



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARGARIDA ISABEL RIBEIRO BEATO PRATA

***INFLUÊNCIA DA TERAPÊUTICA
ANTI-RETROVIRAL NA HISTÓRIA NATURAL DA
INFECÇÃO POR VIH***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE INFECCIOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
SENHOR PROFESSOR DOUTOR SARAIVA DA CUNHA**

OUTUBRO/2008

(...) os medicamentos actuais são eficazes, mas não tratam completamente a doença. Os doentes têm de tomar medicamentos toda a sua vida. O próximo objectivo é a medicação que trate a doença. O ideal será um tratamento que dure apenas seis a nove meses.”

Luc Montaigner, vencedor do Prémio Nobel da Medicina e Fisiologia em 2008,
juntamente com Françoise Barré-Sinoussi pela descoberta do VIH.

in Visão 29 Maio 2008

ÍNDICE

I.	Abreviaturas	05
II.	Resumos	08
III.	Introdução	13
IV.	Objectivos	19
V.	História Natural da infecção por VIH	22
	História Natural	23
	Diagnóstico	27
	Monitorização laboratorial da infecção por VIH	30
VI.	Princípios Gerais da Terapêutica Anti-retroviral	33
	Objectivos	34
	Indicações para iniciar a terapêutica anti-retroviral	35
	Como iniciar a terapêutica anti-retroviral?	37
	Factores que comprometem o sucesso da terapêutica anti-retroviral	39
	Orientação da terapêutica anti-retroviral	43
	Interrupção da terapêutica anti-retroviral	47
VII.	Revisão da evolução clínica de um doente com infecção por VIH, entre 1991 e 2008	48
VIII.	Discussão	68
	Algumas considerações sobre a aplicação da TARV neste doente	69
	Lipodistrofia	74
	Progressão da infecção por VIH	75
	Comentário final	78
IX.	Bibliografia	81

X. Anexos	85
Anexo 1 – Autorização da Comissão de Ética do Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra	86
Anexo 2 – Consentimento do doente	88

I. ABREVIATURAS

Ag HLA – antígeno do complexo de Histocompatibilidade major;

CMV – vírus citomegálico;

CPK – creatinina fosfocinase;

CV – carga vírica;

CYP – citocromo P450;

ECG – electrocardiograma;

ELISA – ensaio imunoenzimático;

EMG – electromiograma;

HBV – vírus da hepatite B;

HCV – vírus da hepatite C;

HTA – hipertensão arterial;

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina;

Ig – imunoglobulina;

IL – interleucina;

IP – inibidor da protease;

LDH – lactato desidrogenase;

LGP – linfadenopatia generalizada persistente;

NNRTI – inibidor não nucleósido da transcriptase reversa;

NRTI – inibidor nucleósido da transcriptase reversa;

PCR – *polimerase chain reaction*;

SIDA – síndrome da imunodeficiência adquirida;

SNC – sistema nervoso central;

TA – tensão arterial;

TARV – terapêutica anti-retroviral;

TGO – transaminase glutâmico-oxaloacética

TGP – transaminase glutâmico-pirúvica

TNF α – factor de necrose tumoral α ;

VGM – volume globular médio;

VIH – vírus da imunodeficiência humana.

Anti-retrovirais

3TC – Lamivudina;

ABC – Abacavir;

ATV – Atazanavir;

AZT – Zidovudina;

D4T – Estavudina;

ddI – Didanosina;

EFV – Efavirenz;

FTC – Emtricitabina;

LPV/r – Lopinavir/Ritonavir;

NFV – Nelfinavir;

NVP – Nevirapina;

RTV – Ritonavir;

TDF – Tenofovir.

II. RESUMOS

Resumo

O número de indivíduos que controlam o VIH, mercê de uma terapêutica anti-retroviral (TARV) mais eficaz, tem vindo a aumentar nas últimas décadas.

Ao longo deste trabalho, pretende demonstrar-se qual o efeito da TARV nos doentes infectados com o VIH. São apresentadas exposições relativas à História Natural da Infecção, ao Diagnóstico e Monitorização e, ainda, aos Princípios Gerais da TARV. Servem estes textos para preparar a apresentação de um caso concreto, seguido da sua Discussão e das Conclusões.

O VIH é transmissível por via sanguínea, sexual e vertical. Tem um tropismo especial por células CD4+, infectando, preferencialmente, linfócitos T *helper* e ainda células dendríticas no SNC e em barreiras mucosas. Após a entrada no hospedeiro, o vírus replica-se e difunde-se por todo o organismo. Consoante as suas características, as do hospedeiro e a interação que se produza entre eles, assim surgem diferentes padrões de doença.

O *set point* da carga vírica (CV) e a contagem de T CD4+ *nadir* são dois factores que podem ajudar a prever a evolução da doença. O diagnóstico é alcançado pela detecção de Ac's específicos para o VIH e a monitorização da infecção é feita pelas determinações sequenciais das contagens de T CD4+ e da CV.

Doentes com condição definidora de SIDA ou contagens de linfócitos T CD4+ abaixo das 350 células/mm³ devem iniciar TARV. Do mesmo modo, doentes com CV persistentemente elevadas, apesar de boas contagens de T CD4+, também o devem fazer.

Recomenda-se um esquema constituído por 2NRTI + 1IP ou 2NRTI + 1NNRTI. É preciso que o doente esteja preparado para iniciar a terapia. A adesão é um factor fundamental para o sucesso terapêutico. Facilita a supressão virológica e impede o aparecimento de resistências, mas está bastante dependente dos efeitos secundários e das interacções com outros fármacos. Considerando que o primeiro regime de TARV é o que tem maiores probabilidades de sucesso, a sua aplicação deve ser escrupulosamente pensada e executada.

Neste caso clínico, a infecção remonta a 1984 e o doente faz TARV desde 1991. Apesar de os T CD4+ se manterem num intervalo de valores que nunca foi muito díspar, apenas nos últimos anos se conseguiram alcançar, de forma sustentada, CV mais baixas.

Neste momento, pode dizer-se que este doente controla a infecção.

É um equilíbrio que se ensaia. É cada vez mais frequente e com menores custos, quer fisiológicos, quer monetários, o que favorece a implementação generalizada da TARV.

PALAVRAS CHAVE

Terapêutica anti-retroviral; Carga vírica; Contagem linfócitos T CD4+; Resistências; Adesão; Efeitos Adversos; Interacções; Falência e Sucesso terapêuticos.

Abstract

The number of individuals that control HIV, due to more efficient antiretroviral therapy, have come to increase in the last few decades. This article intends to demonstrate the effect of antiretroviral therapy in patients infected with HIV. A review on the Natural History of the Infection, Diagnosis and Monitoring as well as the General Principles of Antiretroviral therapy will precede and be the basis for the presentation and discussion of a concrete case.

HIV is transmissible by sanguineous, sexual and vertical routes. It has a special tropism for CD4+ cells, preferentially infecting T helper lymphocytes and dendritic cells in the CNS and mucous barriers. After infection, the virus replicates and spreads throughout the organism causing variable degrees of illness, based on the characteristics of the host, virus and the interaction between them.

The set point of the viral load and the number of T CD4+ *nadir* are two factors that can help to foresee the evolution of the infection. The diagnosis is reached by the detection of specific antibodies for HIV and monitoring of the infection is accomplished by sequential determinations of T CD4+ cell count and viral load.

Patients with an AIDS indicator condition or a T CD4+ cell count below 350 cells/mm³ must initiate antiretroviral therapy, as well as those with a persistently high viral load, regardless of having good T CD4+ cell count.

International guidelines recommend a regimen consisting of 2NRTI + 1IP or 2NRTI + 1NNRTI. It is necessary that patients are prepared to initiate therapy. Adherence to therapy is a basic feature for therapeutic success. It promotes virologic suppression and hinders the appearance of resistances, but it is highly dependent on

adverse effects and drug interactions. Considering that the first regimen of antiretroviral therapy is the one with more chance of success, its application must be meticulously thought-out and executed.

In this clinical case, the infection retraces to 1984 and the patient initiated antiretroviral therapy in 1991. Although T CD4+ cell count where kept in a range of values not very uneven, only in recent years the patient has obtained, in a supported way, lower viral loads.

At this moment, it is possible to state that this patient controls his infection.

It is a balance reached by many attempts. It is becoming more frequent and has significant lower costs, both physiological and economic, what favours generalized application of antiretroviral therapy.

KEY WORDS

Antiretroviral therapy; Viral load; T CD4+ cell count; Drug resistance; Adherence; Adverse effects; Drug interactions; Therapeutic failure and success.

III. INTRODUÇÃO

Situação da Infecção por VIH no Mundo

Um olhar sobre os números em Portugal

Começou por ser uma doença reconhecida em grupos específicos da população, os primeiros casos foram detectados na comunidade homossexual dos EUA (1981), em virtude do aparecimento de doenças, já raras, como Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e casos de Sarcoma de Kaposi. Mas rapidamente se percebeu que o alcance seria muito maior. Novos grupos foram progressivamente tidos como ‘de risco’, novos casos começaram a surgir entre usuários de drogas intravenosas e receptores de transfusões sanguíneas (em particular hemofílicos). Tornou-se evidente que o agente em causa seria transmissível por contacto sexual (homossexual e heterossexual) e pelo sangue ou seus derivados.

Em 1983 isolou-se o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e no ano seguinte demonstrou-se que este era o responsável por esta nova entidade clínica – o Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Passaram 25 anos desde esta descoberta e muitas outras têm sido feitas. Desapareceu a ideia de que era uma doença de determinados sectores da sociedade, generalizou-se o conceito de que verdadeiramente ninguém está imune, como aliás revelam as mais recentes estatísticas. Evoluímos de uma quase sentença de morte ao diagnosticar a infecção pelo VIH, para a identificação de uma doença crónica, passível de controlo. E é aqui que surge o efeito de uma das maiores descobertas, no campo da Medicina, do século XX – a Terapêutica Anti-retroviral (TARV). Não tem sido um processo simples ou sempre coroado de sucesso. Após auspiciosas descobertas numa fase inicial e o relativo sucesso da monoterapia, os pacientes infectados começaram a sucumbir ao vírus e o seu controlo parecia, nesta altura, mais distante. Impensável há

dez anos, é agora realista esperar controlar o VIH a longo prazo, mas não sem consequências, por vezes penosas, para os doentes e sem o aparecimento de novos desafios para a comunidade médica.

Apesar de esta ser a situação no mundo chamado de ‘desenvolvido’ no qual a Terapêutica Anti-retroviral está implementada de forma segura, o mesmo não sucede em países mais pobres. Nestes, o VIH é uma ameaça constante, que dizima famílias e grassa entre os mais desfavorecidos e marginalizados. Os fracos recursos destes Governos, associados a uma sociedade volátil, com níveis de pobreza e iliteracia muito elevados, fazem com que estratégias de prevenção e educação da população sejam extremamente penosas e nem sempre exequíveis, quanto mais adoptar, dentro dos Sistemas de Saúde, medidas de apoio suficientes aos já infectados.

No final de 2007, contavam-se 33,2 milhões de pessoas infectadas com VIH, distribuídas de forma desigual pelo globo (figuras 1 e 2). Estamos perante um decréscimo face ao estimado em 2006 – 39,5 milhões e podemos admitir que esta situação se deve, em parte, a uma redução do número de novas infecções, muito por conta da diminuição de comportamentos de risco.

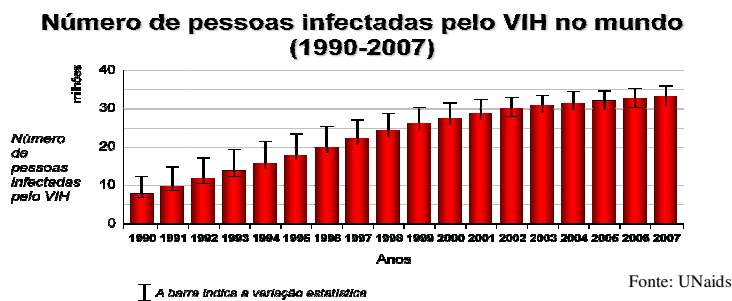
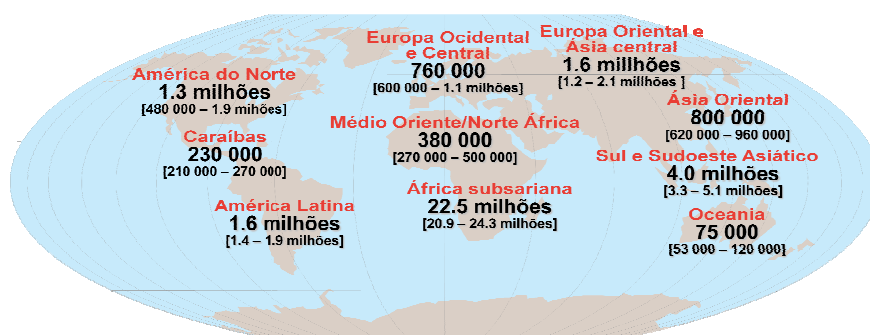


Figura 1 – Número de pessoas infectadas pelo VIH no mundo (1990-2007).

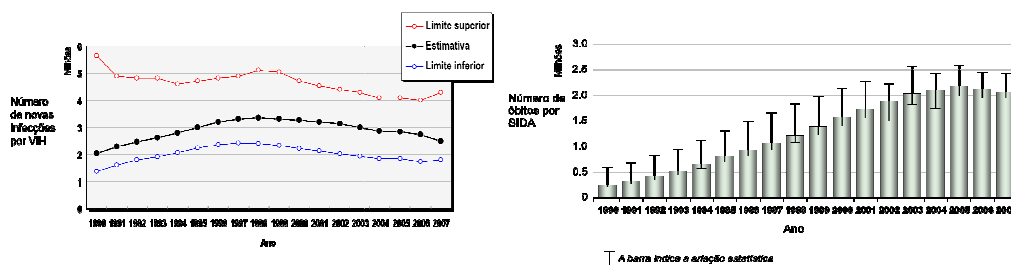


Total: 33.2 (30.6 – 36.1) milhões

Fonte: UNAids

Figura 2 – Distribuição da infecção por VIH no globo.

