



INFORMES TÉCNICOS

CONSENSO SOBRE TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS

Em 19 de março de 1996, o Programa Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde coordenou em Brasília reunião do Grupo de Consenso sobre Terapia Anti-retroviral*. Os objetivos do Grupo foram os seguintes: (1) discutir os recentes avanços na terapia anti-retroviral e (2) assistir o Programa Nacional de DST/AIDS na identificação da melhor estratégia para tratamento anti-HIV.

Este documento sumariza as conclusões do Grupo. Estas conclusões se constituem na revisão das recomendações para terapia anti-retroviral publicadas pelo Ministério da Saúde em 1994 (Ministério da Saúde. *Guia de condutas clínicas em DST/AIDS – adulto* PN DST/AIDS 1994; 56pp.).

Estas recomendações baseavam-se no tratamento inaugural com zidovudina (AZT), e admitiam terapia combinada [AZT + didanosina (ddl), ou AZT + zalcitabina (ddC)] diante da falha da monoterapia inicial.

REFERENCIAIS

Para a presente revisão foram considerados todos os trabalhos científicos metodologicamente válidos e publicados em revistas científicas (*peer-reviewed*) e os ensaios americano ACTG 175 (*AIDS Clinical Trials Group 175*) e euroaustralianos Delta. Os resultados destes últimos estudos foram recentemente apresentados em conferências internacionais e têm servido de base para ampla discussão na imprensa médico-científica, no que concerne às suas

implicações na terapêutica anti-retroviral combinada.

À exceção dos critérios acima, foram considerados, para a elaboração de recomendações terapêuticas em casos selecionados, resultados parciais publicados de ensaios com novos anti-retrovirais.

Delta e ACTG 175 mostraram que, em geral, AZT combinado com ddl ou ddC é mais eficaz que AZT usado isoladamente. Esses estudos sugerem ainda que a combinação AZT + ddl pode ser preferível a AZT + ddC; o estudo americano indica que a monoterapia com ddl é mais eficaz do que a monoterapia com AZT.

Entretanto, a revisão reconhece que, se os dados relativos a pacientes sem tratamento prévio com AZT indicam benefícios de terapia combinada, a vantagem da combinação de drogas em pacientes experimentados com AZT não é tão evidente. Ressalte-se que no estudo Delta não foi observada diferença de mortalidade ou progressão para AIDS entre os grupos de monoterapia com AZT, AZT+ddl e AZT+ddC na análise separada de pacientes experimentados com AZT.

A revisão incorpora, ainda, indícios recentes, mas expressivos, a favor da inclusão de inibidores da protease nas combinações anti-HIV. Essa incorporação é feita através da (1) indicação de acréscimo de um inibidor de protease, nos casos de falha da combinação dupla AZT + 2º análogo nucleosídeo, (2) da opção de uso combinado para pacientes graves virgens de tratamento ou paciente instável em uso de monoterapia (3) nas situações de intolerância ao AZT ou ao ddl. Reconhe-

*A carga viral
plasmática ganha
importância
como um valorizável
marcador.*

ce-se que dois aspectos limitam, neste momento, a indicação mais ampla de um inibidor de protease: o reduzido tempo e número de observações e a falta de comprovação de benefícios clínicos correspondentes aos já observados efeitos de aumento na contagem de CD4 e na redução na carga viral.

Considerou-se que não existe evidência de eficácia de tratamento anti-retroviral em indivíduos assintomáticos com contagem de CD4 > 500mm³. No entanto, adotou-se o tratamento para indivíduos assintomáticos com contagem de CD4 < 500mm³, revogando-se a orientação de monitoramento sem tratamento daqueles com 200 a 500 CD4/mm³.

Em relação aos análogos nucleosídeos pós-AZT, incluiu-se a lamivudina (3TC) como uma das alternativas para combinação com o AZT. Apesar da experiência ainda limitada com o 3TC, justificam esta inclusão sua baixa toxicidade (indivíduos com contagem de CD4 > 200mm³) e aparente vantagem no manejo de resistência, quando combinado com o AZT.

A menção à medida de carga viral como método laboratorial auxiliar ao monitoramento terapêutico faz-se necessária frente ao aumento da complexidade dos esquemas de tratamento anti-retroviral e à conseqüente necessidade de maior suporte ao médico em suas decisões. A carga viral plasmática vem ganhando importância crescente como um valorizável marcador, tanto para prever a progressão, como para monitorizar a resposta ao tratamento anti-retroviral.

