

# **HIV e AIDS: Atualidade e Futuro**

## **Atualização de Consensos – o que mudou?**

**Silvia Maria Gomes De Rossi**  
**Secretaria Estadual da Saúde do Paraná**  
**Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná**



# Declaração de Conflito de Interesses:

Não tenho conflito de interesses



## **Brasil:**

842.710 casos (06/2016 - MS)

## **Paraná :**

41.254 casos de aids e HIV + (06/2016 - MS)

## **Curitiba:**

10.943 casos (09/16 - SMS)

## **Londrina:**


2.594 casos (06/16 – MS)

Fontes: DVE – SMS Curitiba/ DHIV/AIDS/HEPATITES VIRAIS – MS



Situação Clínica	Cont. de CD4/ml	Cons. 1996	Cons. 1997/1998	Cons. 1999
Assintomático	Não disponível			
	>500		2 2	3
	>350<500	2	2 2	3 2 9
	>200<350	2	2	2 7
	>100<200	2	2 8	7
	<100	2	8	7
Sintomático	Não disponível	2	2	7
	>350	2	2	2 7
	>200<350	2	2	2 7
	<200	2 1	8	2 7

Legenda:

 Não Tratar

 Considerar Tratamento

 Recomendar Tratamento

 Iniciar Terapia Quádrupla

 Iniciar Terapia Tripla

Se apresentar nefropatia do HIV Idade > 55 anos

Coinfeção HBV e\ou HCV

Risco cardiovascular elevado

Neoplasia

Carga Viral > 100.000 cópias/ml.

1 - Terapia tripla com IP em situações especiais

2 - Terapia dupla (2 ITRN)

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

7 - Terapia tripla com ITRNN ou IP

8 - Terapia tripla com IP

9 - Terapia tripla com ITRNN



Situação Clínica	Cont. de CD4/ml	Cons. 2000	Cons. 2001	Cons. 2002/2003	Cons. 2004	Cons. 2006	Cons. 2007/2008	Sup. 2010	Prot. 2013/2015	Prot. 2017
Assintomático	Não disponível								9	10
	>500								9	10
	>350<500	4						7	9	10
	>200<350	5	5	6	7	7	7	7	9	10
	>100<200	7	7	7	7	7	7	7	9	10
	<100	7	7	7	7	7	7	7	9	10
Sintomático	Não disponível	7	7	7	7	7	7	7	9	10
	>350	7	7	7	7	7	7	7	9	10
	>200<350	7	7	7	7	7	7	7	9	10
	<200	7	7	7	7	7	7	7	9	10

Legenda:



