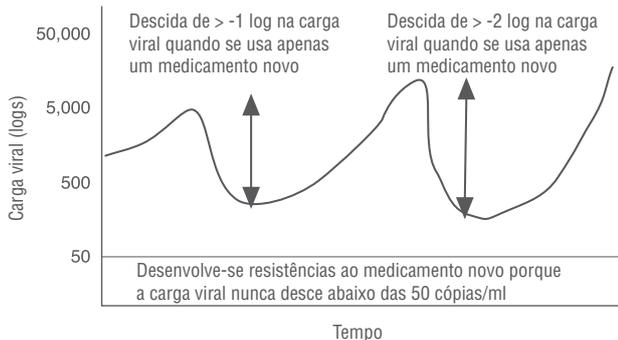
A probabilidade de que isto aconteça é maior quer quando se faz os testes com pouca frequência, quer quando se perde a oportunidade dos testes, isto é, quando os resultados demoram mais de duas semanas.

Quando não há medicamentos disponíveis para construir uma nova combinação, é possível continuar a tomar a mesma medicação, mesmo com níveis de carga viral mais elevados, e manter-se saudável, por vezes durante vários anos. Os análogos dos nucleósidos e os IPs vão continuar a contribuir para a combinação; quanto aos ITRNNs, o vírus facilmente lhes desenvolve uma resistência completa, pelo que vão deixar de ter efeito sobre a carga viral.

Uma estratégia importante é esperar até que mais medicamentos novos se encontrem disponíveis, de forma a que quando a mudança se der ela seja feita para uma combinação mais forte. Deve, por isso, evitar-se usar cada novo medicamento que entretanto for surgindo, em combinações fracas, que apenas duram alguns meses.

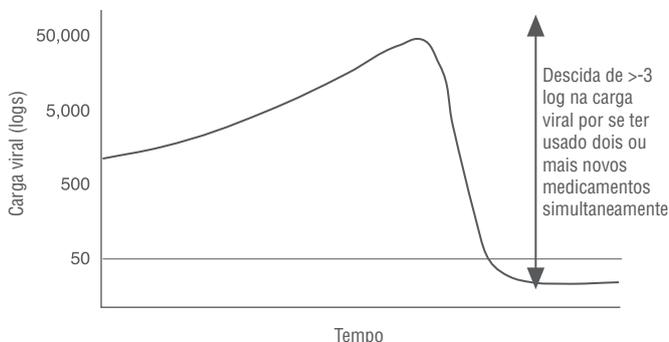
Adiar a mudança do tratamento

Fig. 6 - Usar apenas um ou dois medicamentos pode ser eficaz mas apenas a curto-prazo



Ao usar-se apenas um medicamento novo, reduz-se a possibilidade de se atingir uma carga viral inferior a 50 cópias/ml, aumentando as hipóteses do desenvolvimento precoce de resistências e da carga viral voltar a subir.

Fig. 7 - Esperar para usar três novas drogas tem mais probabilidades de manter a carga viral abaixo de 50 cópias/ml



Quando se espera que haja pelo menos dois novos medicamentos que possam ser usados simultaneamente, aumenta-se as hipóteses de reduzir a carga viral para <50 cópias/ml. Esta situação proporciona benefícios durante mais tempo.

Uma combinação com um medicamento novo e sem outros fármacos activos não é forte o suficiente para fazer descer a carga viral para <50 cópias/ml. Ela até pode reduzir a carga viral em 1-2 logs de cada vez, mas os benefícios serão apenas a curto prazo, pois a carga viral voltará a subir, com vírus resistentes.

Vale a pena considerar esta estratégia no caso apenas de a contagem de CD4 ser muito baixa (abaixo das 50 células/mm³) ou se se tiver outros sintomas graves.

Quando se espera até se possa usar pelo menos 2-3 novos medicamentos, há maiores probabilidades de a nova combinação poder reduzir a carga viral em 3 logs, ou seja, para menos de 50 cópias/ml.

Mesmo quando a carga viral continua a subir antes da mudança de tratamento, se se esperar até se poder usar pelo menos dois ou mais novos medicamentos activos, essa nova combinação irá ter mais probabilidades de baixar a carga viral para menos de 50 cópias/ml, o que irá reduzir bastante as hipóteses de se virem a desenvolver resistências. O tratamento, então, poderá ser eficaz por muito mais tempo, até mesmo durante anos.

3.3. Como escolher a combinação mais potente?

- Quando se está a tomar uma combinação de segunda ou terceira linha (ou superior) e se decide mudar de tratamento, deve-se escolher a combinação mais potente possível para o tratamento seguinte e usar o maior número possível de novos medicamentos que não apresentem resistências cruzadas com os medicamentos anteriores.

É importante informar-se sobre ensaios clínicos em pessoas na mesma situação. Quem inicia uma combinação de segunda ou terceira linha apresenta geralmente resultados inferiores em comparação com pessoas que estão ainda na primeira combinação terapêutica ARV.

Embora todos os medicamentos sejam testados individualmente e em combinações diferentes, nem sempre existem estudos que correspondem exactamente à combinação de todas as pessoas.

Investigue sobre a probabilidade de interações medicamentosas em combinações menos frequentes.

Um dos meios para medir a potência de um medicamento, é a quantificação da descida da carga viral que este provoca. Este valor é medido, geralmente, em "logs". Um log é uma potência de 10. Uma descida de 20.000 para 20 cópias/ml corresponde a uma redução da carga viral de três logs. Quanto maior é o *log drop* (descida da carga viral, em logs) num ensaio, mais potente é a combinação.

Uma outra forma de medir a eficácia de um fármaco, é avaliar a percentagem de pessoas que estão a tomá-lo que apresentam uma carga viral abaixo das 50 cópias/ml. Quanto mais próximo este valor estiver de 100%, mais potente é o medicamento e maior é a probabilidade de que seja eficaz.

Além disso, não é suficiente comparar apenas as estatísticas publicadas. É necessário entrar também em linha de conta com o estado de saúde das pessoas recrutadas no ensaio e avaliar se a sua situação é, à partida, semelhante.

Assim, se todos os participantes num ensaio apresentarem, à partida, uma carga viral baixa ou uma contagem das células CD4 elevada é mais fácil atingir resultados impressionantes.

Escala log: a escala log é um múltiplo de um factor de 10

1 \log_{10} = 10	1,5 log = 30	1,7 log = 50
2 \log_{10} = 100	2,5 log = 300	2,7 log = 500
3 \log_{10} = 1.000	3,5 log = 3.000	3,7 log = 5.000
4 \log_{10} = 10.000	4,5 log = 30.000	4,7 log = 50.000

Verifique também a duração do ensaio e por quanto tempo foram seguidos os participantes. Saber que os resultados duraram um ou mais anos, dar-lhe-á mais confiança a longo prazo.

Resultados extraordinários a curto prazo podem apenas significar que a combinação é fácil de tolerar e a adesão não é difícil.

- É importante monitorizar cuidadosamente o novo tratamento. Fazer um teste da carga viral 2-4 semanas após a mudança de tratamento e, a seguir, efectuar testes de rotina cada 1-2 meses.

Quando se tem problemas com a adesão ou com os efeitos secundários, deve-se discutir a situação com o médico.