A revisão reconhece que as recomendações a seguir poderão, em futuro próximo, sofrer modificações que incorporem resultados conclusivos de ensaios em curso com novas combinações de anti-retrovirais. Para tal, o Programa Nacional de DST/AIDS, através de Grupo Técnico Assessor, estará monitorando esses e novos ensaios, ao mesmo tempo em que irá facilitar maior participação brasileira nos mesmos.

SUMÁRIO

1. Indivíduos com infecção assintomática e contagem de CD4 < 500mm³, virgens de tratamento anti-retroviral,

devem ser iniciados em terapia combinada, com AZT + [ddl ou ddC ou 3TC]. Não existe evidência de benefícios de tratamento anti-retroviral para pacientes com contagem de CD4 > 500mm³.

2. Pacientes com infecção pelo HIV sintomática, virgens de tratamento anti-retroviral devem ser iniciados em terapia combinada, com AZT + [ddl ou ddC ou 3TC]. Alternativamente, pacientes graves podem ser iniciados em terapia combinada tríplice com AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] + inibidores de protease.

3. Pacientes atualmente submetidos à monoterapia anti-retroviral podem ser iniciados em terapia combinada com AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] independente do tempo de monoterapia. Alternativamente, pacientes evoluindo com piora clínica ou imunológica podem ser transferidos de imediato para terapia combinada tríplice com AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] + inibidores de protease.

4. Para pacientes em tratamento combinado com AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] evoluindo com piora clínica ou imunológica, deve-se considerar o acréscimo de um inibidor de protease ao esquema terapêutico.

5. Para pacientes com intolerância ao AZT, deve ser considerada

RECOMENDAÇÕES

Terapia Inaugural

Situação Clínica	CD4/mm ³	Recomendação
Assintomática ¹	> 500	não tratar
	≤ 500	AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] ²
Sintomática	≥ 200	AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] ²
	< 200	AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] ² (*)

Uso Prévio de Monoterapia Anti-retroviral³

Situação Clínica	CD4/mm ³	Recomendação
Estável	≥ 200	AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] ²
	< 200	AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] ²
Piora clínica ou imunológica		AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] ² ou AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] + inibidores de protease

Situações Especiais

(*) Paciente grave ⁴ virgem de tratamento anti-retroviral	AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] ² ou AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] + inibidores de protease
Piora clínica ou imunológica durante tratamento com AZT + [ddl ou ddC ou 3TC]	AZT + [ddl ou ddC ou 3TC] + inibidores de protease
Intolerância ao AZT ⁵	ddl + inibidores de protease ou ddC + inibidores de protease
Intolerância ao ddl ⁵	AZT + 3TC ou AZT + ddC ou AZT + inibidores de protease

(1) Nos pacientes assintomáticos recomenda-se duas determinações de CD4 no período de duas a quatro semanas para avaliação da indicação de tratamento anti-retroviral.

(2) Na indicação do segundo nucleosídeo para combinação com AZT sugere-se ddl como escolha inicial; a alternativa imediata é o ddC. 3TC pode ser preferível ao ddC para pacientes sintomáticos e/ou com CD4 < 200mm³.

(3) Pacientes estáveis já em uso de terapia combinada deverão ser monitorados e ter esquema terapêutico modificado caso se enquadrem nas situações especiais.

(4) Entende-se por gravidade não a morbidade de episódio ou intercorrência, mas o seu significado prognóstico como indicativo indireto de grande imunodeficiência. É indicativo de gravidade uma contagem de CD4 < 100mm³. São indicativos de gravidade doenças como: criptococose; toxoplasmose cerebral; criptosporidiose intestinal sem resposta a tratamento específico; citomegalovirose; micobacteriose *avium* disseminada; linfoma primário do cérebro; sarcoma de Kaposi visceral e/ou cutâneo-mucoso disseminado.

(5) A opção terapêutica deverá ser definida considerando-se o perfil clínico da intolerância.

*Experiências adversas
entre os grupos
estudados
foram moderadas e
comparáveis.*

terapia combinada com ddl + inibidores de protease ou ddC + inibidores de protease.

6. Para pacientes cursando com intolerância ao ddl deve-se considerar a utilização de AZT + 3TC ou AZT + ddC ou AZT + inibidores de protease.