Não Tratar



Considerar Tratamento



Iniciar Terapia Tripla



Recomendar Tratamento



Iniciar Terapia Tripla

Em quem aceitar

CD4 < 500

CD4 > 500: com HBV/HCV

Neoplasia

DCV ou risco >20% Framingham

CV > 100.000



Iniciar Terapia Tripla

Em todos

4 - Terapia dupla (2 ITRN) ou tripla com IP, ITRNN ou Abacavir

5 - Terapia tripla com IP, ITRNN ou Abacavir

6 - Terapia tripla com ITRNN ou Abacavir

7 - Terapia tripla com ITRNN ou IP

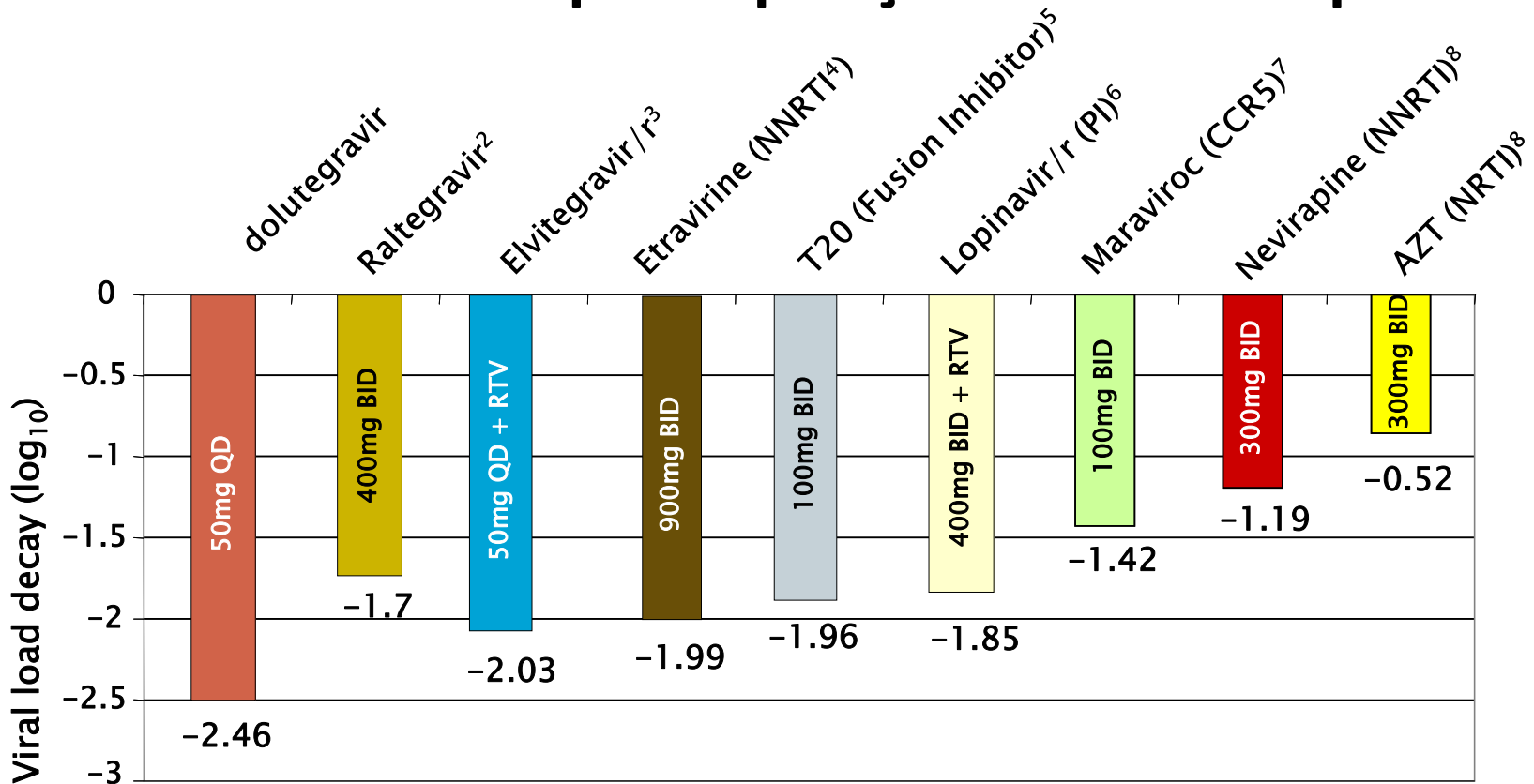
9 - Terapia tripla com ITRNN

10 - Terapia tripla com Dolutegravir

FONTE: Tratamento Hoje - Boletim Terapêutico de HIV/Aids, DST e Hepatites Virais da Sociedade Brasileira de Infectologia, Ano I Edição Especial maio 2003; os dados de 2004 em diante foram levantados pela autora.



# Potência dos ARV após exposição a monoterapia



1. Lalezari J. 5<sup>th</sup> IAS 2009, Cape Town, abstract TUAB105.
2. DeJesus E. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 ; 43:1-5.
3. Markowitz et al. *JAIDS* Volume 43(5) 15 December 2006 pp 509-515.
4. Sankatsing et al. *AIDS* 2003, 17:2623-2627.
5. Kilby JM. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 18:685-694.

6. Murphy RL. *AIDS* 2001;15:F1-F9.
7. Fätkenheuer G et al. *Nat Med* 2005 Nov; 11:1170-1172.
8. Eron JJ, *N Engl J Med* 1995, 333:1662-1669.