Apesar de todos os esforços, todos os dias, 6800 pessoas são infectadas com VIH e 5700 morrem de SIDA, a maioria porque simplesmente não têm acesso a Serviços de Saúde.



Fonte: UNAids

Figura 3 – Panorama de novas infecções e óbitos por SIDA nos últimos 17 anos

Embora os números sejam ainda devastadores, a prevalência global de infecção pelo VIH mantém-se constante. O acréscimo do número total de pessoas infectadas deve-se à acumulação dos novos casos com tempos de sobrevivência mais longos, muito por conta de TARV eficaz. Assistimos a uma redução nas mortes associadas ao VIH e também no número de novas infecções.

A pandemia parece ter agora dois padrões distintos, que ocorrem em simultâneo. Na África Sub-Sariana, sobretudo no extremo Sul do continente, a epidemia atinge toda

a população, enquanto no resto do mundo esta parece estar essencialmente concentrada em determinados sectores (embora não sejam, de modo algum, estanques) como homossexuais, toxicodependentes e pessoas relacionadas com o comércio de sexo.

Portugal é dos países com maior número de novos casos de infecção na Europa, acompanhado pela Alemanha e França, ao passo que Espanha, Itália, França e Reino Unido são aqueles em que a epidemia VIH/SIDA existe em mais larga escala. Nos países da Europa, para além dos grupos já referenciados como ‘de risco’, existem ainda duas outras situações às quais é preciso estar atento: o aumento do número de novos casos de transmissão por via heterossexual (Portugal é um dos países com mais casos notificados) e ainda o facto de populações de imigrantes dos países (essencialmente Africanos) com altas taxas de incidência e prevalência contribuírem, não só para o aumento do número de casos em território nacional, como também para o aumento dos casos de transmissão heterossexual.

A 31 de Dezembro de 2007, existiam em Portugal 32 491 casos de infecção VIH/SIDA nos diferentes estádios de infecção. O maior número de casos notificados (casos acumulados) corresponde a indivíduos que consomem drogas por via endovenosa – 43,9%, sendo esta uma tendência no nosso país. Os casos associados à transmissão heterossexual são o segundo grupo – 38,8% e a transmissão homossexual masculina representa 12,0% dos casos. As restantes formas somam 5,3%. A transmissão heterossexual apresenta uma tendência evolutiva crescente, ao invés dos casos associados a drogas injectáveis.

O total acumulado de casos de SIDA àquela data era de 14 195, sendo que 463 eram causados pelo VIH2 e 189 resultaram de infecção associada VIH1/VIH2. Um dado importante devido à nossa relação histórica com África, já que o VIH2 aquando da

sua descoberta (na qual Portugal teve um papel muito relevante) era mais prevalente na África Ocidental.

Perante este cenário, existem duas abordagens complementares que têm de ser instituídas em todos os países, embora com forças diferentes. Enquanto nuns se apostará mais na educação da população para evitar a escalada de novos casos, noutros a prioridade vai para o acompanhamento dos já infectados. E é neste contexto que a importância da TARV se revela. É graças a ela que cada vez mais indivíduos com infecção por VIH sobrevivem e têm uma qualidade de vida inimaginável há uns anos atrás. Mas estes fármacos, assim como todos os outros, não são completamente inocentes. A luta contra o vírus também produz efeitos no organismo humano, que não são de menosprezar. E, ao ser necessária por períodos de tempo cada vez maiores, leva a novos desafios: a tolerância por parte do organismo, a diminuição do número de comprimidos diários, o controlo eficaz do vírus, a evicção do aparecimento de resistências, a manutenção de populações linfocitárias aceitáveis, o tratamento concomitante de doenças oportunistas, a compatibilidade com outros medicamentos... Este equilíbrio ténue é alcançado por um exercício de tentativa e erro, no qual os profissionais de saúde têm de conciliar todas as variáveis e onde os erros cometidos podem revelar-se difíceis de emendar.

IV. OBJECTIVOS

O número de pessoas que vivem com VIH aumentou. Tal não se deve à escalada do número de novas infecções, mas sim, a um aumento do número de pessoas que contraí a infecção e consegue controlar a doença eficazmente, vivendo cada vez mais tempo. Parte do mérito pode ser atribuída à Terapêutica Anti-retroviral (TARV).

Nos últimos anos fizeram-se inúmeras descobertas no campo da infecção por VIH. Em 25 anos, conseguiu-se perceber a biologia do vírus, o modo como interage com o hospedeiro; descobriram-se testes de diagnóstico rápidos e fiáveis e desenvolveu-se um arsenal terapêutico especificamente dirigido ao vírus.

Com esquemas terapêuticos cada vez mais eficazes permitiu-se aos indivíduos infectados viver mais tempo. Mas qual o preço a pagar pelo uso de esquemas mais potentes? Qual o rebote da TARV nos diversos órgãos e sistemas? Como se comporta o vírus em resposta à TARV? Qual a importância do estado geral do indivíduo infectado? E de que modo o factor humano, de cumprimento ou não dos regimes terapêuticos, influencia a doença?

Estas são algumas perguntas a que este trabalho tenta responder. Para além da pesquisa bibliográfica, foi realizado o acompanhamento em consulta de um indivíduo infectado cronicamente com VIH, tendo, para isso, obtido o consentimento da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, do Exm^o Senhor Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra e do próprio Doente que sempre mostrou total colaboração.

A sua infecção remontará a 1984 e a partir do momento do diagnóstico, em 1991, foram implementados oito esquemas terapêuticos diferentes, desde a monoterapia

com Zidovudina (AZT), até regimes intensivos, com todas as vicissitudes que daí podem derivar.

Usando um caso concreto como base para o estudo pode entender-se de forma mais clara como a TARV afecta directamente vários aspectos da vida dos doentes, não só do ponto de vista clínico, mas também do da qualidade de vida.

V. HISTÓRIA NATURAL da INFECÇÃO por VIH

O VIH pertence à família dos retrovírus humanos (*Retroviridae*). Existem duas formas do vírus: o VIH1 e o VIH2. Transmite-se através do contacto com sangue ou hemoderivados infectados, pela via sexual e por via vertical (durante a gestação e parto e pelo aleitamento).

História Natural

A “história natural” descrita refere-se à infecção por VIH na ausência de TARV.

A Síndrome Viral Aguda da infecção “primária” por VIH apresenta sintomas semelhantes aos da mononucleose infecciosa (tabela 1). Aparecem, em média, nas 2 a 3 semanas seguintes à infecção. No entanto, os sintomas ou sinais clínicos podem não ocorrer em todos os doentes e são altamente inespecíficos.

A partir do momento em que um indivíduo é infectado pelo VIH, decorrem, aproximadamente, 4 a 6 semanas para que surjam anticorpos na circulação periférica. Este intervalo de tempo é designado por *período janela*. Os testes diagnósticos baseados na detecção de anticorpos são negativos neste período.

Tabela 1 – Sintomas associados à Síndrome Viral Aguda.

Febre	Cefaleias	Sintomas neurológicos - meningite - meningoencefalite - neuropatia periférica - sdr. Guillian Barré - alterações cognitivas
Adenopatia	Náuseas e Vômitos	
Faringite	Hepatoesplenomegália	
Rash	Perda de peso	
Mialgias	Candidíase	
Diarreia	Artralgias	

Normalmente, durante a Síndrome Viral Aguda, existe uma intensa replicação viral (o pico da carga vírica é atingido entre as 2 e as 6 semanas) e um decréscimo acentuado das células T CD4+. O hospedeiro começa, então, a produzir uma resposta

imunitária específica (muito por conta dos linfócitos T citotóxicos) que vai ajudar no controlo da replicação do vírus, levando a uma diminuição acentuada da virémia plasmática. A contagem de células T CD4+ volta a aumentar, mas para níveis inferiores aos existentes antes da infecção. Ao mesmo tempo, os sintomas apresentados pelo doente na fase inicial têm tendência a desaparecer.

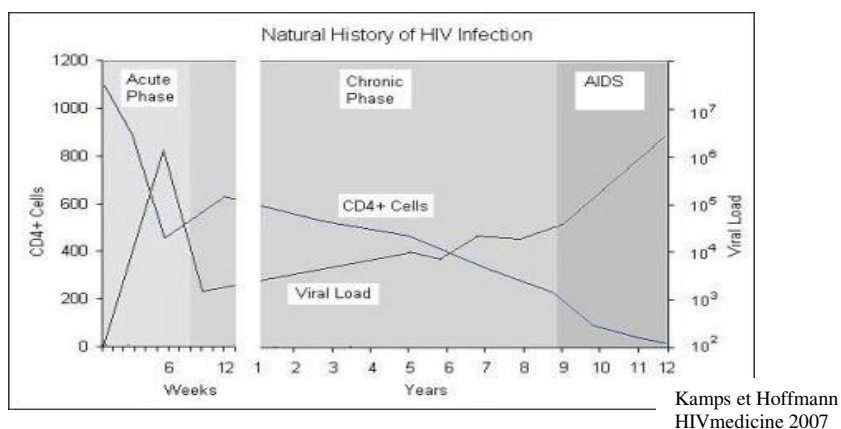


Figura 4 - Contagem de células T CD4+ e carga vírica durante a infecção pelo VIH.

Após a Síndrome Viral Aguda, as cargas víricas (CV) têm tendência para estabilizar em torno de um valor – o *set point* da carga vírica – relevante em termos prognósticos. Cargas víricas mais baixas estão associadas a uma progressão mais lenta da doença.

Entretanto, ocorre a disseminação da infecção para uma série de reservatórios tecidulares. Após a infecção aguda, atinge-se o equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imune do hospedeiro, sendo que muitos dos indivíduos infectados podem não apresentar manifestações clínicas da infecção durante anos. As cargas víricas permanecem relativamente estáveis. Mas, apesar destas não aumentarem, o vírus continua a multiplicar-se, levando a uma destruição dos linfócitos T CD4+, a um ritmo que o organismo não consegue acompanhar. E, mesmo havendo um esforço na

produção de linfócitos, o seu número na circulação periférica baixa gradualmente. O número de linfócitos T CD4+ diminui por dois motivos fundamentais: a morte celular desencadeada pelo vírus e o elevado nível de estimulação celular, que leva à *exaustão* dos linfócitos T CD4+. O declínio da população linfocitária é influenciado por vários factores como a carga vírica, doenças oportunistas, terapia com corticosteróides e factores nutricionais, para citar alguns.

A CV e a contagem de linfócitos T CD4+ são os parâmetros mais importantes na monitorização da progressão da infecção pelo VIH. Consoante as contagens de T CD4+, podemos delinear diversas categorias entre os indivíduos infectados (tabela 2).

Tabela 2 – Sistema de Classificação.

	Categoria Clínica		
	A	B	C
Contagem T CD4+	Assintomático ou LGP ou Infecção Aguda	Sintomático não A e não C ¹	Condição indicadora de SIDA
≥ 500 cel/mm ³	A1	B1	C1
200 – 499 cel/mm ³	A2	B2	C2
<200 cel/mm ³	A3	B3	C3

Todos os indivíduos na categoria C são considerados como estando na fase de SIDA.

¹Refere-se a condições atribuídas à infecção por VIH ou cuja evolução clínica ou tratamento por ela se complica. Alguns exemplos são:

- angiomatose bacilar
- candidíase orofaríngea ou vulvovaginal persistente
- displasia cervical ou carcinoma *in situ*
- leucoplasia oral
- herpes zooster
- púrpura trombocitopénica idiopática
- sintomas constitucionais de duração superior a um mês
- listeriose
- doença inflamatória pélvica
- neuropatia periférica

Mesmo na ausência de TARV, o período de latência pode durar 8-10 anos.

Aquando do seu *terminus*, podem aparecer uma série de sinais ou sintomas que não

cumprem, ainda, os critérios de definição de SIDA (sinais imunológicos, dermatológicos e hematológicos ligeiros). Sintomas inespecíficos, como febre, perda de peso, suores nocturnos e diarreia, também podem surgir.

Uma entidade clínica particular é a Linfadenopatia Generalizada Persistente (LGP). Caracteriza-se pela presença de gânglios linfáticos de diâmetro superior a 1cm em pelo menos dois territórios ganglionares diferentes e extra-inguinais, mais frequentemente nas regiões cervical, axilar, occipital e submandibular; com duração superior a três meses e sem outra causa evidente. Os gânglios linfáticos são indolores, móveis, simétricos e podem conhecer variações no tamanho.

Tabela 3 – Doenças definidoras de SIDA (em adultos).

Candidíase esofágica, traqueal, brônquica ou pulmonar
Cancro cervical invasivo [§]
Caquexia associada ao VIH: perda involuntária de peso superior a 10% do peso base e diarreia ou fadiga crónicas e febre de origem inexplicada por mais de 30 dias [§]
CMV em qualquer órgão para além do fígado, baço, gânglios linfáticos
Coccidioidomicose, extrapulmonar [§]
Criptococose extrapulmonar
Demência associada ao VIH: alterações cognitivas ou outras que interfiram com as actividades diárias dos doentes [§]
<i>Herpes simplex</i> com ulceração cutâneo-mucosa de duração superior a 1 mês, ou bronquite, pneumonite ou esofagite
Histoplasmose extrapulmonar [§]
Infecção por <i>Cryptosporidium</i> , com diarreia por mais de 1 mês
Infecção por <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>M. kansasii</i> – doença disseminada ou extrapulmonar
Isosporíase com diarreia por mais de um mês [§]
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Linfoma de Burkitt, linfoma imunoblástico ou linfoma primário do SNC
Pneumonia bacteriana recorrente (≥ 2 episódios em 12 meses) [§]
Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Sarcoma de Kaposi, desde que o doente tenha menos de 60 anos [§]
Septicémia por <i>Salmonella</i> , não tifóide, recorrente [§]
Toxoplasmose em órgãos internos
Tuberculose (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) – pulmonar ou extra-pulmonar
[§] requerem serologia positiva para o VIH

O nível de 200 células T CD4+/mm³ revela-se um limite importante, abaixo do qual aumenta sobremaneira o risco de desenvolvimento de muitas das doenças que definem a SIDA, entre as quais se encontram várias infecções oportunistas e certas neoplasias (tabela 3). Acima das 200 células T CD4+/mm³, a maioria destas condições constituem eventos raros. Este estágio terminal da infecção revela a perda de controlo sobre o sistema imunitário e a degradação da capacidade de gerar respostas adequadas aos diversos agentes infecciosos e até aos erros que normalmente ocorrem no metabolismo celular, facilitando a acumulação de células anormais e posterior desenvolvimento de neoplasias.