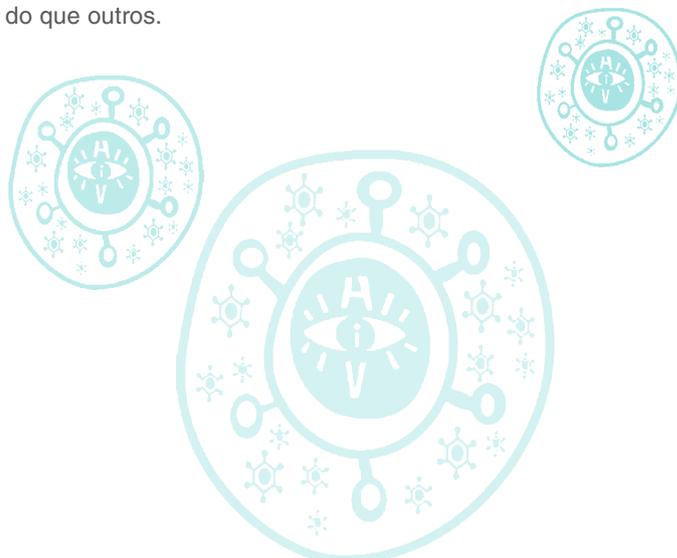
3.4. Será que, com alguns medicamentos, se desenvolve resistências mais facilmente?

Para alguns medicamentos é suficiente uma única mutação do vírus para que este se torne completamente resistente ao fármaco. É o caso do 3TC, do FTC, da nevirapina e do efavirenze.

Embora sejam medicamentos potentes, são vulneráveis a falências precoces, quando usados em combinações que não são potentes o suficiente para reduzir a carga viral abaixo das 50 cópias/ml.

Alguns medicamentos, como o ddI e o d4T, desenvolvem resistências de um modo que ainda não é inteiramente compreendido. Nem sempre é possível relacionar um conjunto de mutações com a resistência aos medicamentos.

Os análogos dos nucleósidos podem desenvolver resistência cruzada entre os medicamentos da sua classe. Geralmente, também há resistência cruzada entre os ITRNNs. Embora haja resistência cruzada entre os IPs, alguns IPs apresentam mais probabilidade de resistência cruzada do que outros.



Secção 4: Quais são as causas da falência terapêutica?

- Tentar perceber a razão pela qual a actual combinação falhou. Pode ser que a causa esteja relacionada com resistências prévias, com a adesão, com a absorção dos medicamentos, ou uma combinação destas causas. Isto aplica-se também às pessoas cujo primeiro tratamento nunca permitiu atingir valores de carga viral indetectáveis (por exemplo, após 3-6 meses).
- É muito útil fazer um teste de resistência aos ARVs, tal como consta nas linhas de orientação terapêuticas (*Guidelines*).

Qualquer decisão de mudar de tratamento deve ser baseada na razão pela qual o anterior tratamento falhou. A falência deve-se, geralmente, a uma das causas descritas na tabela a seguir ou a uma combinação destas.

Quer o doente, quer o médico, devem ter plena consciência da importância de todas estas causas na escolha da nova combinação, de forma a evitar a repetição dos mesmos erros.

Uma combinação pode falhar porque:

- | | |
|---|--|
| i) A combinação anterior não era suficientemente potente. | Podem ter sido usados menos de três medicamentos activos ou três medicamentos menos potentes. |
| ii) Embora os medicamentos estivessem a ser tomados à hora certa, não eram assimilados adequadamente pelo organismo. | <p>A quantidade de medicamento assimilada pelo organismo pode variar bastante de uma pessoa para outra.</p> <p>O peso corporal pode ter influência: quando se tem um peso superior ou inferior à média pode ser necessário um ajuste da dose.</p> |
| iii) Antes de começar a combinação, já se tinha resistências a alguns dos medicamentos. | <p>Se se juntou novos medicamentos aos que se estavam já a usar, aumentou-se o risco de resistências.</p> <p>Quando se está infectado com uma estirpe de vírus já resistente, por exemplo, ao AZT, o uso deste medicamento é completamente ineficaz.</p> |
| iv) Não se estava a tomar todas as doses à hora certa. | <p>A adesão é crucial e a adesão perfeita é tão eficaz como um medicamento novo.</p> <p>Quando frequentemente se esquece ou se atrasa as doses de um ou mais medicamentos, ou quando se tem problemas em seguir as orientações para a dieta e as restrições alimentares, deve-se encontrar um modo de não repetir o mesmo padrão de comportamento na combinação seguinte.</p> <p>É necessário pedir apoio para aprender a lidar de outra forma com a adesão.</p> |

O que fazer:

Usar a combinação mais potente possível. Descobrir todas as opções possíveis e as que têm mais probabilidade de ser eficazes.

Isto pode ser verificado com o TDM (teste de monitorização dos níveis dos medicamentos), um teste pouco caro que mede a quantidade de medicamento assimilada no sangue.

As diferenças individuais podem ser significativas. Os IPs, as combinações de dois IPs, os ITRNNs e possivelmente o T-20 podem ser testados por este meio.

Efectuar testes de resistência aos ARVs para saber quais são os medicamentos que ainda pode usar.

Mudar o máximo possível de medicamentos na próxima combinação.

Evitar o uso de medicamentos que apresentem resistência-cruzada com os da última combinação.

Informar-se sobre os serviços de apoio à adesão disponíveis no seu hospital. Falar com o médico, enfermeiros ou outros trabalhadores de saúde formados no apoio à adesão. Contactar o GAT para mais informações sobre material informativo de apoio.

Quando não se consegue seguir o esquema de tomas de uma combinação ou os efeitos secundários são intoleráveis, deve-se mudar de medicação.

Efectuar os testes genotípicos e fenotípicos de resistência para saber quais são os medicamentos que ainda pode usar.



Secção 5: Testes de monitorização

5.1. Teste da carga viral

O teste da carga viral é o teste mais sensível para verificar se o tratamento não perdeu o efeito terapêutico. Os hospitais usam os testes que medem a concentração viral até um mínimo de 50 cópias/ml.

Quando se está em tratamento, deve-se efectuar testes de monitorização da carga viral pelo menos cada 3 meses.

A carga viral deve ser monitorizada cada 2-4 semanas após qualquer mudança de tratamento.

5.2. Testes de resistência

Os testes de resistência podem mostrar quais os medicamentos a que o vírus desenvolveu resistências e quais os medicamentos que provavelmente perderam eficácia terapêutica.

As linhas de orientação terapêuticas (*guidelines*) do tratamento no Reino Unido aconselham a realização de um teste de resistência antes de mudar de tratamento.

Embora estejam a ser desenvolvidos testes mais sensíveis, a carga viral deve ser de um modo geral superior a 500-1000 cópias/ml para que se obtenham resultados fiáveis. Além disso, a colheita de sangue deve ser efectuada ainda enquanto se está a usar a combinação que está a falhar.

Há dois tipos de testes de resistência:

O **teste genotípico de resistência** analisa a estrutura do vírus da pessoa seropositiva e as mutações que adquiriu por comparação com o “vírus selvagem”. Geralmente cada mutação está associada à resistência a um medicamento específico ou a um grupo de medicamentos.