Efetividade de Penetração no Sistema nervoso Central (CPE Score):				
Classe	4	3	2	1
ITRN	Zidovudina	Abacavir Emtricitabina	Didanosina Lamivudina	Tenofovir Zalcitabina
ITRNN	Nevirapina	Delavirdina	Estavudina Etravirina	
IP	Indinavir/r	Efavirenz Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
I Entrada/Fusão		Maraviroque		Enfuvirtida
I Integrase		Raltegravir Dolutegravir		

<https://www.omicsonline.org/open-access/central-nervous-system-antiretroviral-high-penetration-therapy-2155-6113-1000529.pdf>



**O tratamento está indicado para todos os HIV positivos, e em algumas situações deve ser iniciado imediatamente:**

Infecção aguda

Sintomas prolongados ou severos

Doença neurológica

Idade igual ou superior a 50 anos

CD4 < 350





**Controladores de Elite** – tratar? Têm inflamação crônica, que pode aumentar o risco de comorbidades

Trabalho feito com adultos de 11 locais de 2005 a 2011, com CD4>350, comparou pacientes sob controle médico, controladores de elite, os que tinham viremia baixa e os que a tinham alta.

Entre 34.354 pessoas, 149 (0,4%) eram controladores de elite, e foram associados a maior taxa de hospitalização por alterações cardiovasculares, após fatores confundidores terem sido analisados e afastados

**Hospitalization Rates and Reasons Among HIV Elite Controllers and Persons With Medically Controlled HIV Infection.**

[Crowell TA](#)<sup>1</sup>, [Gebo KA](#)<sup>1</sup>, [Blankson JN](#)<sup>1</sup>, [Korthuis PT](#)<sup>2</sup>, [Yehia BR](#)<sup>3</sup>, [Rutstein RM](#)<sup>4</sup>, [Moore RD](#)<sup>1</sup>, [Sharp V](#)<sup>5</sup>, [Nijhawan AE](#)<sup>6</sup>, [Mathews WC](#)<sup>7</sup>, [Hanau LH](#)<sup>8</sup>, [Corales RB](#)<sup>9</sup>, [Beil R](#)<sup>10</sup>, [Somboonwit C](#)<sup>11</sup>, [Edelstein H](#)<sup>12</sup>, [Allen SL](#)<sup>13</sup>, [Berry SA](#)<sup>1</sup>; [HIV Research Network](#).

[J Infect Dis](#). 2015 Jun 1;211(11):1692-702. doi: 10.1093/infdis/jiu809. Epub 2014 Dec 15

Os controladores de elite têm alta imunoativação e aceleração da aterosclerose, apesar de não se saber o grau de contribuição da multiplicação viral. Fez-se um trabalho com 16 controladores de elite assintomáticos, tratados com antirretrovirais por 24 semanas, e observou-se diminuição da carga viral em mucosa retal e dos marcadores de ativação e disfunção de células T

[PLoS Pathog](#). 2013;9(10):e1003691. doi: 10.1371/journal.ppat.1003691. Epub 2013 Oct 10.

**Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers.**

[Hatano H](#)<sup>1</sup>, [Yukl SA](#), [Ferre AL](#), [Graf EH](#), [Somsouk M](#), [Sinclair E](#), [Abdel-Mohsen M](#), [Liegler T](#), [Harvill K](#), [Hoh R](#), [Palmer S](#), [Bacchetti P](#), [Hunt PW](#), [Martin JN](#), [McCune JM](#), [Tracy RP](#), [Busch MP](#), [O'Doherty U](#), [Shacklett BL](#), [Wong JK](#), [Deeks SG](#)



# Consensos de Tratamento:

NIH:	IAS-USA:	EACS:	OMS:	Brasil:
2 ITRN + In. Integrase	2 ITRN + In.Integrase	2 ITRN + In.Integrase	2 ITRN + In.Integrase	2 ITRN + In.Integrase