Diagnóstico

Actualmente, o processo para o diagnóstico da infecção por VIH está bem estabelecido, assente em testes que produzem resultados fiáveis e relativamente céleres, mas que se mantêm em contínuo aperfeiçoamento.

O teste padrão para a detecção do VIH é um ensaio imunoenzimático – ELISA. É um teste de rastreio excelente (sensibilidade > 99,5%). Na maioria dos casos, é utilizado um *kit* que contém antígenos do VIH1 e do VIH2, permitindo a detecção de ambos. Esses antígenos são continuamente actualizados, aumentando a sensibilidade a espécies recém-descobertas. Os mais recentes aliam a detecção de anticorpos para o VIH à detecção do antígeno p24.

Podem obter-se resultados positivos, negativos ou indeterminados. Quando o resultado é negativo, podemos excluir o diagnóstico, a menos que haja suspeita clínica forte. Algumas situações originam falsos positivos: presença de anticorpos contra

antigénios HLA de classe II, auto-anticorpos, doença hepática, vacinação contra *influenza* recente e infecções virais agudas. Então, quando o resultado é positivo, ele deve ser confirmado por um teste mais específico, o Western blot.

Um evento raro é um indivíduo infectado com VIH (cujo tratamento foi feito num estágio precoce da infecção) ter um resultado negativo no teste de rastreio. Tal não indica que a infecção tenha sido debelada, significa, sim, que as CV são demasiado baixas para que se produza uma resposta imunitária mensurável.

O Western blot baseia-se no conhecimento de que múltiplos antigénios do VIH induzem a produção de anticorpos específicos. Os antigénios são separados pelo seu peso molecular e, posteriormente, detecta-se a presença de bandas de anticorpos produzidos em resposta a esses antigénios. O teste negativo é aquele em que não surgem bandas nos pesos moleculares correspondentes aos produtos génicos do VIH. Se, após um ELISA positivo se realizar um Western blot e este tiver um resultado negativo, podemos afirmar, com certeza, que o resultado anterior foi um falso positivo. Por outro lado, um Western blot que demonstre, inequivocamente, anticorpos contra os produtos dos três principais genes do VIH (*gag*, *pol* e *env*) é uma prova definitiva de infecção. Consideraram-se positivos, os resultados que exibam produção de anticorpos contra duas ou três proteínas do vírus (p24, gp41, gp120/160). Os padrões indeterminados podem ter duas explicações: presença de anticorpos com reactividade cruzada com uma das proteínas do VIH (sem infecção por este) e ausência anticorpos, o que se pode verificar no período janela e na fase final da infecção. Nestas situações, o Western blot deve ser repetido aproximadamente 1 mês depois. O resultado pode ser confirmado por ensaios de detecção do antigénio p24 ou por um teste de RNA do VIH.

No diagrama seguinte representam-se os passos diagnósticos na infecção por VIH.

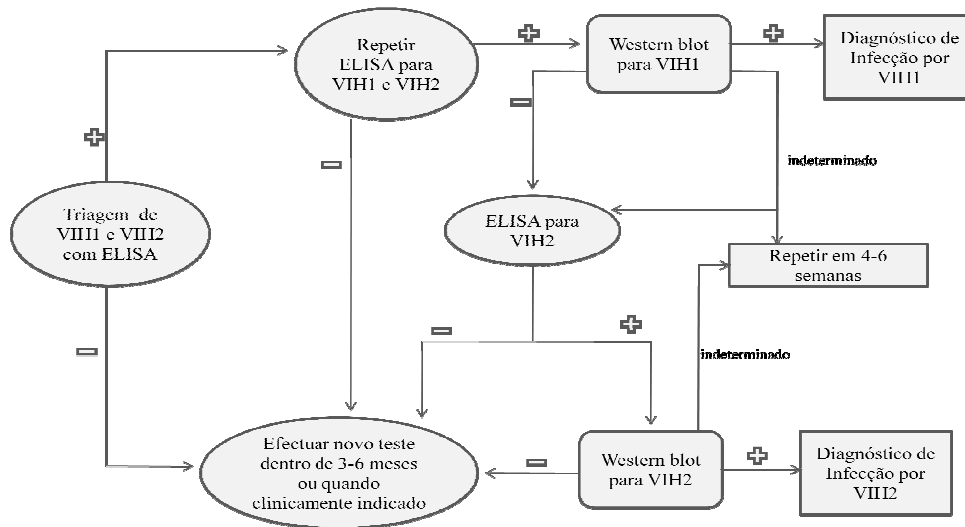


Figura 5 – Algoritmo para o diagnóstico da infecção VIH.

Dispomos, ainda, de testes laboratoriais que permitem a detecção directa do VIH ou dos seus componentes. São particularmente úteis quando os resultados por Western blot são indeterminados e em situações específicas, como portadores de agamaglobulinémia, numa infecção neo-natal e em doentes com Síndrome Viral Aguda ou naqueles em fase de seroconversão. O mais simples permite a detecção do antígeno p24. É um ELISA e encontra a sua maior aplicação na triagem da infecção em indivíduos em que se suspeita estar a decorrer a Síndrome Viral Aguda (nesta fase, existem níveis elevados de antígeno p24 e só posteriormente aparecem anticorpos).

Os testes de determinação de RNA mais usados são a PCR da transcriptase reversa e o ensaio de DNA ramificado. Detectam cargas víricas até um limite de 40-50 cópias/ml. Os laboratórios de investigação podem ainda realizar PCR de DNA proviral, com uma sensibilidade extrema. A amplificação de sequências específicas de RNA viral (ou do DNA pró-viral) têm-se revelado de extrema utilidade no estudo da diversidade de sequências, bem como no da resistência aos agentes anti-retrovirais.

Monitorização laboratorial da infecção por VIH

Existe uma estreita relação entre as manifestações clínicas da infecção pelo VIH e a contagem de células T CD4+, que definem o estado imunológico do doente. Estas contagens, associadas à determinação dos níveis de RNA de VIH (carga vírica) proporcionam um conjunto de recursos importante para definir o prognóstico e monitorizar a resposta terapêutica.

As contagens de células T CD4+ permitem avaliar o estado imunitário do doente (indicador prognóstico), auxiliam no diagnóstico diferencial e ajudam a estabelecer categorias de risco para o desenvolvimento de algumas infecções oportunistas e instituição de profilaxias necessárias. Por exemplo, contagens abaixo das 200 células/mm³ aumentam o risco de infecção por *Pneumocystis jiroveci* e, quando a contagem desce para menos de 50 células/mm³, o risco de infecção por CMV ou por micobactérias do *complexo M. avium* dispara. São, ainda, um dos barómetros da eficácia da TARV.

As determinações são realizadas no momento do diagnóstico e, depois, a cada 3-6 meses em indivíduos não sujeitos a TARV (para estes o intervalo é de 3-4 meses). Medidas mais frequentes estão indicadas quando se procedem a alterações no esquema terapêutico ou quando é observado uma tendência descendente. Contagens de T CD4+ inferiores a 200 células/mm³, um declínio superior a 100 células/mm³/ano e alterações significativas (30% da contagem total) são indicações para o início/ajuste da terapêutica. Valores entre 200 e 350 requerem maior ponderação.

Através de uma análise sequencial das CV podemos delinear a relação entre os níveis do vírus e o avanço da doença, a renovação viral, a relação entre a activação do

sistema imune e a replicação viral e o tempo decorrido até ao aparecimento de resistências aos fármacos.

Como são extremamente influenciadas pelo estado de activação do sistema imune, podem aumentar durante infecções secundárias, por imunizações, por super-infecção por VIH ou pela simples progressão da doença (com ou sem falência da TARV). Os valores devem ser solicitados no momento do diagnóstico e cada 3-4 meses. Nos doentes sob TARV podem estar indicados intervalos mais curtos, conforme as necessidades. Abaixo do limiar de detecção dos testes, diz-se que o vírus é indetectável, o que não significa que ele não esteja presente e não continue a replicar-se. O tratamento pode iniciar-se quando obtemos valores superiores a 100.000 cópias/ml, mesmo que o indivíduo seja assintomático, desde que o valor das contagens de células T CD4+ seja superior a 350 células/mm³. Pelas CV, apenas temos acesso ao vírus que se encontra em circulação, não avaliamos os reservatórios (T CD4+ latentes nos gânglios linfáticos, no SNC e no tracto gastrointestinal e genital).

Uma categoria especial de exames é a dos testes de resistência do VIH. Pela variedade de agentes anti-retrovirais disponíveis é de todo o interesse determinar a sensibilidade do(s) vírus VIH de um doente a diferentes fármacos. Acresce o facto de 50% dos doentes a realizar TARV serem portadores de mais do que uma mutação de resistência major (se for TARV *naive* o valor desce para 6-19%) e de que as resistências que são transmitidas se manterem por mais tempo do que aquelas induzidas pela TARV. Existem ensaios fenotípicos e ensaios genotípicos (com possibilidade de realizar um fenótipo virtual). Estão indicados quando ocorre falência virológica em indivíduos cronicamente infectados e a realizar TARV. A infecção aguda e a gravidez, também podem vir a ser indicações.

Apresentam algumas limitações: são necessárias CV da ordem das 500-1000 cópias/ml para a sua realização e avaliam apenas a espécie dominante no momento em que é efectuado. Contudo, sabemos que as populações resistentes correspondem a menos de 20% dos vírus em circulação e muitas vezes estão albergadas em *santuários*.

De um modo geral, identificam com maior precisão as drogas que não devem ser usadas e aquelas que o doente está a tomar, ou tomou recentemente, do que aquelas que supostamente serão as mais activas. Quando vários esquemas de TARV foram já tentados, a interpretação é ainda mais difícil, pois não se detectam as formas virais '*arquivadas*' ou minoritárias.

Apesar da maior complexidade e da necessidade de um intérprete experiente, a abordagem genotípica é a preferida na maior parte dos centros.

Também é possível determinar o tropismo do VIH, indicando qual o co-receptor usado preferencialmente (CCR5 ou CXCR4) ou se usa ambos indiscriminadamente. Existem, à semelhança dos testes de resistência, métodos fenotípicos e genotípicos. Deve realizar-se quando se equaciona o uso de antagonistas do co-receptor CCR5 e quando nos encontramos perante falência virológica no decorrer do uso destes agentes.

VI. PRINCÍPIOS GERAIS da TERAPÊUTICA ANTI-RETROVIRAL

A TARV é dos campos da medicina em que mais se tem investido e em que conheceram resultados palpáveis em menos tempo.

Estudos sobre a cinética do VIH revelaram que desde o início ocorre intensa e inexorável progressão da doença, reforçando a ideia de que a TARV tem que ser aplicada numa fase precoce da infecção para que se consigam alcançar resultados satisfatórios a longo prazo.

A hipótese de cura é algo irrealista e deriva numa tendência para considerar a infecção por VIH uma doença crónica, controlável com terapêutica ao longo da vida. O que acarreta uma implicação importante: os fármacos são administrados por muitos anos, requerendo enorme disciplina dos doentes. Portanto, é fulcral desenvolver melhores combinações medicamentosas.

Actualmente, estão já disponíveis regimes de uma toma única diária e novas classes de fármacos estão licenciadas: Antagonistas dos Co-receptores CCR5, Inibidores da Ligação e os Inibidores da Integrase, abrindo portas a novas possibilidades.

Mas uma nova preocupação tem vindo a surgir – o aparecimento de formas víricas multi-resistentes.

Assim, há a necessidade premente de novos medicamentos, mais fáceis de tomar, menos tóxicos e de elevada barreira genética à resistência.

Objectivos

Sendo que a erradicação da infecção no organismo é praticamente impossível, os objectivos da TARV são redireccionados para o controlo do vírus, manutenção da

integridade do sistema imune e qualidade de vida dos doentes. Podemos definir cinco categorias de objectivos:

☞ Clínicos – prolongar a vida e aumentar a sua qualidade, diminuindo as comorbilidades associadas ao VIH;

☞ Viroológicos – diminuir a carga vírica, na maior extensão e pelo maior tempo possível (até ao objectivo de ≤ 50 cópias/ml);

☞ Imunológicos – restaurar a função imune, quer quantitativa, aumentando o número de linfócitos T CD4+, quer qualitativamente, permitindo a reconstrução de memória imunológica;

☞ Epidemiológicos – diminuir a transmissão do VIH;

☞ Terapêuticos – aplicar o esquema menos tóxico, proporcionar maior conforto ao doente e aumentar a adesão, enquanto se mantêm disponíveis alternativas terapêuticas igualmente eficazes.

Indicações para iniciar TARV

São baseadas, essencialmente, nas contagens de células T CD4+ e na sintomatologia do doente. As cargas víricas têm um papel acessório.

Assim, todo o doente com condição definidora de SIDA (tabela 3) ou com contagens de linfócitos T CD4+ < 350 células/mm³ deve iniciar TARV. Quando a CV se situa entre as 350 e as 500 células/mm³, pondera-se cada caso individualmente. A trajectória da carga vírica e das células T CD4+, a idade do doente, a proximidade do limiar de 350 células/mm³, a disposição do doente em se tratar e a categoria do risco de

transmissão também devem ser consideradas. Existem ainda outras situações em que é plausível iniciar a TAR com contagens de T CD4+ superiores a 350 células/mm³. São elas a persistência de CV superiores a 100 000 cópias/ml ou um declínio de T CD4+ superior a 100 células/mm³/ano. O tratamento precoce pode ter implicações positivas na Saúde Pública, já que diminui a transmissibilidade do VIH.