ACTG 175 E ENSAIOS DELTA

O ACTG 175 foi delineado para comparar monoterapia com AZT ou ddl com terapia combinada (AZT + ddl ou AZT + ddC). O ensaio incluiu participantes com infecção pelo HIV em estágio intermediário, caracterizado por contagem de CD4 entre 200mm³ e 500mm³. Um total de 2.467 pessoas foi avaliado; 1.067 participantes tinham recebido menos de uma semana de tratamento anti-retroviral no momento de inclusão no estudo (virgens de tratamento anti-retroviral). Os seguintes parâmetros foram avaliados: declínio de 50% na contagem de CD4 e desenvolvimento de AIDS ou morte. Extensivos monitoramentos virológico e toxicológico foram também conduzidos. O tempo médio de seguimento (*follow-up*) foi de 33 meses.

Entre os participantes virgens de tratamento anti-retroviral, o início de tratamento com monoterapia com ddl ou com terapia combinada (AZT + ddl ou AZT + ddC) foi claramente superior à monoterapia com AZT quando se considerou o declínio na contagem de CD4, desenvolvimento de AIDS ou morte. Em relação aos *endpoints* puramente clínicos – desenvolvimento de AIDS ou morte –, apenas a combinação AZT + ddC foi significativamente melhor do que monoterapia com AZT (embora tendência favoráveis tenham sido observadas também com AZT + ddl e monoterapia com ddl). Tendências (sem significância estatística) sugeriram ainda que iniciar tratamento com combinação é melhor do que trocar para combinação após ser atingido um *endpoint*. Os resultados dos estudos virológicos corresponderam aos resultados clínicos, observando-se maiores declínios no RNA viral plasmático nos grupos com terapia combinada e maiores declínios seguindo-se o início do

tratamento com monoterapia com ddl quando comparado ao início com monoterapia com AZT.

Entre os participantes que usaram previamente AZT, ambos, monoterapia com ddl ou AZT+ddl, foram superiores e mostraram benefícios em relação à sobrevida quando comparados com monoterapia com AZT; ddl e AZT+ddl foram comparáveis. AZT + ddC foi superior à monoterapia com AZT usando-se *endpoint* agregado de declínio na contagem de CD4, AIDS ou morte, mas não quando apenas os *endpoints* clínicos foram considerados. Novamente os resultados virológicos corresponderam aos dados clínicos: enquanto que não foi observado declínio no RNA viral no grupo que recebeu monoterapia com AZT, reduções significativas foram constatadas nos grupos tratados com ddl ou com uma das duas combinações.

Experiências adversas entre todos os grupos estudados foram moderadas e comparáveis. Embora 53% dos participantes tenham descontinuado o tratamento proposto prematuramente, este fato não comprometeu as conclusões do ensaio.

Os ensaios Delta diferiram do ACTG 175 em relação ao uso prévio de AZT: 2.131 participantes virgens de tratamento com AZT foram analisados no Delta 1 enquanto que 1.083 participantes com uso prévio de AZT foram estudados no Delta 2. Uma população com doença levemente mais avançada participou dos ensaios Delta. O critério de inclusão admitiu participantes com diagnóstico de AIDS ou ARC ou contagem de CD4 < 350mm³; a contagem de CD4 nos ensaios Delta foi de 212mm³ (Delta 1) e 189mm³ (Delta 2) comparados com 372mm³ (pacientes virgens de tratamento com AZT) e 338mm³ (pacientes com uso prévio de AZT) no ACTG 175. Nos ensaios Delta foram comparados monoterapia com AZT, AZT+ddl e AZT+ddC; notadamente, não foi proposto monoterapia com ddl. O

tempo médio de seguimento (*follow-up*) foi de 26 meses.

No ensaio Delta 1, 16,5% de 703 participantes em monoterapia com AZT morreram, comparado com 9,6% de 720 participantes no grupo AZT+ddl e 11,6% de 708 no grupo AZT+ddC (*global log rank P* = 0,0003). A proporção de progressões clínicas para pacientes que entraram com AIDS, bem como para participantes sem diagnóstico de AIDS, foi também significativamente mais baixa nos grupos que usaram terapia combinada. Os resultados sugerem ainda que participantes assintomáticos tiveram mais benefício no grupo AZT+ddl quando comparado com o grupo AZT+ddC. No ensaio Delta 2, não foram observadas diferenças significativas entre os três grupos de terapia em relação à ocorrência de morte ou progressão de doença. Como no ACTG 175, eventos adversos nos ensaios Delta foram moderados e comparáveis; descontinuação de tratamento foi muito comum. (Hirsch MS, Yeni P. A bend in the road – implications of ACTG 175 and Delta trials. *Antiviral Therapy* 1996; 1: 6-8).