**NIH: Opções Recomendadas de Tratamento:**

(eficácia virológica duradoura, tolerabilidade favorável, perfil de toxicidade e facilidade de uso)

In. Integrase + 2 ITRN:

DTG/ABC/3TC (AI) - se HLA-B\*5701 neg

DTG + TDF/FTC (AI) ou TAF/FTC (AII)

EVG/c/TAF/FTC (AI) ou EVG/c/TDF/FTC (AI)

RAL + TDF/FTC (AI) ou TAF/FTC (AII)

IPr + 2 ITRN:

DRVr + TDF/FTC (AI) ou TAF/FTC (AII)

Opções Alternativas:

ITRNN + 1 ITRN:

EFV/TDF/FTC (BI)

EFV/TAF/FTC (BII)

RPV/TDF/FTC (BI) ou RPV/TAF/FTC (BII) se CV<100.000 e CD4>200

Ipr + 2 ITRN:

ATVc ou ATVr + TDF/FTC (BII) ou TAF/FTC (BII)

DRVc (BIII) ou DRVr (BII) + ABC/3TC se HLA-B\*5701 neg

DRVc + TDF/FTC (BII) ou TAF/FTC (BII)

A=Forte, B=Moderada, C=opcional

I=controlados, randomizados

II=bom desenho não randomizados, coortes obs. Longo tempo

III=opção especialista

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>



OMS:

Primeira linha para adultos - 2 ITRN + 1 ITRNN ou 1 lintegrase:

TDF/3TC (ou FTC) + EFV (forte recomendação, qualidade da evidência moderada)

TDF/3TC (ou FTC) / DTG ou TDF (ou FTC) / EFV 400  
(recomendação condicional, qualidade de evidência moderada)

Alternativas:

AZT/3TC/EFV

AZT/3TC/NVP

TDF/3TC (ou FTC) / NVP  
(forte recomendação, qualidade da evidência moderada)



**EACS - Primeira Escolha:**

**2 ITRN + 1 lintegrase:**

ABC/3TC/DTG  
TAF/FTC ou TDF/FTC / DTG  
TAF/FTC ou TDF/FTC /EVG/c  
TAF/FTC ou TDF/FTC /RAL

**2 ITRN + 1 ITRNN:**

TAF/FTC ou TDF/FTC / RPV - CV<100.000 e CD4>200

**2 ITRN + Ip/r ou IP/c:**

TAF/FTC ou TDF/FTC / DRV (800)/c ou DRV (800)/r

**Alternativas (se as primeiras opções não forem possíveis):**

ABC/3TC/EFV  
TDF/FTC/EFV  
ABC/3TC/ATV/c ou ATV/r  
TAF ou TDF/FTC/ATV/c ou ATV/r  
ABC/3TC/DRV/c ou DRV/r  
  
RAF ou TDF/FTC/LPVr  
3TC/LPVr  
RAL/DRV/c ou DRV/r



IAS - EUA - Terapia Inicial recomendada:

Regime:

Classificação:

ABC/3TC/DTG

A1a

TAF/FTC/DTG

A1a

TAF/FTC/EVG/c

A1a

TAF/FTC/RAL

AIII

Alternativas:

TAF ou TDF/FTC ou ABC/3TC /DRV/c ou DRV/r

TDF/FTC/EFV

TAF ou TDF/FTC/RPV se CV<100.000 e CD4>200

Fonte: IAS - USA

**Força da recomendação:**

A=forte

B=moderada

C=limitada

**Qualidade da evidência:**

Ia=>1 trabalho randomizado publicado após revisão

Ib=>1 trabalho randomizado em resumo de conferências após revisão

IIa=trabalho não randomizado, coorte ou caso-controle publicado após revisão

IIb=trabalho não randomizado, coorte ou caso-controle em resumo de conferências após revisão

