



DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DAS IST, DO HIV/AIDS E DAS HEPATITES VIRAIS
COORDENAÇÃO DE VIGILÂNCIA DAS IST, AIDS E HEPATITES VIRAIS - COVIG
SRTVN 701 Bloco D - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70719040
Site - <http://www.aids.gov.br/>

NOTA INFORMATIVA Nº 03/2018 – COVIG/CGVP/DIAHV/SVS/MS

Apresenta as recomendações de substituição (switch) de esquemas de terapia antirretroviral contendo ITRNN ou IP/r por dolutegravir, para pessoas vivendo com HIV com supressão viral maiores de 12 anos de idade.

I- DA NECESSIDADE DA RECOMENDAÇÃO PARA A SUBSTITUIÇÃO (SWITCH) DE ESQUEMA DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Considerando que o uso racional de antirretrovirais (ARV) é uma das diretrizes do Departamento de vigilância, prevenção e controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites virais (DIAHV/SVS/MS);

Considerando que atualmente as pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em tratamento e com supressão da carga viral do HIV (CV-HIV) têm expectativa de vida semelhante à da população geral¹ desde que mantidos continuamente sob terapia antirretroviral (TARV);

Considerando que a exposição prolongada aos ARV deve ser continuamente avaliada quanto aos efeitos adversos, à adesão e à eficácia, com o objetivo de garantir o sucesso terapêutico a longo prazo;

Considerando que o início da TARV com esquema contendo dolutegravir (DTG) apresenta taxas superiores de supressão viral (CV-HIV < 50 cópias/mL) e menor risco de descontinuação de uso devido a eventos adversos, quando comparado a esquemas iniciais baseados em inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo (ITRNN), inibidores da protease (IP) ou outros inibidores da integrase (INI);²⁻⁹

Considerando que para PVHIV sob TARV estável e com supressão viral mantida, a substituição (switch) do esquema vigente por um esquema contendo DTG implica em um risco de efeitos adversos e/ou descontinuação de TARV devido a efeitos adversos.¹⁰⁻¹² Ou seja, a substituição da TARV para esquemas com DTG, **sem avaliação individualizada e criteriosa da necessidade e**

dos benefícios envolvidos, pode expor a PVHIV a efeitos adversos desnecessários ou mesmo à descontinuação da TARV e conseqüentemente à falha virológica e perda do sucesso terapêutico;

O DIAHV/SVS/MS emite as presentes recomendações para orientar a substituição da TARV por esquema baseado em DTG nos casos em que, após avaliação criteriosa dos riscos e benefícios, bem como do histórico de uso anterior de ARV, verificando a possibilidade de falhas prévias e a existência de mutações arquivadas, a troca esteja indicada.

II- DAS RECOMENDAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA A SUBSTITUIÇÃO (SWITCH) DOS ESQUEMAS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

A substituição (*switch*) da TARV das PVHIV para esquemas com DTG somente deverá ocorrer nas situações em que há vantagens relativas a efeitos adversos, a melhora da adesão, menor interações medicamentosas ou possibilidade de uso em determinadas comorbidades em relação ao esquema atual de ARV. A avaliação de risco e benefícios deve incluir a perspectiva pessoal da PVHIV e seu desejo de manter ou substituir a TARV vigente.

Desse modo, não é recomendada a substituição (*switch*) para esquemas com DTG em PVHIV com boa adesão à TARV atual, bem adaptados, sem sinais de toxicidade medicamentosa e em supressão viral estável, uma vez que os riscos de troca para DTG podem superar os benefícios.

A avaliação dos benefícios e riscos da substituição (*switch*) da TARV deve ser realizada em conjunto com a PVHIV, respeitando-se a autonomia do indivíduo.

