

Observação:

A indicação de raltegravir, associado apenas a drogas com atividade reduzida ou resistência (I ou R), deve ser considerada excepcionalmente em pacientes sem outras opções terapêuticas (e que já falharam a esquemas incluindo enfuvirtida). Essa recomendação refere-se a pacientes com doença avançada, definida como dano imunológico grave (contagem LT-CD4+ < ou igual 100/mm³), e/ou presença de condições definidoras de aids.

A pacientes sem outras opções terapêuticas, assintomáticos, com menor risco de progressão de doença (contagem de LT-CD4+ > ou igual 100 células/mm³), já experimentados com enfuvirtida e que apresentaram falha virológica, sugere-se que não se indique raltegravir nesse momento, até a incorporação de novos antirretrovirais no Brasil.

Na presença de IP/r com atividade plena (S) e outras drogas com redução de atividade (I ou R), considerar um esquema de resgate com duas drogas plenamente ativas (raltegravir associado ao IP/r), associando os melhores análogos de nucleosídeos, segundo teste de genotipagem, sem necessariamente incluir a enfuvirtida. Nessa situação, as desvantagens da introdução da enfuvirtida podem ser maiores que as vantagens de uma terceira droga em um esquema altamente ativo, por causa da complexidade da administração injetável, aos efeitos adversos associados à sua administração, à sua baixa barreira genética e ao seu alto custo.

2. Substituição da enfuvirtida por raltegravir

Algumas características da enfuvirtida determinam que sua indicação deve ser extremamente criteriosa.

Como se sabe, seu uso injetável por via subcutânea, estabelece, além da dificuldade pela administração, a ocorrência de reações adversas sistêmicas e locais. Tais reações reduzem a capacidade de adesão ao longo do tempo, aspecto essencial para a durabilidade de esquemas com antirretrovirais que possuem baixa barreira genética. A baixa adesão com supressão viral incompleta determina, em esquemas com baixa barreira genética, a ocorrência de alto nível de resistência (ver capítulo 8).

Soma-se a essas características, o elevado custo desse antirretroviral, o que sugere que a simplificação de esquemas de resgate que utilizam enfuvirtida, substituindo-a por raltegravir, desde que o paciente esteja com supressão viral completa (carga viral indetectável), seja uma opção com menos efeitos adversos, maior capacidade de adesão, mais eficaz e efetiva, bem como de menor custo.

Portanto, os **critérios para substituição da enfuvirtida por raltegravir** são os seguintes:

- Pacientes em uso há mais de quatro meses de enfuvirtida, com sucesso virológico: carga viral indetectável (pelo menos < 400 cópias/ml), nos últimos 60 dias;
- Manutenção do esquema antirretroviral com pelo menos duas drogas ativas, conforme última genotipagem.

IV - Enfuvirtida: Critérios de Indicação

Pacientes em falha virológica:

- Paciente experimentado e com falha virológica documentada nas três classes (ITRN, ITRNN e IP);
- Ter genotipagem realizada há no máximo 1 ano, mostrando resistência a drogas das três classes (ITRN, ITRNN e IP), podendo não estar presente mutações para os ITRNN, mas, necessariamente, que essa classe tenha sido usada e que tenha falhado;
- Deverá fazer parte do esquema o melhor IP/r, mesmo havendo resistência plena (R), de acordo com o perfil de resistência definido pelo teste de genotipagem;
- Não deve ser utilizado como único antirretroviral ativo no esquema (monoterapia funcional).

Em razão das características já mencionadas da enfuvirtida, sua escolha na composição dos esquemas de resgate deve ser considerada, preferencialmente, quando houver impossibilidade de compor um esquema com pelo menos dois outros antirretrovirais com atividade plena.

Critérios de Suspensão

Considerar a suspensão da enfuvirtida caso os pacientes apresentem falha virológica, conforme proposto nos estudos TORO I e II, especialmente, nas situações sem resposta clínica e/ou imunológica:

- Queda da carga viral menor que 0,5 log, na avaliação de seis a oito semanas;
- Queda da carga viral menor que 1 log, na avaliação de 14 a 16 semanas;
- Aumento da carga viral maior ou igual a 2 log, em qualquer momento e aumento da carga viral maior que 1 log, em pacientes que obtiveram resposta inicial.