III=recomendação baseada em análises de evidências acumuladas



## MS – Brasil - Tratamento inicial para adultos - fevereiro de 2017:

Preferencial	
TDF <sup>a</sup> / 3TC / DTG	Esquema para início de tratamento a partir de 2017
TDF <sup>a</sup> / 3TC / EFZ	Esquema para início de tratamento nas seguintes situações <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"><li>• Gestantes</li><li>• Coinfecção TB-HIV <b>sem</b> critério de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)</li></ul>
TDF <sup>a</sup> / 3TC / RAL <sup>c</sup>	Esquema para tratamento na coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"><li>• CD4 &lt; 100 céls/mm<sup>3</sup></li><li>• Presença de outra infecção oportunista</li><li>• Necessidade de internação hospitalar/Doença grave</li><li>• TB disseminada</li></ul>
Alternativo	
TDF <sup>a</sup> / 3TC / EFZ	Esquema alternativo para início de tratamento em caso de intolerância ou contraindicação ao DTG <sup>d</sup>
TDF <sup>a</sup> / 3TC / RAL	Esquema alternativo de tratamento em caso de intolerância ao EFZ, nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"><li>- Coinfecção TB-HIV</li><li>- Gestantes</li></ul>
ABC <sup>e</sup> / 3TC / DTG	Esquema para início de tratamento em caso de contraindicação ao TDF em PVHA com teste negativo para HLA-B 5701



# Genotipagem pré-tratamento para todos os pacientes – quando?

## Atualmente:

Co-infectados com TB-HIV

Gestantes

Crianças

Adolescentes

Quem se infectou com parceiro em uso de TARV





Com intolerância a TDF e ABC – AZT

Após alta do tratamento de tuberculose ou parto – trocar esquema para TDF/3TC/DTG

RAL para TB – 400 mg 2x/dia

Quem está em uso de TDF+3TC+EFV não deve mudar para DTG (até?)

Usar ABC se não puder usar TDF e tiver HLA-B\*5701 negativo e CV<100.000 cópias se associado ao EFV

Conitec – foi aprovado em 23/12/16 o exame para tipificação do alelo HLA para PVHA – disponível na rede? O prazo geralmente é de 180 dias



DTG não tem apresentação pediátrica, então só pode ser usado por > 12 anos e > 40 kg

DTG não está liberado para gestantes e coinfeccção TB-HIV

Quem está em uso de RAL – trocar para DTG 50 mg 1x/dia até 30/4/2017

Após a primeira falha ao esquema inicial, o ARV preferencial é o ATVr – com intolerância ou toxicidade passar para DRVr (a partir de abril/2017 sem necessidade de passar pelas Câmaras Técnicas)

Medicamentos que necessitam das Câmaras Técnicas para resgate após falha(s) – DRVr, TPVr, DTG, ETR, MVQ, T20



Em casos de resistência comprovada ao RAL – usar DTG 50 mg 2 vezes ao dia

DTG não deve ser usado junto com Fenitoína, Fenobarbital , Oxicarbamazepina e Dofetilida

Etravirina diminui a concentração plasmática do DTG, então os dois só podem ser usados juntos se associados a DRVr, LPVr ou ATVr

Efavirenz também diminui a concentração plasmática do DTG, que deve então ser usado na dose de 50 mg 2x/dia

Antiácidos – usar 6 horas antes ou 2 horas após a tomada do DTG

Suplementos com Cálcio ou Ferro – usar 2 horas antes ou 6 horas depois do DTG



O Dolutegravir reduz a secreção tubular ativa de creatinina, levando a uma **diminuição da estimativa da filtração glomerular**

Inibe o sistema renal de transporte catiônico orgânico tipo 2 (OCT2) e também a proteína extrusora de multidrogas e toxinas 1 (MATE1), levando ao aumento da concentração plasmática de medicamentos de excreção renal, como a **Metformina** (é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular ativa, que é mediada pelo OCT2 nas células tubulares seguida pela secreção na urina pela MATE1 e MATE2-K)

The Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects.  
Song I.H. et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Aug 1; 72(4): 400-407. Published  
online 2016 Jul 8. doi: 10.1097/QAI.0000000000000983