Para as PVHIV em TARV com **CV-HIV detectável (CV-HIV >50cópias/mL)**, ou seja, em falha virológica, **a troca da TARV sempre deve ser guiada por genotipagem**, conforme critérios estabelecidos no PCDT para manejo do da infecção pelo HIV em adultos (2017), no capítulo 11 – Falha ao tratamento antiretroviral.

Com base nas ponderações acima, o DIAHV/SVS/MS apresenta as recomendações e os critérios necessários para a substituição (<i>switch</i>) de esquemas de TARV contendo ITRNN ou IP/r por esquemas com dolutegravir (DTG):
--

- | |
|--|
| 1) Avaliação individualizada e criteriosa da necessidade e dos benefícios envolvidos na substituição, uma vez que pode expor a PVHIV a eventos adversos desnecessários. ¹⁰⁻¹² |
| 2) PVHIV >12 anos de idade; |
| 3) PVHIV em TARV com supressão viral (CV-HIV < 50 cópias/mL) nos últimos 6 meses; |

<p>4) PVHIV em uso de esquemas com efavirenz (EFZ) ou nevirapina (NVP), sem falha virológica^a prévia:</p> <p>a. PVHIV em uso de primeiro esquema (sem uso prévio) de TARV contendo EFZ ou NVP^b;</p>
<p>5) PVHIV em uso de esquemas com Atazanavir/ritonavir (ATV/r) ou darunavir/ritonavir (DRV/r) ou lopinavir/ritonavir (LPV/r), sem falha virológica^a prévia:</p> <p>a. PVHIV em uso de primeiro esquema (sem uso prévio) de TARV contendo IP/r^b; ou</p> <p>b. PVHIV em uso de esquema atual com IP/r, que tenham realizado a troca do EFZ ou NVP para IP/r por intolerância e/ou eventos adversos (não por falha virológica);</p>

Situações em que não deve ser realizada a substituição (switch) da TARV para DTG^c:
1) PVHIV com CV-HIV detectável
2) PVHIV em abandono de tratamento ^d
3) Crianças menores de 12 anos
4) Gestantes
5) Uso de rifampicina (PVHIV em tratamento para tuberculose ou em profilaxia para ILTB).
6) Uso concomitante de carbamazepina, oxycarbamazepina, fenitobarbital ou fenitoína.

III- DA DISPENSAÇÃO PARA SUBSTITUIÇÃO (SWITCH) DOS ESQUEMAS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Para que o atendimento das pessoas com indicação de substituição de ARV por DTG seja realizado de forma adequada, bem como não comprometa os estoques de DTG para as PVHIV que já estão em uso desse medicamento, o médico prescritor deverá:*

1. Emitir no momento do atendimento, DOIS “Formulários de Solicitação de Medicamentos- Tratamento”:

1.1. Um com o esquema terapêutico atual (para atender a continuidade de TARV com o esquema atual até a troca).

^a Falha virológica: CV-HIV detectável após seis meses do início ou da modificação do tratamento, ou rebote do CV-HIV em indivíduos que haviam atingido supressão viral sob tratamento.

^b As PVHIV que tiveram mudança do seu “backbone” (dupla de ITRN) dos esquemas atuais de TARV podem realizar a substituição (switch) do EFZ, NVP, ou IP/r por DTG desde que a troca tenha ocorrido por evento adverso, intolerância, comorbidades, toxicidade ou interação medicamentosa e não por falha virológica prévia

^c Antiácidos contendo cátions polivalentes (ex.: Al/Mg) devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG.

Suplementos de cálcio ou ferro devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG. Quando acompanhado de alimentos, o DTG pode ser administrado ao mesmo tempo que esses suplementos.

O DTG aumenta a concentração plasmática da metformina. Para manter o controle glicêmico, um ajuste na dose da metformina pode ser necessário.

^d Abandono de tratamento: PVHIV com mais de 100 dias sem ARV.