A TARV deve ser instituída independentemente da contagem de T CD4+, em duas situações: mulheres grávidas, para diminuir o risco de transmissão vertical e doentes com nefropatia associada ao VIH. Esta entidade clínica parece estar directamente relacionada com a replicação viral e a TARV revelou-se útil na preservação da função renal e aumenta a sobrevivência dos doentes.

Outro grupo particular é o dos doentes co-infectados com HBV. Deve, antes de mais, apreciar-se a necessidade de iniciar TARV. Caso seja necessário tratamento para ambas condições, aplica-se um regime supressivo para o VIH e para o HBV, à base de Tenofovir com Lamivudina ou Emtricitabina, associados a um terceiro fármaco só para o VIH. Assim, a infecção pelo HBV é tratada e não se desenvolvem resistências aos agentes anti-retrovirais. Se ainda não há necessidade de introduzir TARV, o tratamento do HBV pode ser feito com Interferão α peguilado, de modo que não se desenvolvam resistências.

Por fim, há ainda que estabelecer o momento oportuno para aplicar TARV quando a apresentação da infecção pelo VIH se faz por doença oportunista. Nos portadores de doenças para as quais não há terapia eficaz, excepto a tentativa de melhorar a função imune pela TARV (Cryptosporidiose, Microsporidiose, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, Demência pelo VIH), os benefícios de TARV precoce excedem os riscos, pelo que deve iniciar-se tão cedo quanto possível. Já no contexto de infecção por bactérias do complexo *Mycobacterium avium*, pneumonia

por *Pneumocystis jiroveci* e meningite criptocócica, no qual a introdução intempestiva de TARV aumenta o risco de Síndrome de Reconstituição Imune, um ligeiro atraso pode ser benéfico. Na presença de co-infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, a TARV deve ser diferida por 2 a 8 semanas após o início do tratamento da tuberculose (e neste, a rifampicina deve ser substituída por rifabutina, caso se utilizem Inibidores da Protease), para que os efeitos secundários das drogas não se confundam e a Síndrome de Reconstituição Imune seja evitada, ou pelo menos, minimizada.

Como iniciar a TARV?

Actualmente, existem seis categorias de fármacos activos contra o VIH. Cada uma representa um mecanismo de acção distinto. São elas: Inibidores Nucleósídeos da Transcriptase Reversa (NRTI), Inibidores não Nucleósídeos da Transcriptase Reversa (NNRTI), Inibidores da Protease (IP), Inibidores da Fusão, Antagonistas dos Co-receptores CCR5 e Inibidores da Integrase.

Os esquemas mais eficazes como primeiro regime terapêutico são os que consistem em um NNRTI ou um IP (potenciado pelo Ritonavir) combinado com dois NRTIs (tabela 4).

Há que ter presente que o primeiro esquema a ser aplicado é aquele que tem maior potencial de eficácia.

A selecção do regime a aplicar deve ir de encontro às características dos doentes. Factores como: co-morbilidades (doença cardiovascular, dependência química, doença hepática ou renal, doença psiquiátrica, gravidez...), potencial de adesão do doente, conveniência (número de comprimidos diários, número de tomas, interações com os

alimentos...), reacções adversas potenciais e interacções medicamentosas devem ser equacionados, para que se consiga um equilíbrio entre as necessidades do indivíduo e as exigências da TARV. Os resultados dos testes de resistência, considerações acerca do género e contagens de T CD4+ prévias ao tratamento com Nevirapina e teste de rastreio para HLA B5701 quando se pondera introduzir o Abacavir começam a adquirir o seu espaço no complexo processo de selecção dos fármacos a aplicar, introduzindo dados mais objectivos, que permitem uma decisão mais orientada e certa. Factores de ordem social também têm um peso considerável no sucesso da TARV, pelo que devem ser avaliados.

Tabela 4 – Agentes anti-retrovirais recomendados na introdução da TARV (escolher um agente da coluna A e outro da coluna B)

Coluna A – opções para NNRTI e IP			Coluna B – opções para NRTI	
Primeira opção	<u>NNRTI</u> Efavirenz	<u>IP</u> Atazanavir+Ritonavir Fosamprenavir+Ritonavir (2x/dia) Lopinavir/Ritonavir (2x/dia)	Primeira opção	Abacavir/Lamivudina Tenofovir/Emtricitabina
Outras escolhas	<u>NNRTI</u> Nevirapina	<u>IP</u> Atazanavir Fosamprenavir Fosamprenavir+Ritonavir (1x/dia) Lopinavir/Ritonavir (1x/dia) Saquinavir+Ritonavir	Outras escolhas	Zidovudina/Lamivudina Didanosina+(Emtricitabina ou Lamivudina)

Para além dos esquemas apresentados, e que são aqueles que, em diversos ensaios clínicos, se revelaram mais eficazes, existem outras combinações possíveis. Por exemplo, a combinação de três NRTIs. A probabilidade de aparecimento de interacções medicamentosas diminui e a comodidade do doente é maior, porque os regimes são mais simples. Contudo, são menos activos contra o VIH, pelo que a sua aplicação não é

recomendada. As únicas combinações aceitáveis são Abacavir/Lamivudina/Zidovudina e Zidovudina/Lamivudina+Tenofovir, eventualmente.

Com a emergência de novas classes terapêuticas, novas combinações são de esperar. Neste momento, decorrem ensaios clínicos sobre várias combinações, das quais se destacam: um esquema baseado no Darunavir (um novo Inibidor da Protease) potenciado pelo Ritonavir e outro baseado no Maraviroc – um Antagonista do Co-receptor CCR5. O Raltegravir, um Inibidor da Integrase, pode ser encarado como uma alternativa ao Efavirenz, sobretudo quando os efeitos secundários deste ao nível do Sistema Nervoso Central são muito marcados. Um esquema com quatro NRTIs tem sido comparado àquele que contém Efavirenz, mas aguardam-se ainda os resultados.

Factores que comprometem o sucesso da TARV

O primeiro objectivo da TARV é alcançar a supressão virológica e, ao mesmo tempo, restaurar a função imune dos doentes, mantendo uma boa qualidade de vida. Fundamentalmente, existem quatro variáveis capazes de alterar a eficácia e a segurança da TARV: adesão, efeitos secundários, interacções medicamentosas e desenvolvimento de resistências.

1-) Adesão

Muitos doentes iniciam TARV quando ainda não têm sintomas e, após o seu início, muito dificilmente a podem interromper, daí que muitas vezes se possa assistir a um “cansaço” por parte dos doentes e algum descuido no seguimento da prescrição.

A adesão máxima foi consecutivas vezes associada a supressão viral, baixas taxas de resistência e aumento da sobrevida.

Contudo, é um parâmetro difícil de avaliar objectivamente. Muitas vezes o doente esconde as suas omissões e o juízo do médico sobre o cumprimento da medicação nem sempre corresponde à realidade.

Com o passar dos anos, a simplificação dos esquemas diminuiu as dúvidas, os enganos e a ‘fadiga’ que surgiam com os primeiros regimes.

Um doente motivado e bem informado, *a priori*, dos objectivos da TARV, bem como dos seus efeitos adversos é o pilar fundamental para o sucesso. Fazer um treino com placebo por algum tempo ou o uso de *pagets* e *bips* (e, em último caso, as tomas presenciais) também são estratégias válidas. Procurar auxílio em familiares ou redes sociais de apoio para os doentes é muitas vezes aconselhável.

Cada consulta, é uma oportunidade para o médico verificar se o doente faz a medicação correctamente.

Todavia, em doentes com problemas psiquiátricos, socioeconomicamente desfavorecidos ou com problemas de dependência de determinada substância, continua a ser difícil a execução da TARV em condições óptimas.

2-) Efeitos Secundários

São dos principais responsáveis pela interrupção e alterações da TARV. Todos os agentes anti-retrovirais são susceptíveis de produzir efeitos indesejáveis, alguns apenas incómodos, mas outros, potencialmente fatais. Mais uma vez se realça a importância da informação que é dada ao doente. Ao sugerir determinado conjunto de medicamentos, é aconselhável antecipar os efeitos adversos relevantes. O doente pode depois reconhecê-los de imediato e actuar em conformidade.

Cada doente é um caso único, alguns são particularmente sensíveis a determinados fármacos. Fazer uma história clínica cuidadosa (saber das co-morbilidades e sua medicação, história de intolerância medicamentosa, alergias) é bastante importante para a sua identificação e melhor acompanhamento.

3-) Interações Medicamentosas

Não só outros fármacos, mas também os alimentos, podem interferir de modo decisivo na farmacocinética de um medicamento.

A maioria das interações que surgem com os anti-retrovirais é mediada pela indução ou inibição do metabolismo hepático da droga. Todos os IPs e os NNRTIs são metabolizados no fígado pelo sistema CYP (particularmente, pela isoenzima CYP3A4) e a lista de agentes que com eles interage de forma significativa continua a crescer. O problema reside no facto de esta lista, para além de extensa, albergar fármacos comumente prescritos em doentes infectados com VIH, para o tratamento de condições não relacionadas com a infecção VIH. Sendo metabolizados pelo CYP3A4, as concentrações de IPs e NNRTIs sofrem variações sempre que um destes agentes é administrado, consoante ele seja um indutor (diminuição da semi-vida, possibilidade de não se alcançarem os efeitos desejados) ou um inibidor (prolongamento da semi-vida, com aumento da toxicidade). Por sua vez, os IPs e os NNRTIs são, também eles, capazes de induzir ou inibir esta e outras isoenzimas do citocromo P450.

Porém, as interações nem sempre são prejudiciais. O que dizer da utilização do efeito inibidor do Ritonavir? A administração de uma dose mais baixa do que a considerada terapêutica de Ritonavir associado a outro IP resulta em prolongamento da semi-vida do IP activo, o que, por um lado diminui a probabilidade de desenvolvimento

de resistências por exposição inadequada ao medicamento e por outro possibilita administrações menos frequentes, aumentando a adesão.

Os antagonistas dos co-receptores CCR5 também são substrato para CYP3A4, logo renovam-se as considerações feitas anteriormente, para prevenir desvios nas curvas de concentração plasmática.

Os NRTIs não são metabolizados pelo CYP, mas utilizam outras vias de metabolismo hepático. Estão descritas importantes interações farmacodinâmicas entre os NRTIs e outros fármacos (supressão 'aditiva' da medula óssea da Zidovudina e do Ganciclovir, antagonismo da fosforilação oxidativa intracelular com uso simultâneo de Zidovudina e Estavudina, etc.). Também se conhecem interações do tipo farmacocinético, mas ainda não foram convenientemente esclarecidas.

Pelo seu mecanismo de acção particular, os inibidores da fusão ainda não têm registo de qualquer interacção medicamentosa.

O Raltegravir é eliminado por glucoronidação mediada pela enzima UDP-glucuronosiltransferase (UGT1A1). Potentes indutores desta enzima, como rifamicinas ou efavirenz, podem diminuir significativamente a sua concentração.

4-) Resistências:

O processo de resistência é cumulativo. Assim, a ordem pela qual os fármacos são aplicados pode ser muito importante. A resistência cruzada entre os NRTIs é comum, mas o grau varia consoante a droga. A maioria, senão todas as resistências associadas aos NNRTIs conferem resistência a todos os fármacos do grupo já aprovados (novos agentes estão em estudo para tentar contornar este facto). Quanto aos IPs, a acumulação de formas resistentes, à medida que os fármacos são usados, leva a que em determinado ponto se estabeleça a resistência alargada a todos os medicamentos desta

classe. A potenciação dos regimes com o Ritonavir, em certa medida, reduz este processo.

Orientação da TARV

Na maioria dos doentes, é possível manter CV indetectáveis (supressão virológica) por um período variável de 3-7 anos. Contudo, os fracassos também são comuns, aumentando o risco de progressão da doença.

Assim, foram definidos critérios para definir o fracasso de um esquema anti-retroviral, perceber as suas causas e o modo mais seguro de contornar essa situação.

O falhanço terapêutico é acompanhado de falência virológica, falência imunológica e/ou progressão clínica.

Deve proceder-se uma revisão cuidadosa da história clínica e a um exame físico para detectar sinais de progressão da doença. As variações nas contagens de T CD4+ e nas CV devem ser analisadas, bem como as inter-recorrências relacionadas com a infecção por VIH (evento anterior de SIDA, por exemplo) e qual o tratamento efectuado. Há que apurar os fármacos que o doente já tomou, qual a sua atitude face às exigências da TARV e o grau de tolerância à medicação. Outras co-morbilidades e medicação habitual do doente também devem ser perscrutadas.

Consoante a causa identificada, se segue uma acção distinta: simplificar o esquema, prescrever medicação sintomática para efeitos adversos ou proceder à troca de um princípio activo ou à substituição por nova classe terapêutica.

Quando, na avaliação do insucesso terapêutico, se suspeita do desenvolvimento de resistências, devemos solicitar um teste de resistências enquanto o doente se encontra a tomar o esquema em falha, ou então, no máximo, 4 semanas após a sua interrupção.

Ao insucesso terapêutico associam-se conceitos de falência virológica, falência imunológica e/ou progressão da doença. Vai analisar-se brevemente cada um deles.

Falência virológica:

É a incapacidade de alcançar ou manter a supressão da replicação viral, de modo que as CV se situem abaixo do limiar de detecção (<50 cópias/ml). Podemos considerar duas formas de apresentação: resposta virológica incompleta e ‘virulogic rebound’.

Por vezes, as elevadas CV, muitas vezes presentes ao início, fazem com que não se atinjam os resultados esperados num intervalo de tempo mais curto e, outros doentes levam simplesmente mais tempo a alcançar o objectivo. O padrão de descida dá, muitas vezes, indicações sobre o resultado final.

Não existe um consenso quanto ao momento exacto para alterar a terapia, mas nunca se pode esquecer que a replicação viral que ocorre na presença de agentes anti-retrovirais favorece a selecção de vírus resistentes à medicação, limitando as opções futuras de tratamento.