OUTROS ENSAIOS

- ATG 016: AZT x placebo em 711 ptes sintomáticos. CD4 200-500mm³ e 500-800mm³. 11 meses. Em ptes com CD4 < 500 AZT reduziu progressão e aumentou CD4 com baixa toxicidade. (*Ann Int Med* 112: 727, 1990).
- ACTG 019: AZT x placebo em 1.338 ptes assintomáticos. CD4 < 500. 55 semanas. AZT reduziu progressão (ocorrência PCP). ACTG 016 e 019 levaram FDA a aprovar AZT para ptes CD4 < 500. (*NEJM* 322: 941, 1990 / *JAMA* 272:437, 1994).
- VA Cooperative Study 298: AZT imediato x AZT quando CD4 < 200 em 338 com CD4 inicial entre 200-500 (controle com placebo). AZT imediato reduziu progressão mas não aumentou sobrevida após dois anos. (*NEJM* 326:437, 1992).
- Concorde I: AZT x placebo em 1.749 ptes assintomáticos incluindo CD4 < 500. 3 anos. AZT não aumentou sobrevida e não reduziu progressão para AIDS, embora te-

*Tripla combinação
levou à maior
redução na carga
viral e a maior
aumento CD4.*

nha ocorrido redução de progressão nas primeiras 55 semanas (como ACTG 019). (*Lancet* 343:871, 1994).

• ACTG 116A: ddl x AZT em 617 ptes com doença avançada (CD4 130mm³) virgens de tratamento AZT ou com uso de AZT. Em ptes virgens de tratamento, AZT marginalmente melhor que ddl considerando-se ocorrência de doenças associadas à AIDS ou morte. Para ptes com mais de oito semanas de AZT, ddl melhor. (*9th International Conference on AIDS, Berlin 1993. Ab S - B 24-1*).

• ACTG 116B/117: ddl x AZT em 913 ptes em tratamento > 16 semanas com AZT. Sintomáticos com CD4 < 300 ou assintomático com CD4 < 200. 55 semanas. Mudança de AZT para ddl reduziu progressão. (*NEJM* 327:581, 1992).

• ACTG 155: ddC x ddC + AZT em 1.001 ptes com tratamento prévio com AZT (> 6 meses) sintomáticos com CD4 < 300 ou assintomáticos com CD4 < 200. 12 meses. Mudança para ddC ou acrescentar ddC não mostrou benefício se pte não é intolerante ou em progressão com AZT. (*Ann Int Med* 122:24, 1995).

• ACTG 229: Saquinavir (SQV) + AZT + ddC x SQV + AZT x AZT +

ddC em 302 ptes com CD4 50-300 e pelo menos quatro meses de AZT. 24 semanas. Considerando-se CD4, combinação tripla melhor que AZT + ddC. Combinação tripla levou a maior redução de carga viral. Não foram observadas diferenças em relação a efeitos adversos (Roche).

• Gulick R et al: Indinavir (IDV) + AZT + 3TC x IDV x AZT + 3TC em 97 ptes com CD4 50-400mm³ e pelo menos seis meses de AZT. Resultados parciais em 24 semanas. Tripla combinação levou à maior redução na carga viral e a maior aumento CD4. Não foram observados efeitos adversos sérios. (*3rd Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Washington, 1996. Ab LB 7*).

• Massari F et al: IDV + AZT + ddl x IDV x AZT + ddl em 78 ptes com CD4 150mm³ virgens de tratamento anti-retroviral. Resultados parciais em 24 semanas. Tripla combinação levou a maior redução na carga viral e a maior aumento CD4. (*3th Conference ... , Washington, 1996. Ab 200*).

• Cameron B et al / Heath-Ghiozzi M et al: Ritonavir x placebo em 1.090 ptes com CD4 < 101 e pelo menos nove meses de terapia anti-HIV. Resultados parciais em seis meses (morte) e um mês (AIDS ou morte). Ritonavir melhor que placebo. Em 211 ptes analisados maior redução carga viral e maior aumento CD4 com Ritonavir. Efeitos adversos levaram à descontinuação do tratamento mais freqüentemente no grupo Ritonavir. (*3rd Conference... , Washington, 1996. Ab LB 6a / Ab LB 6b*)

• Eron JJ et al: 3TC + AZT x 3TC x AZT em 366 ptes com CD4 200-500mm³ virgens de tratamento com AZT. 52 semanas (59% dos participantes em Follow-up). 3TC + AZT melhor que monoterapia considerando-se CD4 e carga viral. (*3rd Conference... , Washington, 1996. Ab 198*)

• Bartlett JA et al: 3TC + AZT x AZT + ddC em 254 ptes com CD4 100-300mm³ e uso prévio de AZT. 52 semanas (64% dos participantes). 3TC + AZT melhor que AZT + ddC considerando-se CD4. Não foram observadas diferenças considerando-se carga viral e segurança. (*3rd Conference... , Washington, 1996. Ab 199*).