Ao comparar as mutações da estrutura do VIH de um doente com as mutações conhecidas pode-se obter uma ideia bastante aproximada dos medicamentos que provavelmente não irão ter efeito terapêutico.

Embora este teste não detecte níveis muito baixos de resistências, pode ser de importância vital na escolha dos medicamentos para a combinação seguinte.

Este teste é muito menos dispendioso do que tomar medicamentos ineficazes que seriam usados de outra forma. Idealmente os resultados deste teste deveriam estar disponíveis no prazo de uma semana.

O teste genotípico não pode prever quais serão os medicamentos eficazes, mas pode mostrar quais não terão efeito terapêutico. No caso de multiresistência isto é fundamental.

O **teste fenotípico de resistência** analisa o efeito dos medicamentos da combinação ARV sobre o VIH do doente. Mostra a sensibilidade ou a resistência aos fármacos e a eficácia de cada medicamento. Os resultados mostram o nível de resistência do VIH do doente por comparação com a estirpe selvagem, que é sensível aos medicamentos.

Por exemplo, uma resistência de 10 vezes a um medicamento significa que se deveria tomar uma quantidade 10 vezes superior de medicamento para conseguir o mesmo efeito que o fármaco tem sobre o vírus selvagem.

A interpretação dos testes fenotípicos é complicada. Por vezes não está bem esclarecido até que nível medicamentos individuais se mantêm activos e isto pode variar para cada medicamento.

Actualmente, os resultados têm níveis críticos (*cut-offs*) diferentes para cada laboratório. Os valores mostrados a seguir (dos laboratórios Virco) são um guia de orientação para uma perda de sensibilidade de 80% quando comparados com os valores referentes ao “vírus selvagem”. Os valores dos *cut-offs* (níveis críticos) irão ser diferentes dependendo de como é efectuado o teste:

AZT	9.6	indinavir	40.1
3TC	3.4	saquinavir	26.5
ddI	2.6	nelfinavir	7.3
d4T	2.0	lopinavir	56.1
abacavir	1.9	fosamprenavir	9.6
tenofovir	2.1	tipranavir	5.4
efavirenze	6.0	darunavir	96.9
nevirapina	8.0		

Apenas se recomenda testes fenotípicos quando os resultados dos testes genotípicos não são suficientemente claros. Isto deve-se ao facto de os testes fenotípicos

serem muito mais caros. Além disso, o prazo para obter os resultados é mais longo, de 2 a 4 semanas, porque estes testes não podem ser realizados no hospital e porque fazer crescer uma cultura de vírus demora tempo.

5.3. TDM – Teste de monitorização dos níveis dos medicamentos

Este teste mostra se o nível de um medicamento no sangue, por exemplo, de um IP ou de um ITRNN, é adequado. Estudos recentes indicaram que existe uma relação entre o nível do T-20 no sangue e o seu sucesso terapêutico. Por isso, o TDM pode ter um papel importante para as pessoas que usam o T-20.

O teste “Virtual Phenotype”, disponível em alguns hospitais, usa os resultados do teste genotípico de resistência, comparando-os com uma ampla base de dados dos resultados fenotípicos correspondentes.

Em Portugal, o TDM só existe para alguns medicamentos e apenas em alguns hospitais, através de programas patrocinados pelas empresas produtoras.

Testes de resistência aos ARVs

– 16 –

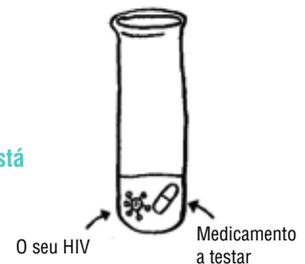
TESTE GENOTÍPICO

O teste genotípico analisa se a estrutura genética de uma amostra de VIH mudou.



TESTE FENOTÍPICO

O teste fenotípico avalia se os anti-retrovirais que se está a tomar ainda são eficazes.



Nota: Os testes de resistência só conseguem detectar as resistências aos medicamentos que se está a tomar ou que se tomou há pouco tempo.

As doses dos medicamentos anti-retrovirais são estudadas para uma pessoa de constituição média. No entanto, na prática, as diferenças individuais na assimilação dos medicamentos podem variar de modo considerável.

Em muitas situações o TDM tem uma aplicação prática imediata na verificação das doses, incluindo:

- quando se usam combinações que não foram estudadas, tais como as novas combinações de dois IPs, ou no caso de se usar IPs em combinação com ITRNNs, onde um medicamento pode afectar o nível de outro. Isto é sobretudo importante para os novos fármacos;
- quando é necessário individualizar as doses numa combinação de dois IPs potenciados. Se não há recomendações de dosagem para os dois IPs po-

tenciados, o TDM pode ajudar a ajustar as doses com segurança, de forma a obter a mais adequada de cada um;

- quando se tem problemas hepáticos, renais, hemofilia ou outras patologias que justifiquem uma monitorização cuidadosa.

Por exemplo, muito tempo após a aprovação dos medicamentos amprenavir e abacavir, realizaram-se estudos dos níveis no sangue destes fármacos que mostraram que os níveis eram demasiado elevados em pessoas com problemas hepáticos. Nestes casos, recomenda-se, e é mais seguro, reduzir a dose.

Isto pode acontecer com outros inibidores da protease. Como o fígado trabalha de modo menos

eficaz, o organismo leva mais tempo a eliminá-los. Com doentes nesta situação é mais fácil estabelecer as doses individualmente;

- em todas as crianças em tratamento. As diferenças na velocidade de crescimento e no modo como as crianças metabolizam os medicamentos em idades diferentes nem sempre estão definidas. Mesmo quando as doses são calculadas com base no peso ou superfície corporal, muitas vezes precisam de ser alteradas;
- deve considerar-se a realização do TDM sempre que a assimilação dos medicamentos esteja alterada, como por exemplo, quando se tem diarreia grave.

A utilização conjunta dos testes TDM e de resistência produz melhores resultados do que a sua utilização individual.

5.4. Quociente de inibição e QVI (VIQ em inglês)

Está a ser investigada a possibilidade de individualizar ainda mais os tratamentos usando testes que determinam o Quociente de Inibição (IQ, em inglês) ou Quociente Virtual de Inibição - *Virtual Inhibitory Quotient* (VIQ). Estes testes ao sangue analisam a capacidade replicativa

do vírus (*fitness viral*). Existem vírus resistentes e não resistentes que são mais fortes do que outros.

Os testes IQ e VIQ estão a ser integrados com os resultados dos testes TDM e de resistência para fornecer informação sobre a sensibilidade aos medicamentos (que está relacionada com a concentração de medicamentos) a nível individual, o que se pode traduzir em cuidados mais dirigidos e, por isso, eficazes.

Estes testes ainda não estão disponíveis mas constituem uma área de investigação muito prometedora.

Teste de tropismo viral

O teste de tropismo viral é um teste novo que é apenas usado se se tenciona tomar um medicamento da família dos inibidores do CCR5. Os únicos inibidores do CCR5 actualmente em desenvolvimento são o maraviroc e o vicriviroc.