Os ‘*Blips*’, episódios isolados de virémia entre as 51 e as 1000 cópias/ml, podem ser resultado de uma variação laboratorial e, por norma, não significam que esteja em curso a recrudescência do vírus, contudo episódios frequentes de virémia detectável aumentam o risco para falência virológica.

Para uma decisão certa, o médico deve inteirar-se de toda a história do tratamento e dos resultados dos testes de resistências já efectuados.

Idealmente, deve aplicar-se um novo esquema onde figurem pelo menos dois (preferencialmente três) fármacos completamente activos contra o VIH. Mas, introduzir um fármaco que o doente nunca tenha experimentado, não significa que este seja activo, pelos mecanismos de resistência cruzada dentro de cada classe terapêutica.

Cargas víricas mais baixas no momento da alteração, contagens de T CD4+ altas, a introdução de uma nova classe de fármacos ou a passagem à utilização de formas potenciadas com Ritonavir em doentes que já faziam IP são, regra geral acompanhados de uma boa resposta.

A introdução isolada de um novo fármaco é desaconselhada, já que vai promover resistência a esse agente. A única situação em que tal é admissível é a de um doente com elevadas probabilidades de progredir clinicamente (T CD4+ <100 células/mm³) e cujas opções terapêuticas são muito limitadas. Esta simples alteração pode reduzir o risco de desenvolvimento de complicações graves.

Nos doentes em que não se consiga encontrar um esquema com inteiras probabilidades de sucesso e a supressão virológica é um objectivo etéreo, a preocupação do médico passa a ser a de preservar o sistema imunitário dos doentes e evitar a progressão para SIDA, mesmo que continue a replicação viral.

Falência Imunológica:

Define-se como a incapacidade para alcançar ou manter uma resposta adequada das células T CD4+, apesar o doente ter CV indetectáveis. Muitos consideram que o critério é não conseguir um aumento de 25-50 células/mm³ no primeiro ano de terapêutica, mas existem correntes de opinião diversas.

O desenvolvimento de falência imunológica depende bastante do número de células T CD4+ no momento em que a TARV é instituída. Nos doentes *naive*, o regime

de TARV inicial pode alcançar um aumento de 150 células/mm³ durante o primeiro ano. Desde que a replicação viral seja contida, os T CD4+ atingem um patamar em cerca de 4-6 anos.

Contagens de T CD4+ persistentemente baixas, mesmo durante TARV activa, implicam um risco, que embora baixo não deve ser menosprezado, de desenvolvimento de complicações relacionadas ou não com a SIDA.

Entre os factores que favorecem o aparecimento de falência imunológica encontram-se: contagens de T CD4+ baixas quando se inicia TARV, co-infecções, activação persistente do sistema imune e perda do seu potencial regenerativo.

Na sua avaliação, toda a medicação deve ser revista, com particular atenção para fármacos que tenham acções conhecidas nos glóbulos brancos. A presença de infecções em curso ou de doença maligna deve também ser afastada.

Quanto à melhor intervenção, também não há consenso. Alguns especialistas advogam a mudança completa do regime e outros preferem mudanças pontuais de fármacos (apesar de, com esta estratégia, nem sempre se alcançarem benefícios nas CV e nas contagens de T CD4+). Os doentes com contagens abaixo das 200 células/mm³ estão sob elevado risco e requerem, eventualmente, uma atitude mais interventiva.

Progressão Clínica:

Ocorrência ou recorrência de um evento definidor de SIDA, pelo menos três meses depois do início da TARV, e excluída a hipótese da Síndrome de Reconstituição Imune. Esta é mais frequente nos primeiros três meses da TARV e pode responder a tratamento anti-inflamatório em vez de o fazer à TARV.

A progressão clínica não é indicação para mudar a terapia, desde que a virémia esteja controlada e a resposta imune seja a adequada.

Alguns doentes têm respostas discordantes nos três parâmetros mas, de uma forma geral, a falência virológica ocorre primeiro, seguida da imunológica e por fim assiste-se à progressão clínica, sendo estes eventos separados por meses a anos.

Interrupção da TARV

Da interrupção da TARV pode advir recrudescimento do vírus, descompensação do sistema imune ou progressão clínica. Apesar disso, pode ser necessária perante toxicidade medicamentosa grave, doença concomitante (ex: pancreatite, gastronterite) ou intervenção cirúrgica, por exemplo.

Em situações agudas, suspende-se toda a TARV na mesma altura. Todavia, se a interrupção é planeada, a semi-vida dos fármacos deve ser levada em conta, já que a interrupção simultânea de todos os fármacos resulta em monoterapia funcional do agente com semi-vida mais longa (normalmente um NNRTI), com todas as implicações que isso acarreta, no plano das resistências.

Os riscos e benefícios, da interrupção planeada da TARV, dependem do estado clínico e imunológico do doente, da razão para a interrupção e da presença ou ausência de resistências no momento da paragem. Pequenas interrupções são aceitáveis e muitas vezes inevitáveis, mas interrupções maiores não podem ser permitidas na prática clínica diária. Apenas fazem sentido em ensaios clínicos.

A exceção, é o caso de uma mulher infectada pelo VIH, que estando grávida obrigatoriamente realiza TARV para minimizar o risco de transmissão vertical e que, após o parto, pode não necessitar continuar o tratamento.

**VII. REVISÃO da EVOLUÇÃO CLÍNICA
de um DOENTE INFECTADO com
VIH, entre 1991 e 2008**

Nesta parte do trabalho, pretende-se demonstrar como evoluiu a situação clínica deste doente, ao longo dos cerca de 17 anos em que é seguido na consulta do Serviço de Infecçiology dos HUC. Nem todas as situações que ocorreram neste período de tempo estão aqui descritas, entendendo-se dar relevância àquelas que estão, de uma maneira mais directa, relacionadas com a infecção e a TARV. Os dados relativos a Populações Linfocitárias e Cargas Víricas são apresentados ao longo do texto, de modo a ilustrar a progressão da doença neste intervalo de tempo.

1984

Data provável da infecção. O doente não pertencia a qualquer categoria de risco ou mantinha comportamentos que aumentassem a probabilidade de infecção. Contudo, neste ano, sofreu um acidente grave e necessitou de transfusões sanguíneas.

É um indivíduo do sexo masculino, nascido na primeira metade da década de 40.

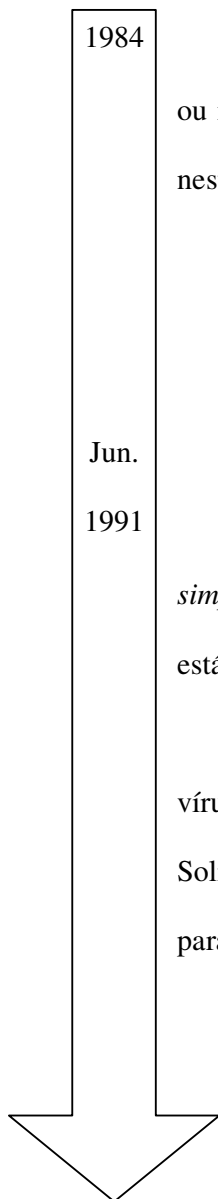
Jun.

Primeira consulta no Serviço de Infecçiology.

1991

Detecta-se uma infecção genital, que se mantém há um ano e meio (por *Herpes simplex* ou por *Chlamydia*) e uma infecção herpética na região cervical esquerda. Esta já está presente há mais de 2 anos, tendo recidivado cerca de 8 meses antes.

Suspeita-se de infecção pelo VIH (encaixa perfeitamente na história natural do vírus, havendo um intervalo de 5-6 anos entre a infecção e a progressão para SIDA). Solicitam-se os exames complementares convenientes para a confirmação diagnóstica e para a caracterização do estado de infecção.



Jul.
1991

Confirma-se a infecção por VIH1 e entende-se ser necessário iniciar terapêutica anti-retroviral (TARV), uma vez que o doente se apresenta com uma condição definidora de SIDA – infecção por *Herpes simplex* de duração superior a um mês, estando na categoria C. O valor dos T CD4+ tem, assim uma importância relativa. (A contagem, mais próxima do momento do diagnóstico, que se conhece, dá um valor de 387 células/mm³, mas é já de Outubro de 1991, estando o doente a fazer AZT há cerca de 3 meses.)

Prescreve-se Zidovudina (AZT) 300mg 2id.

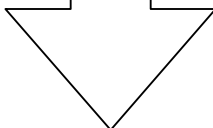
Tabela 5 – Características gerais da Zidovudina.

Classe terapêutica	Inibidor Nucleósido da Transcriptase Reversa (NRTIs)
Dose máxima recomendada	Até 600mg/dia
Efeitos adversos	Intolerância digestiva, cefaleias, insónias, astenia, mialgias, etc. (relacionados com a dose; terapêutica sintomática permite manter o fármaco); Descoloração das unhas; Mielossupressão: anemia macrocítica ou neutropenia; Miopatia; Acidose láctica com esteatose (potencialmente fatal).

As principais dificuldades sentidas foram na intolerância digestiva, o que levou a algumas interrupções da terapia (fazendo mesmo terapia descontinuada, com pausas de alguns dias). Não se verificaram complicações mais graves.

Set.
1992

Face à situação do doente opta-se por acrescentar Didanosina (ddI) ao AZT. Prescreve-se ddI 200mg 2id + AZT 100mg 3id. Diminui-se e reparte-se a dose de AZT



na esperança de contornar a intolerância digestiva. Acrescentam-se, ainda, ácido fólico e complexo multi-vitamínico, para combater a neuropatia.

Tabela 6 – Características gerais da Didanosina.

Classe terapêutica	Inibidor Nucleósido da Transcriptase Reversa (NRTIs)
Dose máxima recomendada	Se peso corporal $\geq 60\text{kg}$ 400mg/dia, se $< 60\text{kg}$ 250mg/dia
Efeitos adversos	Neuropatia periférica; Intolerância digestiva – náuseas, vômitos, diarreia; Hepatite com aumento das transaminases; Pancreatite; Outros: rash, supressão medular, hiperuricémia, alterações iónicas, nevríte óptica e alterações retinianas; Acidose láctica com esteatose.

Jan. 1993 A fazer ddI+AZT há sensivelmente 3 meses (ao que crescem os cerca de 14 meses de AZT em monoterapia), julgou-se conveniente pedir apoio da Neurologia para avaliar uma eventual neuropatia. No exame objectivo, detectou-se hipotonia (já conhecida) e uma ligeira hipostesia distal, mas foi, globalmente, considerado normal. Realizou-se um Electromiograma, cujos resultados também foram normais.

Nesta fase, detectou-se ligeira candidíase jugal que ainda se manteve por algum tempo (as contagens de T CD4+ estavam efectivamente a baixar e mantiveram-se abaixo das 350 células/mm³ até Fevereiro de 1994).

Mar. Neste período de tempo, o doente enfrentou algumas dificuldades no a cumprimento do esquema, sobretudo no que se refere ao AZT, por marcada intolerância digestiva. Por algum tempo, regressou ao regime AZT 300mg 2id, mas sem grandes Jun. 1994 resultados.

O doente encontrava-se numa fase sensível da sua história clínica, com queixas de sudorese e cansaço fácil e algum mal-estar geral. Perdeu o apetite e algum peso. Este quadro poderia fazer pensar numa possível progressão clínica, a que havia que estar atento.

Todavia, consegue, doravante, suportar estes contratemplos e, depois desta fase menos fácil, alcançou um ligeiro equilíbrio sintomático que se manteve por cerca de três anos.

Por esta altura, o doente inicia uma série de tratamentos dentários, que ainda mantém hoje.

É sabido que uma das complicações da infecção por VIH é o desenvolvimento de gengivite linear, gengivite necrotizante, periodontite necrotizante e até estomatite necrotizante. É causada por uma bactéria anaeróbia, comensal e de outra forma inócua. Todavia, pelo estado débil do sistema imunológico destes doentes, a infecção progride. Primeiro de forma assintomática, dando depois lugar a dor, eritema e ulceração gengival e perda de dentes. Devem instigar-se os doentes a manter uma higiene oral cuidada, com recurso a anti-sépticos tópicos e a consultar um estomatologista com a frequência necessária.

Tabela 7 – Populações linfocitárias durante monoterapia com AZT.

	10-1991	06-1992
Linfócitos totais	4300	4300
% CD4	9	8
Relação CD4/CD8	0,12	0,11
Linfócitos B	-	-
Linfócitos T	-	-
T CD 4+	387	344
T CD 8+	3268	3225

Tabela 8 – Populações linfocitárias durante TARV composta por AZT e ddI (nas várias combinações).

	11-1992	11-1992	02-1993	04-1993	06-1993	11-1993	02-1994	05-1994
Linfócitos totais	3300	4400	2400	2400	2500	2500	2400	2400
% CD4	5	11	10	13	13	13	18	13
Relação CD4/CD8	0,15	0,15	0,14	0,22	0,21	0,19	0,31	0,19
Linfócitos B	190	308	192	-	150	150	145	192
Linfócitos T	-	-	-	-	-	-	-	-
T CD 4+	418	484	240	311	325	325	552	312
T CD 8+	2736	3184	1680	1416	1575	1700	1711	1608

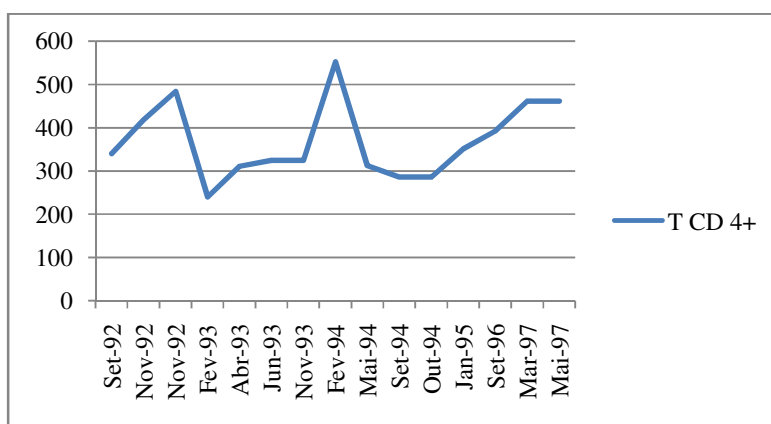


Gráfico 1 – Contagens de T CD4+ sob AZT+ddI, entre 1992 e 1997.