1.2. Um com o novo esquema contendo o DTG.

2. Obrigatoriamente nos formulários de dispensação de ARV, o resultado e data da última CV-HIV deve estar preenchido.

*** consultar o Fluxograma para substituição de esquemas de TARV com ITRNN ou IP/r por DTG (anexo).**

Dessa forma a Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM) poderá fazer o planejamento adequado do quantitativo necessário para todos as PVHIV e efetuar a dispensação do novo esquema na próxima dispensação/retirada da TARV com programação prévia.

Cada UDM deverá criar seu mecanismo de controle interno desses agendamentos e deverá no momento da solicitação do ressurgimento por meio da Programação Ascendente (PA) no SICLOM justificar o número de pacientes agendados e a quantidade maior que a sugestão dada pelo sistema.

Cabe ressaltar que uma vez dispensado o novo esquema terapêutico o quantitativo necessário para atender o paciente será automaticamente incluindo nos pedidos na próxima PA, ou seja não há necessidade de solicitar quantidade extra nos pedidos subsequentes.

Considerando que muitas UDM têm dificuldades no armazenamento dos ARV, será enviado um estoque maior de DTG e de Tenofovir 300mg + Lamivudina 300mg (2 em 1) para a manutenção de estoque estratégico em cada estado, dessa forma o estado poderá gerenciar esse estoque e realizar a distribuição para suas UDM de acordo com a capacidade de cada uma.

IV- DAS CONSIDERAÇÕES GERAIS

Ressalta-se que as demais indicações de substituição de esquemas de ARV para DTG descritas no PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos permanecem vigentes (ex. substituição do raltegravir- RAL até 3 meses após término de gestação ou 3 meses após completar o tratamento para tuberculose). Quanto à substituição do RAL por DTG após o término do tratamento de tuberculose, vale lembrar que deve-se aguardar pelo menos 2 semanas após o término da rifampicina para se proceder a troca.

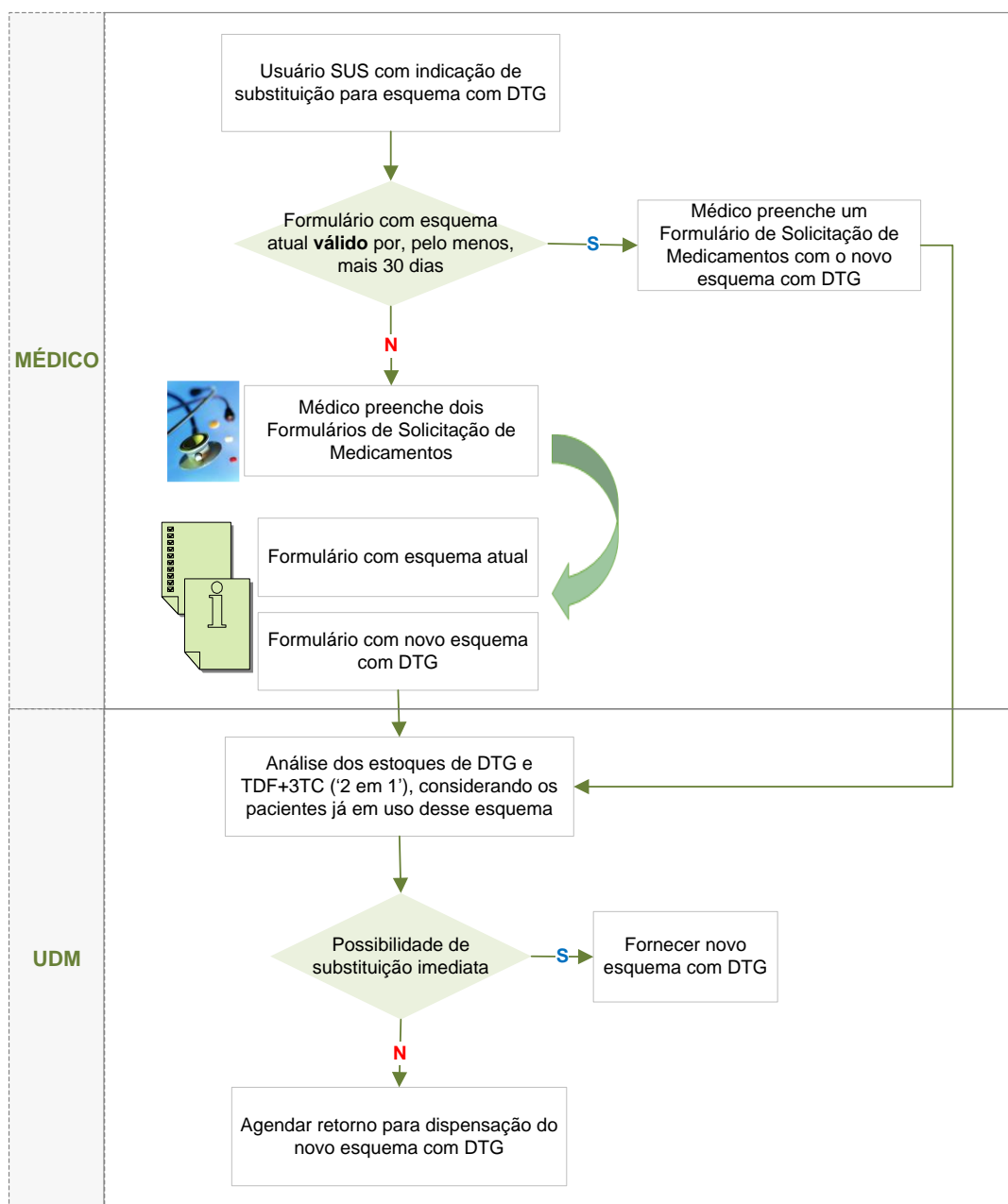
Tendo em vista o caráter individualizado e programado da recomendação, a substituição da TARV por esquemas com DTG deve respeitar a capacidade de atendimento dos serviços de saúde, bem como a compreensão, desejo e aceitação da PVHIV em realizar a troca.