(*) GRUPO DE CONSENSO SOBRE TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

FACILITADORES: BRENO RIEGEL SANTOS; CELSO FERREIRA RAMOS FILHO; DOMINGOS ALVES MEIRA; FREDERICO RANGEL ARAÚJO; JOÃO SILVA DE MENDONÇA; ROBERTO BADARÓ; ROSANA DEL BIANCO; VALDILEIA GONÇALVES VELOSO DOS SANTOS.

CONSULTOR INTERNACIONAL: RENKÓ VAN LEEVWEN (UNIVERSIDADE DE AMSTERDAM).

CONSULTORES NACIONAIS: ADAUTO CASTELO FILHO; ÁLVARO HIDEYOSHI MATIDA; ANDRÉ VILLELA LOMAR; ARNALDO ETZEL; ANTONIO LAURO COSCINA; ARTHUR OLHOVETCHI KALICHMAN; ARTUR TIMERMAN; BETINA DUROVNI; CAIO ROSENTHAL; CARMESIA CAMPOS BORBA CHAVES; CHRISTIANE REIS KOBAL; CONCEIÇÃO ACCETTURI; DAVI GERSON UIP; DAVID SALOMÃO LEWI; DIRCE BONFIM DE LIMA; ELIANA LIMA BICUDO DOS SANTOS; EDUARDO SPRINZ; EUGÊNIO FRANÇA DO RÊGO; GUIDO CARLOS LEVI; HÉLIO SAMPAIO FREIRE DE C. JÚNIOR; HILTON BRANT MACHADO; JAMAL MUHAMAD A. H. SULEIMAN; JOÃO CARLOS DA COSTA; JORGE A. BELOQUI; JOSÉ CARLOS BINA; JOSÉ EDUARDO MARTINS GONÇALVES; JUSSARA DE SOUZA MARTINS OLIVEIRA; KALIL ABRAHÃO HALLACK; LORETA BURLAMAQUI DA CUNHA; LUIZ ANTONIO TERRAMUSSI; LUIZ GUSTAVO ESCADA FERREIRA; MÁRCIA CRISTINA RACHID DE LACERDA; MARCO ANTÔNIO DE ÁVILA VITÓRIA; MARIA DO AMPARO SALMITO; MARIA LUIZA VASCONCELOS NASCIMENTO; MÁRIO BARRETO CORRÊA LIMA; MAURO SCHECHTER; MOACIR PIRES RAMOS; NELSON BARBOSA DA SILVA; PEDRO AUGUSTO FIEL CABRAL; RAIMUNDO NONATO LEITE PINTO; RIVALDO VENÂNCIO DA CUNHA; ROBERTO KAZAN; RONALDO CAMPOS HALLAL; ROGÉRIO DE JESUS PEDRO; ROSA ALENCAR SOUZA; SANDRA FAGUNDES MOREIRA DA SILVA; STELLA ANGELA TARALLO; SYLVIA MARIA DE LEMOS HINRICHSEN; TEREZINHA CRISTINA REIS PINTO; VÂNIA ROGÉRIA SIMÕES PIRES; VICENTE AMATO NETO; WALBER VIEIRA; WALDEMARIZA VIEIRA GOMES; WALKIRIA PEREIRA PINTO; WELLINGTON SILVA MENDES.

OBSERVADORES: ELOAN DOS SANTOS PINHEIRO (ALFAB); GLAUCO M. DE CARVALHO (ROCHE); JORGE DA COSTA (GLAXOWELLCOM); MARIA SOLEDAD NAVARRIETE (ABBOTT); MARIA LÚCIA PECORALO E GERALDO PELOIA (MERCK); NADIR I. DOS SANTOS E JOÃO MASSUD (BRISTOL).

PROGRAMA NACIONAL DE DST/AIDS: LAIR GUERRA DE MACEDO RODRIGUES; LUIZ ANTONIO MATHEUS LOURES; PEDRO CHEQUER; EUCLIDES CASTILHO; HELVÉCIO BUENO; LUIZ BRÍGIDO.