A maioria das pessoas apresenta partículas virais que usam um receptor chamado CCR5 para se ligar à célula imunitária CD4. Na doença avançada, o vírus, por vezes, passa a ligar-se a um outro receptor, chamado CXCR4. Após esta mudança e até em pessoas em que o vírus usa os dois receptores, um bloqueador do CCR5 não será eficaz.

- 17 -

Secção 6: Opções para a próxima combinação

6.1. Para que combinação mudar?

A escolha da nova combinação depende do historial dos tratamentos anteriores e dos resultados actuais dos testes.

Depende também da razão pela qual o tratamento anterior falhou e dos resultados dos testes TDM e de resistência descritos no parágrafo 5.2 e 5.3.

6.2. Terapêutica de segunda linha

(após a falência do primeiro tratamento anti-retroviral)

Quando a primeira combinação falha, recomenda-se mudar para pelo menos três medicamentos completamente novos.

Todos os IPs apresentam alguma resistência cruzada com os outros IPs e todos os ITRNNs actuais apresentam resistência cruzada com os outros ITRNNs. Por esta razão, é provavelmente mais seguro substituí-los por medicamentos de uma outra classe, mesmo quando os testes de resistência não mostram resistências a estes fármacos.



- Se previamente se usou uma combinação tripla feita com base em ITRNNs, pode-se agora iniciar uma combinação de três ou quatro medicamentos novos que inclua um ou dois IPs.
- Se previamente se utilizou uma combinação com base em IPs, pode-se agora usar uma combinação de três medicamentos novos que inclua um ITRNN.

6.3. Substituir um IP por outro IP

Quando se muda atempadamente uma combinação com base num IP, pode usar-se um outro IP, potenciado com ritonavir, numa combinação de quatro medicamentos. Pode-se também mudar para IPs mais recentes, que podem ter menos resistências cruzadas.

- Quanto mais cedo se muda a primeira combinação, maiores são as probabilidades da combinação seguinte ser bem sucedida.
- As hipóteses de sucesso estão relacionadas com a possibilidade de mudar outros medicamentos ao mesmo tempo.
- A utilização de dois novos ITRNs (d4T, AZT, 3TC, FTC, ddl, abacavir e tenofovir) conseguirá a resposta mais forte. Alguns ITRNs não podem ser usados em conjunto (i.e. d4T e AZT, ou tenofovir e ddl, ou 3TC e FTC).

A resistência cruzada entre os ITRNs é uma questão complexa e continua a ser investigada. Quando se desenvolve resistências ao AZT e ao 3TC, o abacavir ou o tenofovir podem ou não ser menos eficazes - dependendo do padrão exacto das mutações. Quando se desenvolve resistências ao abacavir, o 3TC e o FTC não irão ter efeito terapêutico. Até à data, a importância da resistência cruzada entre o AZT e o d4T ainda não foi plenamente compreendida.

6.4. Como escolher novos medicamentos?

Os resultados dos ensaios clínicos, incluindo os ensaios de medicamentos novos, constituem a melhor fonte para procurar informação sobre a eficácia de um medicamento novo. Tais resultados devem também, se

possível, incluir informação sobre os diferentes padrões de resistência. Há alguns princípios gerais que, uma vez verificados, aumentam a probabilidade de sucesso do novo esquema terapêutico:

- sempre que possível, usar medicamentos de uma classe diferente;
- sempre que possível, usar medicamentos de classes já usadas, às quais não se tenha desenvolvido resistências (i.e., mudar de tratamento enquanto o nível da carga viral está baixo);
- é preferível usar um número maior de medicamentos, de forma a obter-se mais benefícios desse uso conjunto.

6.5 Usar ou não as opções disponíveis

Muitas vezes, não se usa um determinado medicamento numa combinação de forma a não “queimar uma opção”. Isto pode significar, no entanto, que a combinação terapêutica resultante não é tão potente como poderia ser. Embora se possa estar a usar o último medicamento disponível, este pode contribuir com o reforço necessário para que a combinação seja eficaz. Quando se necessita de um tratamento eficaz com urgência, são poucas as circunstâncias em que convém poupar um único medicamento.

Uma excepção é o caso de se saber que um medicamento novo estará, garantidamente, disponível num futuro próximo. Nesta situação, pode ser preferível esperar pelo medicamento novo antes de mudar o tratamento.

Recomenda-se esta estratégia sobretudo quando o nível da carga viral está estável, qualquer que ele seja. O facto de se iniciar um tratamento novo com todos os medicamentos novos ao mesmo tempo tem um maior impacto terapêutico do que ir acrescentando os medicamentos gradualmente.

Secção 7: Estratégias de tratamento

Os melhores resultados são obtidos quando se usa uma combinação nova que inclua três novos medicamentos a que o vírus seja sensível. Quando tal não é exequível, existem várias outras abordagens possíveis. No caso de haver multirresistência aos fármacos, poderá ser necessário usar mais do que uma abordagem.

7.1. Reforçar um tratamento

Quando se altera um esquema de tratamento, a regra geral é mudar sempre o maior número possível de medicamentos. No entanto, em certas circunstâncias, pode-se adicionar apenas um único medicamento à combinação existente. Esta abordagem é geralmente utilizada apenas numa fase muito precoce da falência terapêutica.

Pode-se também reforçar o tratamento, adicionando um medicamento a uma combinação que tem efeito terapêutico, mas não o suficiente para baixar a carga viral para níveis indetectáveis.

- Adicionar um medicamento nunca usado (i.e., por exemplo, acrescentar um análogo nucleósido a uma combinação tripla de primeira linha por forma a obter uma combinação mais potente, constituída por quatro medicamentos).
- Adicionar um medicamento já usado mas que pode ainda ter efeito terapêutico. Isto inclui continuar a usar o 3TC ou o FTC para tornar o VIH mais fraco, ou acrescentar um IP, no caso de não haver resistência cruzada completa com os anteriores IPs.

Geralmente, só se deve reforçar uma combinação *adicionando um medicamento completamente novo enquanto a carga viral está ainda a descer ou está estável.*

Se se reforçar uma combinação quando a carga viral já começou a subir ou quando é superior a 500 cópias/ml, corre-se o risco de se estar a acrescentar uma monoterapia a uma combinação que já está a falhar. Corre-se, então, o risco de se desenvolver resistências ao novo medicamento.

Pode-se também reforçar uma combinação potenciando os medicamentos que a compõem. Neste caso, aumenta-se a concentração de alguns medicamentos:

- adicionando um segundo IP (i.e. acrescentando ritonavir a uma combinação que contenha ataza-

navir, indinavir ou saquinavir, de forma a reforçar a actividade terapêutica do IP principal);

- aumentando a dose de um medicamento se os testes de monitorização dos níveis dos medicamentos (ver secção 5) mostrarem que o nível de absorção do fármaco é inadequado.

Pode-se reforçar uma combinação acrescentando ritonavir, mesmo quando a carga viral já tenha voltado a subir. Se isto for feito a tempo, a carga viral pode descer novamente para níveis indetectáveis, sem que se desenvolva resistências aos medicamentos que se está a usar.

7.2. T-20 - O primeiro inibidor de entrada

O T-20 é também denominado enfurtivida ou Fuzeon®. É o primeiro medicamento de uma nova classe de medicamentos para o VIH, chamados inibidores de entrada, e é activo contra estirpes de VIH que são resistentes aos análogos nucleósidos, aos ITRNNs e aos IPs.