Vale lembrar que a farmacovigilância ativa do DTG conforme ofício circular nº 73/2017 – DIAHV/SVS/MS, permanece como importante forma de detecção, avaliação, compreensão e prevenção as reações adversas ao uso de DTG.

Referências bibliográficas

1. May MT, Gompels M, Delpech V, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28(8):1193-1202. doi:10.1097/QAD.0000000000000243.
2. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-1818. doi:10.1056/NEJMoa1215541.
3. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):927-935. doi:10.1016/S1473-3099(13)70257-3.
4. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9893):700-708. doi:10.1016/S0140-6736(13)61221-0.
5. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *lancet HIV*. 2017;4(12):e536-e546. doi:10.1016/S2352-3018(17)30095-4.
6. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *lancet HIV*. 2015;2(4):e127-36. doi:10.1016/S2352-3018(15)00027-2.
7. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10107):2063-2072. doi:10.1016/S0140-6736(17)32299-7.
8. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10107):2073-2082. doi:10.1016/S0140-6736(17)32340-1.
9. Stellbrink H-J, Reynes J, Lazzarin A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS*. 2013;27(11):1771-1778. doi:10.1097/QAD.0b013e3283612419.
10. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS*. 2017;31(18):2503-2514. doi:10.1097/QAD.0000000000001675.
11. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet (London, England)*. January 2018. doi:10.1016/S0140-6736(17)33095-7.
12. Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther*. 2017;22(4):295-305. doi:10.3851/IMP3166.

Anexo - Fluxograma para substituição de esquemas de TARV com ITRNN ou IP/r por dolutegravir



Documento assinado eletronicamente por **Adele Schwartz Benzaken, Diretor(a) do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle IST, HIV/AIDS e Hepatites Virais**, em 10/04/2018, às 21:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3315132** e o código CRC **C708230E**.



Brasília, 10 de abril de 2018.