Jun. Ocorre falência virológica da TARV. A CV é, nesta altura, 61 320 cópias/ml. As
1997 contagens de T CD4+ situam-se nas 462 células/mm³. Nesse mês é prescrito novo regime: Lamivudina 150mg 2id + Estavudina 40mg 2id + Ritonavir 600mg 2id.

Tabela 9 – Características gerais da Lamivudina (3TC).

Classe terapêutica	Inibidor Nucleósido da Transcriptase Reversa (NRTIs)
Dose máxima recomendada	300mg/dia
Efeitos adversos	Toxicidade mínima. Cefaleias, náuseas e vômitos, diarreia, dor abdominal; Insónia, rash.

Tabela 10 – Características gerais da Estavudina (d4T).

Classe terapêutica	Inibidor Nucleósido da Transcriptase Reversa (NRTIs)
Dose máxima recomendada	Se peso corporal ≥ 60 kg 80mg/dia, se < 60 kg 60mg/dia
Efeitos adversos	Acidose láctica com esteatose (maior incidência que qualquer NRTI); Pancreatite; Neuropatia periférica; Síndrome de fraqueza muscular associado ao HIV; Lipoatrofia e hiperlipidémia; Outros efeitos secundários: dores de cabeça, intolerância digestiva com diarreia ou úlceras esofágicas, macrocitose.

Tabela 11 – Características gerais do Ritonavir (RTV).

Classe terapêutica	Inibidores da Protease
Dose máxima recomendada	1200mg/dia
Efeitos adversos	Intolerância digestiva (náuseas, diarreia, vômitos, anorexia, dor abdominal, perversões do gosto); Parestesias periféricas e periorais, mialgias, astenia; Hepatotoxicidade; Aumento do intervalo PQ; Aumento do risco hemorrágico; Lipodistrofia.
Conservação	Manter no frigorífico, não se aconselha exposição a temperaturas superiores a 25°C.

Ago.
1997

Depois de um mês a realizar este regime avalia-se o impacto na infecção. As CV descem para 256 cópias/ml e os T CD4+ sobem para 756 células/mm³, o que conta como um sucesso completo neste primeiro mês. A introdução do Ritonavir foi feita sem que se tenha verificado qualquer situação de maior gravidade. O principal problema foi a intolerância digestiva que começava, agora, a regredir.

Set. 1997 a Jun. 1999 O doente apresenta-se periodicamente às consultas, sem qualquer falha. Apesar de se encontrar globalmente bem, são encontrados alguns dos efeitos adversos possíveis. Detecta-se trombocitopenia, cuja tendência decrescente vem já desde Janeiro de 1997 e, talvez seja reflexo dos efeitos do AZT na medula óssea. Surgem ainda alterações do metabolismo lipídico, designadamente hipertrigliceridémia. As provas hepáticas, sobretudo as transaminases e a γ -GT também se alteram, com aumentos de duas vezes os valores normais.

De seguida, apresentam-se alguns parâmetros que podem ajudar a perceber a evolução da situação.

Tabela 12 – Populações linfocitárias e CV sob 3TC+d4T+RTV.

	08-1997	11-1997	05-1998	08-1998	12-1998	03-1999
Linfócitos totais	5400	2800	3600	3700	3400	3300
% CD4	14	17	16	16	14	16
Relação CD4/CD8	0,19	0,26	0,24	0,25	0,21	0,25
Linfócitos B	162	140	144	259	238	231
Linfócitos T	5184	2520	3312	3367	3128	2706
T CD 4+	756	476	576	592	476	528
T CD 8+	4054	1848	2376	2405	2278	2079
Carga vírica	256	ind	ind	523	1687	1400
Log	2,41	2,3	2,3	2,72	3,23	3,15

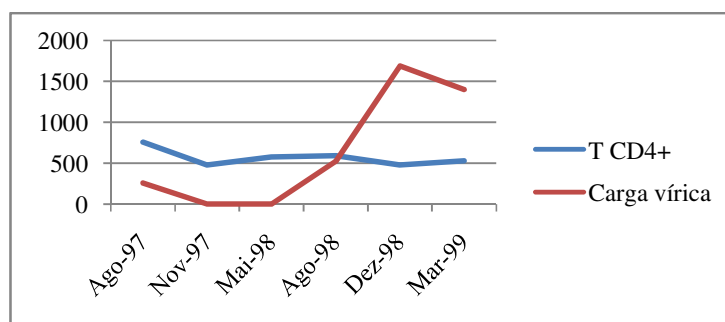


Gráfico 2 – CV e contagens de T CD4+ sob 3TC+d4T+RTV, entre 1997 e 1999.

Jun.
1999

Pelo que se vê no gráfico 2, parece emergir nova falência virológica. Para além do que, quer a trombocitopenia, quer as alterações do metabolismo lipídico, não parecem desaparecer com a comum habituação que o organismo acaba por desenvolver aos efeitos da TARV. O doente reforça as queixas de intolerância digestiva ao RTV. Faz-se um ajuste, troca-se o Ritonavir por Nelfinavir 1250mg 2id.

Tabela 13 – Características gerais do Nelfinavir (NFV).

Classe terapêutica	Inibidores da Protease
Dose máxima recomendada	2500mg/dia
Efeitos adversos	Diarreia, náuseas e vômitos; Lipodistrofia; Hepatotoxicidade; Osteoporose.

Ago.
1999

Passados dois meses sobre a alteração da TARV, interessava saber como evoluíram quer a infecção quer os parâmetros bioquímicos. Os T CD4+ são agora 510 células/mm³ e as CV desceram de imediato para valores indetectáveis. Nesta fase, no hemograma observam-se as alterações já descritas anteriormente e na bioquímica, as provas de função hepática continuam alteradas. De resto, todos os valores estão dentro da normalidade exigível. Assim, arrisca-se dizer que esta mudança pontual na TARV está a ser, por agora, bem sucedida.

Jul.
2000

O doente está com o NFV há cerca de um ano (associado a 3TC e a d4T). Mantêm-se os efeitos adversos já registados: a trombocitopenia, as alterações hepáticas, a hipertrigliceridémia e a hiperuricémia. As CV permanecem indetectáveis.

Pesando os prós e contras, e tendo em conta que o estado geral do doente é bom, não se vêem razões para modificar a TARV.

Este doente sempre esteve perfeitamente consciente da sua situação. Sabe que tem de tomar a prescrição com o máximo rigor e compreende a importância da TARV. Não mantinha ou desencadeou qualquer comportamento de risco e, até agora, não se registaram quaisquer inter-recorrências graves, quer do ponto de vista infeccioso, quer outras.

Tabela 14 - Populações linfocitárias e CV sob a influência de 3TC+d4T+NFV.

	08-1999	06-2000	09-2000	01-2001	04-2001	12-2001	03-2002	08-2002	11-2002
Linf. totais	3400	3400		4600	4600	4800	4300	3500	4900
% CD4	15	16	14	14	14	14	15	14	15
Rel. CD4/CD8	0,23	0,25	0,21	0,22	0,21	0,22	0,24	0,22	0,24
Linfócitos B	272	-	-	-	-	-	-	-	-
Linfócitos T	2856	-	-	-	-	-	-	-	-
T CD 4+	510	544	462	644	644	672	430	490	735
T CD 8+	2244	2176		2944	3036	3120	2666	2205	3038
Carga vírica	ind	ind	ind	60	595	801	122	308	252
Log	2,6	1,7	1,7	1,78	2,77	2,9	2	2,49	2,4

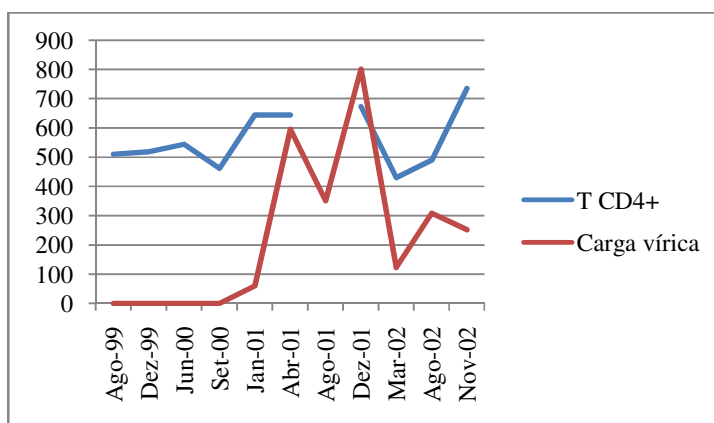


Gráfico 3 - CV e contagens de T CD4+ durante TARV com 3TC+d4T+NFV, entre 1999 e 2002.

Este regime terapêutico foi mantido por aproximadamente 3 anos. O Nelfinavir é uma droga menos agressiva e os restantes fármacos nunca suscitaram problemas ao doente. No ano 2001, as CV sobem para valores mais altos, mas os T CD4+ mantêm-se acima das 500 células/mm³ e, curiosamente, descem um pouco quando as CV parecem regressar a valores mais baixos.

É notório o desenvolvimento de intensa lipoatrofia facial e glútea, ao mesmo tempo que se mantêm a hipertrigliceridémia e a hipercolesterolemia. E é legítimo pensar que estamos na presença de uma das complicações mais marcantes da TARV – a Lipodistrofia.

Dez. 2002 Pelos efeitos adversos que os IP já produziram e pelo facto de as CV mostrarem algumas flutuações, procedeu-se a nova alteração. Troca-se o NFV (o IP em causa), por um NNRTI – a Nevirapina (NVP). Mantém-se Lamivudina 150mg 2id + Estavudina 40mg 2id e acrescenta-se a Nevirapina, que requer um período de ‘adaptação’ de 14 dias, nos quais a dose é de 200mg id. Passado este período a prescrição passa a ser de 200mg 2id.

Passou-se, então, de um esquema construído em torno de um IP, para um que contém Nevirapina (um NNRTI), o que deve ser feito enquanto se mantém supressão virológica (como foi, aliás, o caso), de modo a que ainda não se tenham desenvolvido resistências suficientes que impossibilitem o uso posterior dos IPs. Em princípio não terá custos imunológicos, para além do que, poderia ter benefícios acentuados do ponto de vista metabólico. Contudo, tal não se verificou.

Tabela 15 – Características gerais da Nevirapina.

Classe terapêutica	Inibidor Não Nucleósido da Transcriptase Reversa (NNRTIs)
Dose máxima recomendada	400mg/dia
Efeitos adversos	Náuseas, cefaleias; Hepatotoxicidade (eventual necrose hepática); Reacções alérgicas, rash, Sdr. de Stevens-Johnson;

Dez Neste intervalo de tempo, o doente manteve um bom estado geral.
2002 Analiticamente estava bem. O hemograma normalizara, excepto pela macrocitose. A
a contagem plaquetar era, em Março de 2003, 136 G/L. Na bioquímica mantinha alguns
Mar. problemas antigos, mas sem nenhuma situação de maior gravidade. No campo da
2006 infecção, o controlo era algo precário. As CV mantêm-se indetectáveis no início, mas
depois, quase sempre se encontram acima das 250 cópias/ml. Os T CD4+ primeiro
situavam-se acima das 600 células/mm³, mas mostram uma tendência decrescente
preocupante.

Tabela 16 - Populações linfocitárias e CV sob 3TC+d4T+NVP.

	Mar-03	Jun-03	Set-03	Fev-04	Mai-04	Set-04	Dez-04	Mar-05	Ago-05	Jan-06	Mar-06
Linf. Totais	4400	4700	4200	3400	4000	4800	3300	3500	3700	3900	2700
% CD4	15	14	15	14	14	13	14	13	14	13	14
Relação CD4/CD8	0,25	0,23	0,25	0,22	0,22	0,2	0,21	0,2	0,21	0,2	0,21
Linfócitos B	-	-	-	-	-	-	231	280	259	273	216
Linfócitos T	-	-	-	-	-	-	2607	2695	2997	3198	2187
T CD 4+	660	658	630	476	560	624	462	455	518	507	378
T CD 8+	2640	3666	2520	2176	2520		2178	2320	2442	2574	1782
CV (cópias/ml)	54	141	196	255	264	305	407	371	373	525	423
log soro	1,73	2,15	2,6	2,41	2,42	2,48	2,61	2,57	2,57	2,7	2,63

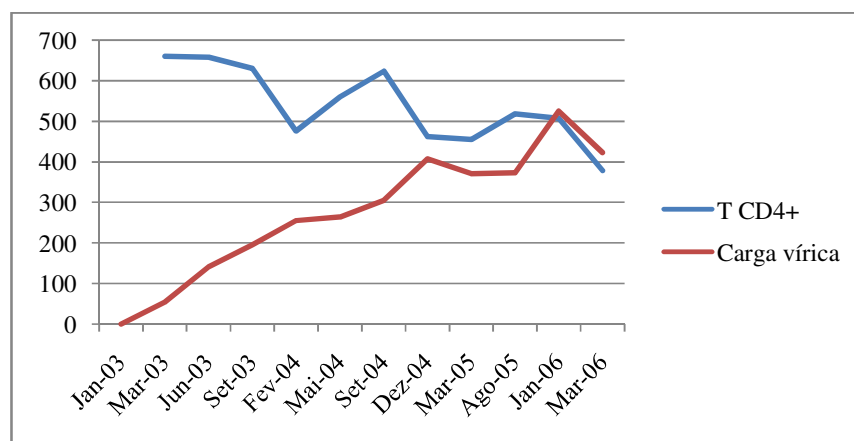


Gráfico 4 – CV e contagens de T CD4+ sob 3TC+d4T+NVP, entre 2003 e 2006

No decorrer do ano de 2004, foi detectada hipertensão arterial (HTA), para a qual foi prescrita Amlodipina 5mg. O doente foi encaminhado para a consulta de Cardiologia para que uma avaliação mais cuidada fosse feita (pediu-se radiografia do tórax, ECG e ecocardiograma).