Comitê Assessor em Terapia Antirretroviral para Adultos Infectados pelo HIV



Secretaria de
Vigilância em Saúde

Ministério
da Saúde



Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008

Suplemento do Capítulo 8 - Manejo da Falha Terapêutica

NOVOS CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO DE DARUNAVIR, RALTEGRAVIR E ENFUVIRTIDA

Indicação de novos antirretrovirais para pacientes multiexperimentados (atualização das recomendações das páginas 79 - 86 do Manual de Bolso)



Programa Nacional de DST e Aids, em parceria com o Comitê Assessor em Terapia Antirretroviral, realizou um grande esforço com a renovação das Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV, no ano de 2007 e 2008, que culminou com a publicação do Consenso Adulto 2008, mais completo, mais amplo e com maior solidez científica.

Isso permite que, a partir de 2009, as atualizações sejam realizadas por meio de suplementos dos capítulos que têm como característica as modificações de diretrizes, como é o caso do manejo da resistência viral, ou que exijam um maior aprofundamento pela ampliação de conteúdos, como no caso de manifestações oportunistas.

Este primeiro suplemento sintetiza a discussão realizada no segundo semestre de 2008 pelo Comitê Assessor Adulto, que permitiu a disponibilização do raltegravir em janeiro deste ano. (2009)

O suplemento está dividido em quatro itens, sendo o primeiro a introdução e a reafirmação dos conceitos gerais de manejo da resistência e os seguintes referem-se aos critérios de indicação do raltegravir e das novas recomendações para o uso de darunavir e enfuvirtida.

O formato deste suplemento possibilita que ele seja anexado ao manual de bolso, facilitando sua utilização no aprimoramento do manejo de pacientes multiexperimentados.

I - Princípios Gerais da Terapia de Resgate

Ver em Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008, disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISFB7D5720PTBRIE.htm>.

Abaixo o quadro que sintetiza o manejo da falha terapêutica.

QUADRO 1 – Orientações gerais para esquemas de resgate

Solicitar o teste de genotipagem, precocemente, quando for identificada falha virológica.

Buscar carga viral indetectável.

Evitar monoterapia funcional.

Não usar ITRNN, se já tiver ocorrido falha prévia a esquema, contendo esse medicamento ou resistência documentada, mesmo que em exames antigos.

Considerar o efeito residual característico dos ITRN.

Usar 3TC, mesmo se houver resistência (exceção: resgate com esquemas contendo abacavir e, possivelmente, ddl).

Sempre que utilizar IP, este deve ser potencializado com ritonavir

Basear escolhas nos dados de resistência (analisar também as mutações dos testes anteriores), na história terapêutica do paciente (esquemas prévios e atuais) e nos dados de estudos clínicos).

Discutir ou encaminhar (vide item 9, na página 17):

- ♦ resistência ampla ou múltiplas falhas virológicas;
- ♦ desvios das regras acima.

Considerações para indicação de antirretrovirais no manejo da multirresistência

O comitê define suas estratégias de manejo de pacientes multiexperimentados, no âmbito de uma política de medicamentos fundamentada nas melhores evidências científicas disponíveis, tendo como base uma visão de terapia sequencial, sempre que possível, preservando alternativas futuras.

Na definição de critérios para uso do raltegravir (RAL), o comitê considerou sua indicação, harmonizando com os critérios de indicação de darunavir (DRV) e enfuvirtida (EFV).

Em situações que for possível indicar esquemas com pelo menos dois medicamentos ativos, sendo para isso necessário incluir algum dos três novos antirretrovirais (DRV, RAL e EFV), o **darunavir deverá ser considerado preferencial**. O **raltegravir** foi reservado para situações em que apenas o darunavir não compõe um esquema com potência para suprimir a replicação viral e a **enfuvirtida** (inibidor de entrada) ficou como **antirretroviral “reservado”**, para pacientes sem outras opções que permitam estruturar esquemas de resgate, por causa de razões de durabilidade da atividade do esquema, tempo de experiência, custo, adesão e toxicidade.

II - Darunavir/R: Critérios de Indicação

- Falha virológica
- Teste de genotipagem, realizado no máximo 12 meses antes da troca para darunavir, demonstrando:
 - Atividade do darunavir (S ou I)
 - Ausência de outro IP/r com atividade plena (S)
 - Presença de uma droga ativa para acompanhar o darunavir no esquema de resgate. Não devem ser consideradas, mesmo que sensíveis (S) no teste de genotipagem, lamivudina, nevirapina e efavirenz, quando já houver ocorrido falha virológica na vigência de seu uso. Raltegravir e enfuvirtida devem ser consideradas drogas ativas em pacientes virgens das mesmas.