Ajustar a dose e acompanhar de perto, tanto clínica quanto laboratorialmente



## Efeitos psiquiátricos do Dolutegravir (DTG):

Estudo holandês de coorte encontrou 13,7% de interrupção do DTG entre 556 pacientes que iniciaram seu uso entre 2014 e 2016; as causas principais foram insônia, ansiedade, depressão e psicoses (mais frequentes quando associado a Abacavir –  $p=0,01$ ), e também queixas gastrointestinais; não houve falhas

de Boer M et al. *Intolerance of dolutegravir containing cART regimens in real life clinical practice*. AIDS, online edition. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001279 (2016)

Análise retrospectiva de 178 pacientes que iniciaram DTG na Inglaterra entre junho de 2013 e junho de 2016, 4% (7) interromperam por efeitos adversos psiquiátricos: ansiedade, agitação, perturbações no sono, pesadelos, depressão; um paciente teve ideação suicida, com pronta interrupção do DTG

Fernandez C et al. Adverse events and discontinuation of Dolutegravir based therapy in naive and experienced HIV patients: testing HIV centre experience The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals. Glasgow 2016, P212



## Efeitos psiquiátricos do Dolutegravir (DTG):

Estudo de coorte retrospectiva feito na Alemanha com 1704 pacientes que começaram a usar inibidores de integrase entre 2007 e 2016, excluindo os que participaram de estudos clínicos. Compararam as taxas de interrupção do uso dentro dos 2 primeiros anos de uso entre dolutegravir, raltegravir e elvitegravir/cobicistat.

As taxas estimadas em 12 meses foram:

	DTG	ETG	RAL
qualquer efeito adverso	7,6%	7,6%	3,3%
efeitos neuropsiquiátricos	5,6%	0,7%	1,9%

(insônia, ansiedade, tonturas, alterações do sono, depressão, baixa concentração, cefaléia, parestesias)

Os efeitos neuropsiquiátricos que levaram à interrupção do DTG foram mais frequentes em mulheres ( $p=0,012$ ), > 60 anos ( $p=0,003$ ) e em quem era HLA-B\*5701 negativos que começaram Abacavir ao mesmo tempo ( $p=0,002$ )

Hoffmann C et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients AIDS, vol 18, n 1, p 56-63, 01/01/17



# Mutações de resistência principais dos Inibidores de Integrase (Stanford HIV database)

Consenso	66 T	92 E	138 E	140 G	143 Y	147 S	148 Q	155 N
RAL	<b><i>AK</i></b>	Q	KAT	<b>SAC</b>	<b>RCH</b>		<b>HRK</b>	<b>H</b>
EVG	<b>AIK</b>	<b>Q</b>	KAT	<b>SAC</b>		<b>G</b>	<b>HRK</b>	<b>H</b>
DTG	<i>K</i>	<i>Q</i>	<i>KAT</i>	<i>SAC</i>			<b>HRK</b>	<i>H</i>

Letra em Vermelho: maior nível de diminuição da susceptibilidade

Letra em Negrito: diminuem a susceptibilidade

Letra em Itálico: diminui a susceptibilidade em combinação com outras mutações



CROI 2017:

Não haverá mais necessidade de individualizar o tratamento antirretroviral?  
TAF/FTC/Bictegravir

Análise do D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) mostrou que uso cumulativo de DRV/r por mais de 5 anos está associado com um aumento no risco de doença cardiovascular; não havia dados suficientes para incluir cobicistat e não houve esta associação com ATV/r





## Novos antirretrovirais:

Doravirina

ITRNN

Rilpivirina nanopartículas

ITRNN

Cabotegravir oral e nanopartículas

I Integrase

BMS 955176

I Maturação

Bictegravir

I Integrase

Fostemsavir, pró-droga do Temsavir

I Ligação (gp120)

Ibalizumab

Ac Monoclonal, liga-se ao CD4

GS – IP1

Iprotease

Elpida (pró-droga da Elulfavirina)

ITRNN

etc...



# Ambulatório de Infectologia do CRE-Metropolitano de Curitiba 1985 a 2017



# **OBRIGADA!**

**[smgderossi@gmail.com](mailto:smgderossi@gmail.com)**