A HTA vai assumindo uma importância crescente, já que não cede à medicação e se registam valores de tensão arterial sistólica acima de 180 mmHg, a somar às queixas de edema bilateral dos membros inferiores e de fadiga fácil.

Do estudo realizado, sobressaem os resultados do ECG e da ecocardiografia. No ECG são visíveis indícios de hipertrofia ventricular esquerda e no Ecocardiograma detecta-se dilatação moderada da Aorta a nível dos seios de Valsalva e dilatação ligeira da porção ascendente; o ventrículo esquerdo evidencia espessamento das paredes e identifica-se ligeira insuficiência mitral. (Não se tendo encontrado razões para o seguimento em consulta da especialidade, o acompanhamento da HTA passa a ser realizado, principalmente, pelo médico de família e, de uma forma complementar pela consulta de VIH.)

À prescrição anterior, foi posteriormente acrescentada Furosemida (40mg id).

Nenhum dos fármacos interage significativamente com a TARV prescrita.

Abr.

2006

Por esta data, detecta-se ligeira adenopatia supra-clavicular direita, a auscultação pulmonar e cardíaca não revelou alterações. Os T CD4+ encontram-se agora numa fase descendente e as CV são detectáveis e acima das 400 cópias/ml (gráfico 4 e tabela 16). Logo, pode depreender-se que podemos estar na eminência de novo fracasso terapêutico, desta vez, do tipo imunológico.

Opta-se por alterar a TARV, que era constituída por dois NRTIs – Lamuvudina e Estavudina e um NNRTI - Nevirapina. A diferença não é tanto pela forma (mantém dois NRTIs e regressa aos IP, mas desta feita a uma combinação IP+r), mas pelo facto de serem introduzidos três fármacos que o doente ainda não tinha tomado. Como os primeiros NRTIs a serem utilizados foram aqueles menos susceptíveis de causar resistências, espera-se uma boa resposta a estes novos agentes, a saber o Tenofovir (TDF) e a Emtricitabina (FTC), disponíveis numa forma combinada que requer a toma de um comprimido por dia, preferencialmente com as refeições para aumentar a absorção do TDF. Cada comprimido é composto por FTC 200mg + TDF 300mg. O IP escolhido é o Atazanavir combinado com o Ritonavir (ATV+r).

Tabela 17 – Características gerais do Tenofovir (Tenofovir disoproxil fumarato).

Classe terapêutica	Inibidor Nucleótido da Transcriptase Reversa (NRTIs)
Dose máxima recomendada	300mg/dia
Efeitos adversos	Intolerância digestiva, tonturas; Baixos níveis de fosfato sérico, nefrotoxicidade.

Tabela 18 – Características gerais da Emtricitabina.

Classe terapêutica	Inibidor Nucleósido da Transcriptase Reversa (NRTIs)
Dose máxima recomendada	200mg/dia
Efeitos adversos	Toxicidade mínima. Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal; Cefaleia, tonturas, astenia; Rash.

Tabela 19 – Características do Atazanavir.

Classe terapêutica	Inibidor da Protease (IP)
Dose máxima recomendada	Até 400mg/dia (se toma simultânea de TDF ou EFV fazer: RTV 100mg + ATV 300mg uma vez por dia)
Efeitos adversos	Geralmente bem tolerado. Náuseas, vômitos ou dor abdominal, rash; Hiperbilirrubinémia indirecta, elevação das transaminases; Prolongamento do intervalo QTc e PR (até bloqueio A-V de primeiro grau). Lipodistrofia (mínimo).

→ Como o ATV tem efeitos de depressão cardíaca, o uso concomitante de amlodipina (um bloqueador dos canais de cálcio) está contra-indicado. Assim, alterou-se a prescrição da HTA para Enalapril 20mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg (no mesmo comprimido, com uma toma diária) + Furosemida 40mg id.

Mai. 2006 Obtiveram-se bons resultados, com a alteração da TARV. As CV desceram para níveis indetectáveis e os T CD4+ a subiram cerca de 200 células/mm³.

a A tensão arterial continua alta. Tem queixas de tosse seca, irritativa e sem ritmo.

Mar. 2007 Auscultação pulmonar é normal. Os edemas dos membros inferiores (vespertinos) mantêm-se. Esta situação manteve-se até Setembro de 2006, pelo que se substituiu o IECA por um antagonista dos receptores da angiotensina – Losartan (100mg id), mantendo a Furosemida na dose anterior.

As queixas de tosse desaparecem com a troca de fármacos, mas os valores tensionais mantêm-se elevados. Por isso, adiciona-se Nifedipina 10mg id à terapia para a HTA que, apesar de ser um bloqueador dos canais de cálcio, exerce os seus efeitos sobretudo a nível vascular, tendo também ligeiro efeito diurético.

Em Novembro de 2006, teve episódio de dor bilateral no halux, com sinais inflamatórios. Detecta-se hiperuricémia, outro efeito adverso da TARV. Foi feito o diagnóstico de Gota e, após o debelar da crise, prescreveu-se Alopurinol 300mg id.

Os parâmetros da infecção são algo preocupantes. Apesar de manter os T CD4+ em níveis constantes e próximos das 500 células/mm³, as CV mostram novamente uma tendência crescente. Manteve-se a TARV e tentou perceber-se o comportamento das CV (não são, de todo, aconselhadas alterações intempestivas da TARV, baseadas apenas alterações laboratoriais isoladas). De seguida apresentam-se os dados relativos ao período em que o doente estava a tomar TDF+ETC+ATV/r.

Tabela 20 – Estado imunológico sob TDF+ETC+ATV/r.

	Mai-06	Jun-06	Ago-06	Nov-06	Fev-07
Linfócitos Totais	3500	4200	3500	3600	4100
% CD4	15	14	16	16	15
Relação CD4/CD8	0,23	0,24	0,27	0,24	0,22
Linfócitos B	245	344	315	216	287
Linfócitos T	2870	3483	2695	3024	3321
T CD 4+	525	602	560	576	615
T CD 8+	2310	2838	2065	2376	2747
CV (cópias/ml)	ind	ind	ind	149	142
log soro	1,6	1,6	1,6	2,17	2,16

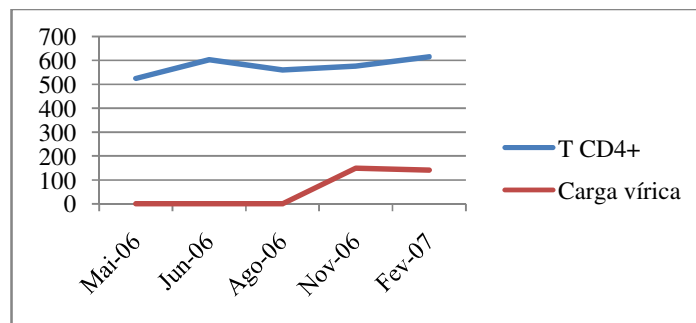


Gráfico 5 – Comportamento dos T CD4+ e das CV sob TDF+ETC+ATV/r, entre

Maio 2006 e Fevereiro 2007

Mar. 2007 É adicionado Abacavir (ABC) ao regime antigo - 600mg id. O doente é avisado para suspender de imediato o ABC, caso surjam queixas do foro imuno-alergológico.

Tabela 21 – Características gerais do Abacavir.

Classe terapêutica	Inibidor Nucleósido da Transcriptase Reversa (NRTIs)
Dose máxima recomendada	600mg/dia
Efeitos adversos	Náuseas, vômitos, diarreia, mal-estar geral, dores de cabeça, anorexia; Reacção de hipersensibilidade.

Abr. 2007 Reacção satisfatória das CV, que diminuem, embora mais lentamente do que anteriormente já tinha sido registado. Sem alterações relevantes nas T CD4+.

a
Jan. 2008 O doente continua bem, sem outras complicações de maior, com uma boa qualidade de vida. Reconhece correctamente os fármacos que toma, as suas doses e horários. Cumpre escrupulosamente a medicação.

As análises de rotina não revelam nada de preocupante mas, como está a tomar TDF, recomendou-se, em Junho de 2007, a realização de uma Ecografia abdomino-pélvica com o intuito de avaliar o parênquima renal (não esquecer que o doente também tem níveis de ácido úrico elevados, o que pode contribuir para a deterioração da função renal). Os resultados são normais. Não há alterações relevantes no parênquima renal (litíase ou ectasias), apenas um quisto parapiélico à esquerda. A bexiga está normal. Detecta-se ligeira hipertrofia prostática. Aliás, o Médico de Família havia já entendido ser necessário administrar Finasteride 5mg id.

O equilíbrio para a HTA continua a fugir aos clínicos. É feito novo ajuste terapêutico. Em Outubro de 2007, troca a Niefedipina por Carvedilol (6,25mg id e depois 2id), mantendo tudo o resto.

Jan.

Doente vem a mais uma consulta de rotina.

2008

Refere tosse há cerca de 8 dias, com expectoração branca, não acompanhada de febre ou dispneia. À auscultação não são identificados sinais de alarme.

Apresenta ligeira icterícia conjuntival (o ATV aumenta a bilirrubina indirecta) que convém vigiar em próximas consultas. Sem alterações analíticas nas rotinas apresentadas. Renova-se TARV e outras prescrições.

Abr.

As CV descem para valores indetectáveis. T CD4+ com valores satisfatórios.

2008

(ver dados em baixo) Renova-se TARV.

Doente apresenta-se bem, com um bom estado geral. A tensão arterial está agora controlada. Mantém a medicação. Os outros padrões analíticos também não mostram alterações.

Esta foi a primeira consulta a que assisti. Fui apresentada ao doente pela médica assistente e fiz o pedido para o acompanhar nas próximas consultas e ter acesso aos dados do seu processo. O doente foi extremamente simpático e colaborante, tendo desde logo acedido ao meu pedido.

Tabela 22 – Dados relativos à TARV constituída por TDF/FTC+ATV/r+ABC.

	Jun-07	Set-07	Dez-07	Mar-08	Jun-08
Linfócitos Totais	3100	3300	4100	3300	3400
% CD4	17	17	16	14	14
Relação CD4/CD8	0,27	0,27	0,24	0,21	0,22
Linfócitos B	217	297	287	231	238
Linfócitos T	2573	2607	3403	2772	2788
T CD 4+	527	561	656	462	476
T CD 8+	1953	2046	2747	2244	2210
CV (cópias/ml)	84	70	96	ind	ind
log soro	1,92	1,85	1,98	1,6	1,6

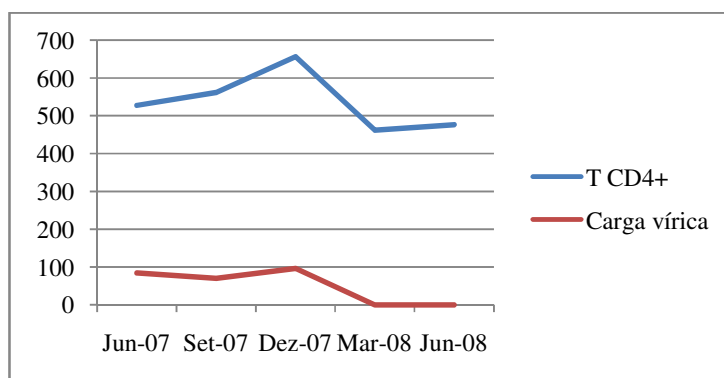


Gráfico 6 – Evolução da infecção sob TDF/FTC+ATV/r+ABC, entre Junho 2007 e Junho 2008

Jul.
2008

Por comodidade pessoal, pediu-se ao Médico Assistente para suprimir a toma de Ritonavir (uma vez que só existe na forma de cápsulas gelatinosas, que têm de ser mantidas refrigeradas), substituindo-o por outro fármaco. O pedido do doente foi aceite e após deliberação da equipa médica, entendeu-se comutar o Atazinovir + Ritonavir por Lopinavir/r (LPV/r) 400mg/100mg 2id. Assim, apesar de manter o Ritonavir, já não existe a necessidade de refrigeração, visto que os dois princípios activos estão combinados num único comprimido que não tem cuidados especiais de armazenamento.

Tabela 23 – Características gerais do Lopinavir/r.

Classe terapêutica	Inibidor da Protease (IP)
Dose máxima recomendada	800mg/dia de LPV (o que faz com se ingiram 200mg de RTV)
Efeitos adversos	Náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia; Anorexia, astenia; Rash; Aumento das transaminases; Lipodistrofia.

Ago.
2008

Esta consulta serviu para avaliar as consequências da mudança na TARV. De momento não tem queixas, mas refere um período de ajuste inicial com diarreia intensa, náuseas e perda de apetite. Emagreceu um pouco neste período, mas nada de preocupante.

Continua a falhar o controlo da TA. O seu valor era de 180/90 mmHg. O doente refere que, por norma, de manhã tem sempre valores mais elevados, mas que nas medições rotineiras em casa não costuma registar valores tão altos.

Surge na consulta um pouco mais abatido do que é habitual, talvez ansioso por saber os resultados das análises, que solicita sempre, revelando interesse pelo evoluir da sua situação.

A reacção ao Lopinavir foi bastante positiva. A CV mantém-se indetectável e os T CD4+ são de 480 células/mm³.

Assim, pode entender-se que este ajuste na TARV foi bem sucedido, sendo legítimo esperar que se mantenha uma evolução favorável.

VIII. DISCUSSÃO

Algumas considerações sobre a aplicação da TARV neste doente

O diagnóstico da infecção pelo VIH é um rude golpe para qualquer um. Este doente terá sido infectado por via transfusional, na sequência de um acidente em 1984. O diagnóstico foi feito sete anos depois, pela detecção de duas infecções crónicas (por *Herpes simplex* e *Chlamydia*).

Desde essa data que o doente se encontra a realizar TARV, perfazendo um total de 17 anos sob anti-retrovirais. Até à data, tomou 12 princípios activos, em 8 combinações diferentes. Sabendo que a adesão é um factor determinante do sucesso da TARV, cedo se destacou a importância de efectuar as tomas de forma correcta. Neste campo, o doente demonstrou extrema responsabilidade. Reconhece os fármacos que toma, enuncia a prescrição correctamente e, pelos parâmetros de evolução da doença, pode perceber-se que segue as indicações convenientemente. É bastante colaborante, raramente faltou a consultas, e demonstra interesse pela sua situação.