III - Raltegravir

Introdução

O raltegravir pertence a uma nova classe de antirretrovirais, os inibidores da integrase. Seu mecanismo de ação é impedir a integração do cDNA viral já transcrito ao núcleo do linfócito T-CD4+, ou seja, ao cromossomo humano (*Reviews in Antiviral Therapy*, 2008). Esse novo antirretroviral foi desenvolvido pelo laboratório Merck e, recentemente,

para pacientes multiexperimentados em TARV, incluindo pessoas que vivem com HIV, na Europa, Ásia, Peru e Pacífico (BENCHMRK-1), América do Norte, América Central e América do Sul (BENCHMRK-2) (*New England Journal of Medicine*, 359;4: 339-354, 2008).

Os estudos BENCHMRK-1 e 2 são ensaios clínicos randomizados (ECR), multicêntricos, duplo-cegos, placebo-controlados, que demonstraram, na 48ª semana da análise, os seguintes resultados: dos 443 pacientes recrutados para receberem esquema antirretroviral otimizado por genotipagem (*optimized background therapy ou OBT*) + raltegravir, 64% alcançaram supressão viral (carga viral < 50 cópias/ml, ou seja, não detectada), enquanto, no grupo OBT + placebo, isso ocorreu em apenas 34% dos 228 pacientes recrutados (p < 0,001) (*New England Journal of Medicine*, 359;4: 339-354, 2008).

Em relação ao perfil de toxicidade, nos estudos BENCHMRK, 54,8% dos pacientes que receberam raltegravir tiveram eventos adversos (EA) associado a algum dos medicamentos em uso, comparados a 55,3% no grupo placebo. EA laboratoriais ocorreram em 25,5%, no grupo raltegravir e 23,2% no grupo placebo. Menos de 3% dos pacientes interromperam o tratamento por eventos adversos. Os EA mais frequentes no grupo raltegravir foram menos comuns que no grupo placebo: diarreia (6,9% e 14,4%), reação no sítio de injeção da enfuvirtida (7,3% e 11,9%) e náusea (3,9% e 6,8%).

A análise preliminar de dados nos estudos que envolveram raltegravir sugeriu maior risco de tumores malignos. Foram descritos casos de Sarcoma de Kaposi, Linfoma, Carcinoma de Células Escamosas, Hepatocarcinoma e Câncer Anal. Entretanto, quando ajustado por tratamento/ano, no seguimento durante a fase duplo-cega, o risco relativo para ocorrência de câncer foi de 1,54 (IC de 95%, 0,5 a 6,34), quando comparado ao grupo placebo (*New England Journal of Medicine*, 359;4: 339-354, 2008). Considera-se que a ocorrência de tumores malignos esteja relacionada à reconstituição imunológica, conforme descrito em esquemas que proporcionam essa restauração e não com toxicidade medicamentosa.

Conforme já discutido, o desenvolvimento da classe de inibidores da integrase surge como uma alternativa terapêutica essencial para o grupo de pacientes multiexperimentados em TARV, que possuem escassas opções de tratamento, o que vem ocorrendo em vários países.

Administração:

1 comprimido de 400 mg, via oral, duas vezes ao dia

Para indicação de **novas classes de antirretrovirais (raltegravir e enfuvirtida)**, o paciente deve estar em falha terapêutica e deve haver resistência antirretroviral documentada em genotipagem* recente (até 1 ano).

Critérios de indicação do raltegravir

1. Pacientes em falha virológica:

- Paciente experimentado com histórico de falha virológica, com esquemas que incluíram medicamentos das três classes de antirretrovirais (ITRN, ITRNN e IP);
- Ter genotipagem realizada há no máximo 1 ano, mostrando resistência, pelo menos, a um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP), podendo não estar presentes mutações para os ITRNN, mas, necessariamente, que essa classe tenha sido usada e que tenha ocorrido falha virológica. Caso o único antirretroviral plenamente ativo seja um ITRNN, sem história de uso prévio e falha virológica com seu uso no passado, deverá ser considerado o uso de raltegravir (com ou sem enfuvirtida), estruturando um esquema com pelo menos dois antirretrovirais ativos e com maior barreira genética de resistência;
- Que seja possível montar um esquema de resgate com mais uma droga ativa (preferencialmente S*), além do raltegravir, conforme última genotipagem;
 - Enfuvirtida deve ser considerada ativa (S) somente se não houve falha virológica prévia a esquemas contendo esse medicamento;
- Deverá fazer parte do esquema o melhor IP/r, mesmo havendo resistência plena (R), definido pelo perfil de mutações revelado pelo teste de genotipagem.