Não se deve usar o T-20 quando é o único medicamento activo numa combinação. Para poder proporcionar benefícios a longo prazo, o T-20 deve ser usado em combinação com outros medicamentos activos.

As orientações terapêuticas recomendam o uso do T-20 numa fase precoce da falência terapêutica e antes do desenvolvimento de resistências a todos os medicamentos; deve ser usado sobretudo para apoiar os mais recentes IPs - o tipranavir/r, o darunavir/r, ou o raltegravir (MK-0518).

Quando qualquer um destes IPs era usado numa combinação onde era também usado o T-20 pela primeira vez, as taxas de resposta eram quase duas vezes superiores quando comparadas com as taxas de resposta das combinações terapêuticas onde era usado apenas o novo IP.

À medida que novos medicamentos se vão tornando disponíveis, há a expectativa de que irão produzir resultados melhores se usados em conjunto com o T-20, do que os resultados conseguidos com o uso do T-20 isoladamente.

O T-20 é administrado por injeções subcutâneas, duas vezes por dia. Antes de o utilizar, são disponibilizadas informação e formação adequadas para que a pessoa seropositiva possa preparar e administrar a injeção so-

zinha. Nos E.U.A., está a ser estudado um novo sistema de injeção do T-20 sem agulhas, um aparelho chamado Biojector, que poderá tornar o processo mais fácil.

No caso de se ter desenvolvido resistências a todos os medicamentos e a contagem das células CD4 se mantiver estável a quase qualquer nível acima das 50 cópias/mm³, pode ser preferível poupar o T-20 e esperar até que possa ser combinado com estes ou outros medicamentos novos.

Quando a contagem de CD4 está abaixo das 50 células/mm³, recomenda-se o uso do T-20, de forma a ajudar à subida do número de células CD4 a curto prazo, mesmo que facilmente se possam desenvolver resistências, no caso de a carga viral se manter detectável.

O T-20 pode constituir uma opção usada apenas por um período limitado de tempo, até que seja disponibilizado outro medicamento sensível para o substituir.

– 20 –

Algumas pessoas que estejam actualmente a tomar o T-20 com bons resultados, mas que apresentem efeitos secundários importantes, poderão substituí-lo pelo raltegravir.

7.3. Combinações com 5 ou mais medicamentos

Quando não há opções terapêuticas suficientes para formar uma nova combinação e se desenvolveu resistências a todas as classes de medicamentos disponíveis, pode-se aumentar o número de medicamentos no novo esquema terapêutico.

Tem-se obtido resultados positivos ao usar o maior número possível de medicamentos que possam ainda contribuir para a redução da carga viral. Estas combinações incluem, muitas vezes, 2 ou 3 inibidores da protease.

O objectivo é:

- usar *qualquer* medicamento que possa ter alguma eficácia terapêutica;
- *não confiar* num medicamento que pode ser ineficaz.

Por exemplo:

- no caso de se ter usado AZT, 3TC e ddI na combinação anterior, é provável que o abacavir tenha pouca eficácia na seguinte. Do mesmo modo,

usando-o com apenas mais dois medicamentos, continuará a ser pouco potente. No entanto, ao combiná-lo com cinco ou seis medicamentos, e ainda que a sua actividade terapêutica seja pequena, obter-se-á o reforço suplementar necessário para diminuir a carga viral para níveis indetectáveis;

- quando a combinação que está a perder efeito terapêutico inclui um inibidor da protease, é provável que se desenvolvam resistências aos outros IPs. Neste caso, pode não ser suficiente mudar para uma combinação tripla com apenas um inibidor da protease. No entanto, se se adicionar um ou dois inibidores da protease a uma combinação tripla, há maior probabilidade de se atingir valores indetectáveis de carga viral.

Incluir o 3TC ou o FTC em qualquer combinação MDR ou de terceira linha, mesmo quando se desenvolveu resistências a este medicamento, é uma opção a considerar. Isto porque o VIH que é resistente a estes medicamentos constitui uma estirpe mais fraca.

Dado que os esquemas de toma e os efeitos secundários destas combinações são muitas vezes difíceis de gerir, é indispensável procurar apoio adicional. Alguns hospitais proporcionam serviços de apoio à adesão. Mas sempre que for necessário, deve-se falar com um médico ou uma enfermeira.

Quanto mais fraca for uma combinação, menos provável será a sua eficácia a longo prazo. Essencialmente, o objectivo da terapêutica MR ou de terceira linha é ganhar tempo até que novos medicamentos sejam desenvolvidos.

Os estudos sobre o uso de cinco ou mais medicamentos mostraram que os melhores resultados se obtêm quando se faz uso dos testes TDM, dado que, deste modo, se asseguram as doses individuais mais eficazes dos inibidores da protease e dos ITRNNs.

7.4. Interrupções do tratamento

A menos que se tenha razões e objectivos positivos bem definidos para interromper o tratamento, hoje em dia pensa-se que - no tratamento do VIH multirresistente - os riscos das interrupções do tratamento são maiores do que os benefícios.

Entre as desvantagens, incluem-se:

- a carga viral voltar a subir, por vezes, em poucas semanas e para níveis elevados;
- a contagem das células CD4 descer. Nas pessoas que já têm contagens baixas de células CD4, a descida pode ser mais acentuada. O risco pode também ser maior se a contagem teve valores muito baixos no passado. Por vezes, após uma descida, é difícil recuperar o nível anterior de células CD4, mesmo quando o tratamento é eficaz em reduzir a carga viral.
- Num estudo, foi constatado que existe um risco acrescido de doenças associadas ao VIH causado pela descida das contagens de células CD4 (embora, porém, não tenha sido confirmado por outro estudo). Isto pode estar relacionado com os valores mais baixos das anteriores e das actuais contagens.

Caso se pretenda fazer um intervalo no tratamento, deve considerar-se, em alternativa, a hipótese de se optar por um regime mais simples, “de manutenção”. Continuar a tomar apenas o 3TC ou este em conjunto com um IP potenciado, irá manter a carga viral reduzida, enquanto espera pela próxima combinação.

Em caso de interrupção terapêutica, o número de células CD4 deve monitorizar-se cuidadosamente, ou seja, com frequência. Esta vigilância deve ser efectuar-se, pelo menos, mensalmente. A decisão em relação ao reinício da terapêutica deve basear-se nas alterações dos valores das contagens de CD4.

7.5. Reutilizar e reforçar os medicamentos (*boosting*)

Mesmo quando já se usou a maioria dos medicamentos ARVs disponíveis, pode ainda compor-se uma combinação terapêutica, pois é possível que ainda não se tenham desenvolvido resistências a todos os fármacos.

As resistências podem, nalguns casos, ser ultrapassadas aumentando o nível dos medicamentos.

O ritonavir é, há vários anos, utilizado para reforçar (*boost*) os níveis de outros IPs no sangue. Com esta estratégia, muitas vezes, a resposta ao tratamento melhora.

Alguns inibidores da protease podem reforçar (potenciar) os níveis de outros IPs dentro das células, onde a concentração dos medicamentos é mais importante. Por exemplo, quando o atazanavir e o saquinavir são ambos reforçados com uma dose pequena de ritonavir, os níveis do saquinavir nas células mantêm-se mais elevados durante um período de tempo mais longo.

As combinações de IPs duplamente reforçados estão actualmente a ser investigadas.

Um pequeno estudo demonstrou que pode ser particularmente útil reutilizar o ddl, pois ele consegue reduzir a carga viral mesmo quando há resistências aos análogos dos nucleósidos (até 4 mutações).

Em combinações de 6 ou 7 medicamentos, pode haver benefícios mesmo com o uso de apenas dois medicamentos novos. Entretanto, quando todas as opções já foram usadas, vale a pena tentar regimes que incluam medicamentos já anteriormente utilizados.

7.6. O uso de medicamentos em desenvolvimento

- É importante manter-se actualizado sobre os medicamentos com maior probabilidade de se tornarem disponíveis ao longo do próximo ano, sobretudo através de programas de acesso alargado. Se estiver de boa saúde, porém, não se precipite a tomar um desses fármacos, só porque é o único em relação ao qual não tem resistências.

Os novos inibidores da protease - como o darunavir (TMC-114), já disponível desde 2007 - podem ser activos em pessoas com resistências aos IPs anteriores.

A etravirina (TMC-125), agora disponível num programa de acesso alargado, é o ITRNN em fase mais avançada de desenvolvimento e pode ser activo contra o VIH resistente aos ITRNNs. Estes e outros medicamentos estão a ser testados e podem estar disponíveis em alguns hospitais.

Os bloqueadores do CCR5, um tipo de inibidores de entrada, também estão em desenvolvimento. O composto em fase mais avançada de desenvolvimento é o maraviroc, actualmente disponível no Reino Unido num programa de acesso alargado.

Não está esclarecido se os bloqueadores do CCR5 serão eficazes quando a carga viral for elevada e a contagem de CD4s muito baixa. A razão desta dúvida é que na doença avançada o vírus deixa de usar o receptor CCR5 e passa a usar um outro, o CXCR4.

Os inibidores da integrase pertencem a uma classe de medicamentos que actuam numa fase diferente do ciclo de vida do vírus, impedindo a integração do seu ADN no ADN do núcleo da célula CD4. O raltegravir é um inibidor da integrase que está disponível em programas de acesso alargado. Nos primeiros ensaios, produziu reduções mais precoces e mais substanciais na carga viral em comparação com o efavirenze (ambos com o tenofovir e o FTC).

Os inibidores de maturação constituem uma outra potencial nova classe de ARVs, interferindo num dos últimos processos do ciclo de vida do VIH, tendo como resultado a produção de vírus não infecciosos. Contudo, nenhum destes compostos estava disponível, no momento desta edição.

- Mantenha-se actualizado sobre as mais recentes investigações de novos medicamentos e estratégias de tratamento.

7.7. Como aproveitar a capacidade replicativa do VIH

A maioria das abordagens às terapêuticas de resgate apresentadas neste guia está a ser usada há vários anos. Recentemente, porém, investigações várias têm tentado perceber se a capacidade replicativa do vírus (ou *fitness* viral), pode ser aproveitada de outra forma.

A capacidade replicativa do vírus diz respeito à eficácia do vírus em produzir cópias de si próprio. As mutações genéticas, se por um lado tornam o vírus resistente aos vários medicamentos, traduzem-se também em menos capacidade replicativa do próprio vírus. Portanto, um vírus resistente é mais fraco do que o vírus selvagem

Muitas pessoas, por exemplo, continuam a usar o 3TC ou o FTC apesar de terem desenvolvido a mutação 184V. A razão para este uso encontra-se no facto desta mutação reduzir a capacidade replicativa do vírus conseguindo-se, assim, manter a carga viral mais baixa.

Isto significa que pode haver benefícios em manter ou o 3TC ou o FTC em qualquer combinação de terceira linha. Uma outra estratégia para aproveitar o efeito da menor capacidade replicativa do VIH pode consistir em rodar várias combinações cada 1-3 meses. Esta estratégia apenas pode ser proposta a alguém que já tenha desenvolvido resistências a todos os tratamentos disponíveis.

O efeito que se pretende obter de cada medicamento ou combinação é provocar o reaparecimento das resistências relacionadas com estes medicamentos. As resistências no início do tratamento estão geralmente relacionadas com uma reduzida capacidade replicativa durante pelo menos 4-8 semanas.

A menor capacidade replicativa acaba por ser ultrapassada por mutações que entretanto vão surgindo; ao rodar-se, então, para a combinação seguinte consegue obter-se um novo leque de vírus resistentes, com menos capacidade replicativa.

Esta poderia ser uma importante nova abordagem para quem não tem outras opções.

Além disso, nesta modalidade terapêutica, em cada combinação poderiam ser usados menos medicamentos o que iria reduzir o risco dos efeitos secundários provocados por combinações de 5 ou mais medicamentos.

Um estudo italiano mostrou como esta estratégia pode ser aplicada na prática, num grupo de 34 doentes altamente experientes.

A combinação terapêutica era alterada com base nos resultados do teste genotípico de resistência, sempre que a carga viral voltava a subir acima das 10.000 cópias (indicação de que um vírus com melhor capacidade replicativa se tinha desenvolvido). Cada combinação incluía apenas 3-4 medicamentos e tinha uma duração média de 6 meses. A estratégia foi mantida durante dois anos.

Esta abordagem também resultou num aumento significativo do nível de células CD4 (em cada período de 4 meses), sugerindo poder constituir uma alternativa ao uso de combinações com 5 ou mais medicamentos ou às interrupções do tratamento.

Isto mostra como é importante tentar atingir uma carga viral indetectável. Mas quando isso não é possível, ela constitui uma nova estratégia de manutenção, até que, pelo menos, novos medicamentos se tornem disponíveis.

7.8. Benefícios de se manter em tratamento

- É importante lembrar que, mesmo quando se tem uma carga viral **detectável** e se está à espera de um tratamento novo, é mais seguro manter-se num tratamento com análogos nucleósidos e um inibidor da protease do que interromper todos os medicamentos.

Isto é válido sobretudo para quem tem contagens de CD4 inferiores a 100 células/mm³.

É certamente preferível continuar um tratamento do que simplesmente interrompê-lo de uma vez.

As combinações de manutenção devem incluir análogos dos nucleósidos mais um ou dois inibidores da protease, mesmo quando se desenvolveu resistências aos actuais medicamentos. É particularmente importante continuar o tratamento quando se tem contagens de células CD4 inferiores a 200 cópias /mm³.

Quando se tem uma carga viral elevada, pode não haver benefícios em continuar a usar o efavirenze ou a ne-

virapina. Por exemplo, se um teste de resistência mostrar que se desenvolveu mutações associadas à resistência a estes medicamentos, é pouco provável que eles tenham efeito terapêutico contra o VIH.

Quando não se tem outras opções de tratamento e sobretudo quando se tem contagens de células CD4 baixas - o que torna uma interrupção ainda mais arriscada (ver secção 7.4) - é provável que se beneficie de algum modo da terapêutica. Esta estratégia dá prioridade à manutenção da contagem das células CD4 num nível estável, em relação ao risco de desenvolver resistências. No caso de se estar à espera de um IP novo, os investigadores sugerem a redução do tratamento a um regime de manutenção constituído unicamente por análogos nucleósidos. Isto irá reduzir o risco de desenvolver resistências cruzadas adicionais ao novo IP.

No caso de se estar à espera de um análogo nucleósido novo, pode ser preferível usar IPs potenciados no regime de manutenção.

Embora não definitivas, pode beneficiar-se destas estratégias ao longo de vários anos, enquanto os medicamentos novos estão a ser desenvolvidos. Nesta situação, uma monitorização rigorosa é fundamental.

- 23 -

Secção 8: Mudar de tratamento para evitar efeitos secundários

A maior parte da informação contida neste guia tem por objectivo ajudar as pessoas que querem mudar de tratamento porque a sua combinação se tornou ineficaz contra o VIH.

No entanto, muitas pessoas mudam de tratamento ou para evitar efeitos secundários ou para passar para um regime com um esquema de tomas mais simples.

É provável que as pessoas mudem de terapêutica mais frequentemente devido aos efeitos secundários do que a uma falência terapêutica. De facto, é fundamental que a combinação que se está a tomar seja bem tolerada.

Com mais de 20 medicamentos disponíveis, é possível adaptar os tratamentos às necessidades individuais.

No passado, muitos médicos mostravam-se relutantes em mudar qualquer regime que fosse eficaz contra o VIH, mas isto tem vindo a mudar.

A mudança de medicamentos pode ser segura, desde que se continuem a tomar substâncias com potência semelhante. Na dúvida, deve usar-se quatro ou mais medicamentos na nova combinação, em vez de apenas três.

O historial dos tratamentos anteriores é importante e deve-se monitorizar cuidadosamente a carga viral pelo menos cada 2-4 semanas após qualquer mudança.

8.1 Mudar de IPs para ITRNNs

Considerava-se que mudar de IPs para ITRNNs podia ajudar a evitar ou reverter a acumulação de gorduras ou as alterações metabólicas associadas à lipodistrofia. No entanto, alguns estudos recentes, entre os quais o M03-613 em doentes naive que comparavam o uso de lopinavir/r + zidovudina/3TC versus efavirenze + zidovudina/3TC sujeitos a um scan DEXA indicam que a lipoatrofia parece mais provocada pelo ITRNN do que pelo IP. Em relação à lipohipertrofia não há diferenças significativas na incidência (muito alta) entre o uso do IP ou ITRNN. O ACTG 5142 que compara um regime de lopinavir/r + efavirenze versus efavirenze + 2 ITRN parece chegar a conclusões semelhantes, pelo que estudos adicionais para rever as recomendações para a gestão da lipodistrofia são necessários. Algumas mudanças podem também reduzir os níveis do colesterol e triglicéridos e a combinação resultante pode ter menos comprimidos e restrições dietéticas.

É mais provável que as mudanças funcionem quando se tem acumulação de gordura (na zona do abdómen, nas mamas ou nos ombros).

8.2 Mudar para outros análogos nucleósidos

A maioria das combinações inclui, pelo menos, dois análogos nucleósidos (AZT, d4T, ddl, 3TC, FTC, abacavir e tenofovir) e muitos actuam de modo semelhante contra o VIH. Desde que não se tenham desenvolvido resistências a outros nucleósidos, pode-se mudar repetidamente para um medicamento alternativo desta classe.

- Os sintomas de neuropatia periférica (formigueiro ou dor nas mãos ou nos pés), podem ser provocados pelo d4T, ddl ou, mais raramente, pelo 3TC. Neste caso, deve-se mudar estes medicamentos antes que os sintomas se agravem ou se tornem permanentes.
- O d4T e o AZT estão relacionados com a perda de gordura na face. Hoje em dia, é muito comum substituir estes medicamentos pelo abacavir ou o tenofovir.
- Quando se tem náuseas ou cansaço de forma continuada a tomar o AZT (ou Combivir® ou Trizivir®, que contém AZT) deve-se mudar para outra combinação.

As combinações com três análogos nucleósidos apenas se recomendam em circunstâncias específicas.

8.3 Mudar para outros ITRNNs

A nevirapina e o efavirenze têm potência semelhante, mas um conjunto de efeitos secundários diferentes. A nevirapina tem sido mais associada ao *rash* da pele e à toxicidade hepática. O efavirenze, por seu lado, com alterações do humor, perturbações nos padrões de sono e sonhos vívidos - no início do tratamento e, mais raramente, a longo prazo.

Quando se tem efeitos secundários difíceis de tolerar provocados por um destes medicamentos, pode geralmente passar-se de um para o outro sem interromper o tratamento ou mudar os outros medicamentos.

Quando se muda para a nevirapina, é muito importante iniciar o tratamento com uma dose de 200 mg uma vez por dia, durante as primeiras duas semanas.

8.4 Mudar para outros IPs

Quando se muda de um IP para outro, é muito importante não passar para uma combinação menos potente.

Não há perigo em alterar um IP para dois IPs, pois dois são considerados mais potentes. Não há, provavelmente, complicações em trocar IPs usados em combinações duplas potenciados, embora esta opção esteja menos estudada.

O guia do GAT “Tratamento para o VIH/SIDA - evitar e gerir melhor os efeitos secundários” contém informação detalhada sobre como mudar de tratamento para evitar os efeitos secundários.



Secção 9: Programas de acesso alargado e medicamentos experimentais

Os programas de acesso alargado (PAAs) permitem que algumas pessoas usem medicamentos antes de serem aprovados, ou seja, após a investigação ter demonstrado que são eficazes, mas enquanto se encontram ainda em processo de aprovação, o que pode durar mais de seis meses. A maioria dos novos medicamentos são disponibilizados em PAAs; é difícil, por vezes, porém, prever quando irá ter início um novo programa.

Estes medicamentos podem ser indispensáveis para uma terapêutica de resgate bem sucedida. As pessoas que entram nestes programas são monitorizadas cuidadosamente, para detectar eventuais efeitos secundários e verificar a actividade terapêutica da medicação.

Estes programas não estão disponíveis em todos os hospitais. Pode ser necessário registar-se nouro hospital para conseguir o acesso. O médico deve poder ajudar neste processo. É importante saber quais os medicamentos que estão próximos da aprovação e falar com o médico sobre a possibilidade de os poder usar.

Os quatro medicamentos em desenvolvimento mais importantes, disponíveis em programas de acesso alargado em 2007 (darunavir, raltegravir, etravirina e maraviroc) aparecem brevemente resumidos mais à frente neste texto.

Outros medicamentos novos podem tornar-se disponíveis antes da próxima actualização deste guia, incluindo os inibidores da protease das empresas farmacêuticas Pfizer (AG-001859) e NCI (UIC-020301), os bloqueadores do CCR5 da empresa Takeda (TAK-652) e da Merck (CMPD 167) e um inibidor de maturação da Panacos (PA-457).

É pouco provável que todos estes compostos cheguem a ser medicamentos aprovados; ficamos, porém, com uma ideia da amplitude da investigação actual.

Novos medicamentos disponíveis em programas de acesso alargado (PAAs) em 2007

Darunavir, Prezista®

O darunavir é um inibidor da protease desenvolvido pela empresa farmacêutica Tibotec. Anteriormente designado por TMC-114, o seu nome comercial é Prezista®.

Quando esta brochura for para impressão, provavelmente irá ser o próximo medicamento a ser aprovado

na Europa. Em Junho de 2006 foi aprovado nos EUA; em Dezembro de 2005 ficou disponível no Reino Unido através de um programa de autorização individual de uso.

O darunavir tem de ser potenciado pelo ritonavir e a sua dose é de 600 mg mais 100 mg de ritonavir, ambos duas vezes por dia. Quando usado em conjunto com outros medicamentos activos, pode ser eficaz contra um vasto leque de estirpes de VIH resistentes aos inibidores da protease. As pessoas que iniciaram simultaneamente e pela primeira vez o T-20 e o darunavir tinham 63% de probabilidades de conseguir uma carga viral indetectável.

Raltegravir

O raltegravir está a ser desenvolvido pela empresa Merck e, em princípio, será o primeiro inibidor da integrase a ser aprovado. Como actua de forma diferente em relação aos medicamentos já existentes, irá ser eficaz contra as estirpes virais resistentes aos medicamentos actuais. Deve ser usado com outros medicamentos activos para evitar o desenvolvimento de resistências.

O raltegravir deve ser tomado duas vezes por dia, com ou sem comida e não precisa de ser potenciado pelo ritonavir.

Em comparação com o efavirenze, provoca uma descida muito rápida nos valores da carga viral. Embora a informação relativa à sua segurança seja limitada a cerca de 300 doentes, não foram observados efeitos secundários particularmente preocupantes e, por comparação com o efavirenze, o impacto sobre os lípidos é menor.

Etravirina

A etravirina é um ITRNN da segunda geração desenvolvido pela empresa Tibotec, anteriormente designado por TMC-125.

Embora a etravirina deva ser eficaz contra as estirpes de VIH resistentes ao efavirenze e à nevirapina, é essencial que outros medicamentos activos sejam usados na nova combinação.

As interacções medicamentosas entre a etravirina e os inibidores da protease, incluindo as doses de ritonavir para potenciar, mostram pouco esclarecimento sobre qual a melhor forma de usar este medicamento, mesmo quando ele é disponibilizado em programas de acesso alargado.

Maraviroc

O Maraviroc é um inibidor de entrada disponível em programa de acesso alargado, activo contra estirpes de VIH resistentes a outras classes de medicamentos.

Pode ser que desempenhe um papel apenas limitado no tratamento da infecção avançada, uma vez que ele se liga

a um receptor das células CD4 usado sobretudo no início e durante a fase crónica da infecção. No entanto, um estudo recente demonstrou que o fármaco pode aumentar a contagem de células CD4, mesmo quando não tem um impacto sobre a carga viral.

Acesso alargado e medicamentos experimentais – Janeiro 2007

Darunavir TMC-114	Próximo IP que deverá ser aprovado. É potenciado com ritonavir e tem actividade contra vírus resistentes aos IPs.	Disponível desde 2006 através de programa de autorização individual de uso.
Reltegravir	O primeiro inibidor da integrase. Activo contra vírus resistentes às outras classes. Redução da carga viral maior que -2 log.	Disponível desde Janeiro de 2007 através de programa de autorização individual de uso.
Etravirina	ITRNN com actividade contra vírus resistentes aos outros ITRNNs, quando estes são substituídos precocemente e se outros medicamentos forem usados na combinação.	Disponível em PAA desde início de 2007
Maraviroc	Inibidor de entrada que provou ser activo nos primeiros estudos contra estirpes de VIH resistentes. Acessível em ensaios no Reino Unido.	Locais de ensaio no Reino Unido. Disponível em PAA desde Fevereiro de 2007
Vicriviroc	Inibidor de entrada em início de estudo.	Procurar estudos novos.
Interferão peguilado	Utilizado para tratar a hepatite C em formulação injectável, uma vez por semana. A actividade contra o VIH aumenta (e os efeitos secundários) com o aumento da dose (como com o interferão simples).	Acessível através de autorização individual de uso.
Gm-CSF	Utilizado para reforçar o sistema imunitário. Um estudo mostrou que reduz o risco de novas doenças em pessoas com contagens de células CD4 inferiores a 50 células/mm ³ .	Medicamento aprovado e disponível.
IL-2	Medicamento experimental, administrado em formulação injectável durante 5 dias cada 8 semanas. Reforça a contagem das células CD4, sobretudo quando se está em tratamento ARV e as contagens de CD4 são inferiores a 200 células/mm ³ . Os efeitos secundários são semelhantes a uma constipação forte.	Acessível, nalguns casos, através de autorização individual de uso; pode ser prescrito.
Foscarnet	Medicamento para o CMV com actividade contra o VIH, que pode ressensibilizar o vírus resistente ao AZT. O melhor modo de o usar é durante apenas 2-4 semanas para reduzir a carga viral antes de iniciar um novo regime, sendo provavelmente demasiado tóxico para um uso prolongado.	Aprovado e disponível.
Ácido micofenólico	Pode potenciar os níveis do abacavir de modo semelhante à hidroxiureia e ao ddI. Estudos limitados mostraram benefícios usando 500 mg duas vezes por dia.	Medicamento aprovado.
L-acetil carnitina	Um aminoácido que não tem actividade contra o VIH mas que pode minimizar ou reverter a neuropatia periférica associada aos análogos nucleósidos.	Medicamento não aprovado. Pode ser prescrito através do programa de autorização individual de uso.

Secção 10: Informações complementares

Outros guias publicados pelo GAT

- *Introdução à Terapêutica de Combinação*
- *Tratamento para o VIH/SIDA evitar e gerir melhor os efeitos secundários*
- *Manual de Formação sobre Tratamentos para pessoas seropositivas*

Consulte as nossas páginas na Internet:

www.gatportugal.org

www.gatportugal.blogspot.com

Contacte-nos para esclarecimentos adicionais:

gatcontactos@gmail.com



Estão autorizadas as cópias não lucrativas e podem contactar-nos para obter cópias gratuitas.
Esta brochura destina-se a apoiar as pessoas que vivem com VIH, que vão iniciar ou que já estão a fazer o tratamento anti-retroviral, mas todas as decisões relacionadas com o tratamento devem ser tomadas após consultar o médico.

Autoria de: HIV i-Base, com direcção de Simon Collins - www.i-Base.org.uk

Traduzido por: Mariela Kumpere.

Adaptação científica: Maria José Campos, Marco Pina e Silva e Luís Mendão.

Revisão: Marco Pina e Silva, Manuel Domingues e Joana Almeida.

Edição: GAT - Grupo Português de Activistas sobre Tratamentos de VIH/SIDA - Pedro Santos

(contacte-nos através de gatcontactos@gmail.com, pelo Apartado 8216, 1803-001 Lisboa ou pelo Telemóvel 913 606 295).

Mudanças de Tratamento

Quando o tratamento anti-retroviral falha:
terapêutica de segunda e terceira linha e resistências aos medicamentos

GAT

Grupo Português de Activistas sobre Tratamentos de VIH/SIDA - Pedro Santos