Em 1991, apenas estavam disponíveis para uso clínico poucos NRTIs, e o AZT era aplicado por regra. Foi o que sucedeu neste caso. Um dos seus efeitos adversos é a supressão da medula óssea (potencialmente agravada por outras drogas). A macrocitose é notória aproximadamente 4 semanas após introdução do AZT e surge, virtualmente, em todos os pacientes, sendo um possível marcador de adesão à terapêutica. Este doente não foi excepção, aliás até hoje, o VGM está aumentado.

O efeito secundário mais importante dos NRTIs é a Acidose Láctica, frequentemente acompanhada de esteatose. O mecanismo fisiopatológico é por toxicidade mitocondrial e pode ser fatal.

Mais tarde, foi acrescentado outro NRTI ao AZT, a Didanosina. Aqui a toxicidade poderia ser mais grave, já que, para além da manutenção do risco de acidose láctica, poderia favorecer o agravamento da neuropatia periférica e despoletar pancreatite aguda. Apesar de uma subida dos valores da amilase, o doente nunca desenvolveu sintomatologia relacionada. A neuropatia foi convenientemente despistada com o apoio da neurologia.

Os linfócitos T CD4+ não davam sinais de uma recuperação franca - o valor médio entre Outubro de 1991 e Maio de 1994 foi de 369,8 células/mm³, o valor máximo de 552 células/mm³ e o mínimo de 240 células/mm³. Por um período de três anos, os dados são esparsos. Nas contagens de Maio de 1997, detecta-se uma CV de 61 320 cópias/ml, sendo os T CD4+ de 462 células/mm³. A TARV estava a ser incapaz de conter o avanço do vírus.

É legítimo pensar na aquisição de resistências, quer ao AZT, quer ao ddI. O AZT foi utilizado por largo tempo em monoterapia, o que só por si favorece o aparecimento de resistências, ao que acresce o facto de, muito provavelmente, a replicação viral se ter mantido pelo tempo em que esta combinação de fármacos estava em aplicação.

Procede-se a nova alteração da terapêutica, introduzindo-se três novos fármacos contra o VIH. Prescreve-se Lamivudina, Estavudina e Ritonavir. Este esquema é composto por dois NRTIs (Lamivudina e Estavudina) e por um IP (Ritonavir). A associação Lamivudina+Estavudina tem, nos dias de hoje, uma longa história de aplicação, com resultados muito positivos. A aplicação da Lamivudina deve ser ponderada em função da presença de co-infecção pelo vírus B, pois é usada no tratamento desta e a sua aplicação extemporânea pode levar a resistências.

O Ritonavir é muitas vezes usado como 'booster' de outros IP. Se é usado em doses inferiores a 400mg/dia não é considerado um agente anti-retroviral, daí a

designação “/r”. Raramente é usado como único IP porque é mal tolerado. É um potente inibidor do CYP, pelo que a administração de fármacos por ele metabolizados deve ser bem equacionada.

Os principais riscos deste novo regime são a Lipodistrofia, a Hepatotoxicidade e a Acidose Láctica. Portanto, enquanto esteve em aplicação, foi tida uma atenção redobrada para com os parâmetros bioquímicos (provas de função hepática, lipidograma, ionograma, determinação dos níveis de ácido láctico, CPK e ácido úrico). Também o hemograma mereceu especial atenção, pela macrocitose, que se mantém e pela trombocitopenia, que irá surgir.

Embora este regime tenha sido eficaz por aproximadamente dois anos, as CV descem para valores indetectáveis entre Novembro de 1997 e Maio de 1998, as CV adquirem uma dinâmica crescente daí em diante, chegando às 1687 cópias/ml em Dezembro de 1998. Em Março do ano seguinte, são de 1400 cópias/ml e em Junho entende-se ser necessário reajustar a TARV. Os T CD4+, tiveram, tal como as CV, um período inicial positivo, com um aumento ligeiro, mas depois voltariam a descer para valores entre 450 e 600 células/mm³.

Deste modo, parece sobrevir falência virológica do tipo ‘*virulogic rebound*’. Os efeitos secundários do Ritonavir podem ter contribuído para este desfecho. Foi, desde o início, mal tolerado com queixas digestivas muito fortes.

Em Junho de 1999, troca o Ritonavir pelo Nelfinavir, outro IP, de tolerância mais fácil, mas com uma potência reduzida. Apesar disso, registaram-se resultados muito positivos nas CV e, em menor grau, nos linfócitos T CD4+. Manteve este regime até Dezembro de 2002, com um controlo satisfatório da infecção.

Não se pode ignorar que se aplicaram fármacos potencialmente capazes de desencadear Lipodistrofia – um NRTI, a Estavudina e os IP, Ritonavir e Nelfinavir, com

ênfase no primeiro. Pouco tempo após a introdução do Ritonavir, foram visíveis os efeitos no metabolismo lipídico e dos hidratos de carbono. Já a alteração da distribuição de gordura corporal demorou mais tempo a manifestar-se, mas instalou-se de forma notória, com intensa lipoatrofia facial e glútea.

Assim, pelos intensos efeitos adversos que já se haviam instalado, entendeu-se trocar o Nelfinavir pela Nevirapina, que pertence a uma classe terapêutica diferente – os NNRTIs. A esperança era de que, apesar de a lipoatrofia ser praticamente irreversível, se conseguisse, ao menos, melhorar a dislipidemia, o que não sucedeu. Há que fazer uma ressalva para os valores bioquímicos deste doente: as variações nunca foram de tal modo graves que necessitassem de tratamento farmacológico. A acompanhar este quadro de dislipidemia, estavam ainda outras alterações, como a elevação das transaminases, γ -GT e fosfatase alcalina. A trombocitopenia, que provavelmente era resultado do efeito depressor do AZT na medula óssea, permanecia.

Paradoxalmente, a principal reserva na aplicação da Nevirapina é a hepatotoxicidade, que pode assumir duas formas: aguda e crónica, sendo a primeira uma complicação potencialmente fatal. Trata-se de uma reacção de hipersensibilidade que pode evoluir para necrose hepática e morte, sendo necessária vigilância apertada da função hepática nas primeiras semanas de tratamento.

Para além da hepatotoxicidade crónica que já era conhecida, o doente não teve outros problemas.

Ao longo dos três anos de uso de Nevirapina, as CV, depois de uma única contagem perto do limiar de detecção, logo em Março de 2003, sempre demonstraram uma tendência crescente, ao passo que os T CD4+ oscilam entre as 650 e as 450 células/mm³, mas (como se pode ver pelo gráfico 4) com um pendor descendente. Em Março de 2006 atingem as 378 células/mm³, perigosamente perto do patamar das 350

células/mm³, o que coloca este doente sob um risco mais elevado. Para mais, é detectada, na consulta de Abril desse ano, adenopatia supraclavicular direita, o que faz pensar em novo fracasso da TARV.

Perante este cenário, vai mudar-se radicalmente a prescrição. Introduzem-se três fármacos nunca anteriormente usados, esperando-se que não se tenha entretanto desenvolvido qualquer mecanismo de resistência cruzada. São eles o Tenofovir, a Emtricitabina e o Atazanavir, obrigatoriamente combinado com o Ritonavir já que também se prescreveu Tenofovir.

Há uma resposta bastante positiva quer das CV, quer dos linfócitos T CD4+. Logo em Maio de 2006, as CV descem para valores indetectáveis e as contagens de T CD4+ sobem acima das 500 células/mm³. Mas, no final desse ano, parecia emergir nova subida das CV, pelo que se adicionou Abacavir. De novo responde favoravelmente, com CV abaixo das 100 cópias/ml e a baixar para valores indetectáveis no início de 2008.

Em Julho deste ano, o doente pediu para que lhe fosse retirado o Ritonavir, já que o seu modo de conservação é algo limitante. Assim, substituiu-se por outro IP, o Lopinavir, numa formulação que associa o Ritonavir e o Lopinavir no mesmo comprimido, sendo uma troca directa que em nada veio alterar a situação em que o doente se encontrava. Os últimos dados de que disponho são os da consulta de Agosto de 2008, na qual se confirmou a manutenção das CV abaixo das 40 cópias/ml e os T CD4+ nas 480 células/mm³.

Lipodistrofia

É um dos principais efeitos adversos da TARV, pelo que merece uma atenção especial. É caracterizada por uma modificação na distribuição corporal de gordura (lipoatrofia na face, região glútea e membros; e lipoacumulação no tórax e abdómen – gordura visceral – e na região posterior da base do pescoço) e por alterações metabólicas, nomeadamente dislipidémia e insulinoresistência. Os dados mais recentes apontam para uma etiologia multifactorial na qual a infecção pelo VIH, o seu tratamento e factores de hospedeiro desempenham papéis cumulativos (Behrens, 2008).

Acredita-se que a lipodistrofia tenha uma prevalência entre 30-80% (Behrens, 2008), igual nos dois sexos (Uurlings et Moutschen, 2007). As alterações da imagem corporal acarretam problemas psicológicos graves, havendo receio dos doentes que a sua condição VIH-positivo se torne acessível a todos, o que interfere com a adesão à TARV.

Os fármacos responsáveis pertencem a duas categorias – os IPs e os NRTIs, correspondendo a dois mecanismos fisiopatológicos diferentes (Uurlings et Moutschen, 2007).

Há uma insuficiência no armazenamento dos triglicérideos nos adipócitos, sobretudo a nível subcutâneo, que resulta na acumulação de ácidos gordos e derivados a nível muscular e hepático. Tal pode desencadear insulinoresistência, pois interfere com secreção endócrina do tecido adiposo e altera a concentração relativa de agentes hipoglicemiantes (leptina) e hiperglicemiantes (TNF α e IL-6).

As outras alterações do metabolismo lipídico são a hipertrigliceridémia e a hipercolesterolemia total, com aumento do colesterol LDL e diminuição do colesterol HDL, pelo que a Lipodistrofia se assemelha à Síndrome Metabólica.

Os IPs (sobretudo o Indinavir e o Nelfinavir) inibem a acção da insulina e alteram a diferenciação adipocitária, promovendo a secreção de TNF α e IL-6, implicadas na insulinoresistência e posterior desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2. O aumento da lipólise e a libertação de ácidos gordos livres originam depósitos de gordura, essencialmente visceral.

Os NRTIs estão mais associados à lipoatrofia, pela toxicidade mitocondrial. Prejudicam o funcionamento da cadeia respiratória, diminuindo a produção de ATP e aumentando a libertação de radicais livres, produzindo sinais de apoptose. Por este mecanismo, não causam apenas lipoatrofia, mas também, fadiga muscular, neuropatia e miopatia. Ao promover a apoptose dos adipócitos, fomenta o recrutamento de outros para que ocorra a substituição. Esta demanda contínua faz com que o *pool* de precursores se esgote, dando origem a lipoatrofia irreversível.

Estes dois grupos de medicamentos têm, como se viu, acções ‘complementares’ na origem de Lipodistrofia em toda a plenitude. Mas há outras variáveis a considerar. A própria infecção pelo VIH (níveis de T CD4+), a sua severidade e antiguidade, o tabagismo, o sedentarismo, o regime alimentar, as características genéticas e, finalmente, a idade e sexo dos doentes, também contribuem para a génese deste problema de cariz largamente metabólico.

Progressão da infecção por VIH

Nesta situação, estamos perante um padrão de progressão da doença típico. Foi alcançado o diagnóstico em virtude do aparecimento de uma condição definidora da SIDA, aproximadamente 6 anos após a infecção. Foi necessário instituir TARV e o

doente controla a sua infecção às expensas desta. Podemos, então, afirmar que este doente é um *progressor típico*, cujo sistema imunitário foi ainda capaz de controlar, de certo modo, a infecção por um período de tempo aceitável.

Mas, a história natural da infecção pelo VIH não se esgota neste modelo. Outros indivíduos há, que, após a infecção primária, vêm a contagem dos linfócitos T CD4+ diminuir rapidamente e em 2/3 anos progridem para SIDA. Estes são os *progressores rápidos*. Uma das suas características distintivas é a manutenção de CV persistentemente elevadas. (Mikhail et al, 2003)

A terceira categoria alberga uma esperança. São os designados *não progressores a longo prazo* que, para além de manterem CV baixas e contagens de T CD4+ consideráveis por mais de 15 anos, fazem-no sem o auxílio da TARV. Talvez no seio desta categoria, se encontre ainda outra, a dos *controladores de elite*, que têm CV ainda mais baixas e, à semelhança dos anteriores, mantêm uma boa resposta imune celular e níveis reduzidos de DNA pró-viral. (Saksena et al, 2007 e Mikhail et al, 2003)

Neles reside uma esperança já que, ao descortinar as razões para esta infecção “benigna”, abrem-se novas perspectivas para o desenvolvimento de fármacos mais eficazes e para a vacina contra o VIH.

Para alguns autores (Vento et al, 2004), a CV parece ser o factor que mais influencia a progressão da doença e que pode ser usado para a prever.

Foram várias as abordagens realizadas e as conclusões apontam para a coincidência de algumas características do hospedeiro (genéticas e imunológicas), do vírus e até de co-morbilidades que criam, em diversas combinações, condições para um controlo superior da infecção.

Alguns estudos propõem que a infecção concomitante pelo HCV é um factor protector. Morsica et al (2006) corroboram, em parte esta afirmação. O genótipo do

HCV presente será, porventura, mais importante na determinação da evolução da doença do que a infecção pelo vírus C em si, com especial ênfase para uma progressão mais rápida naqueles que albergam o genótipo 1.

A presença de CV baixas e níveis de DNA pró-viral reduzidos, podem ser um indicador de que pode ter ocorrido infecção por uma espécie atenuada. Delecções no gene *nef*, *vpr* ou na região LTR são consecutivamente associadas a *não progressores a longo prazo*.

Outro factor importante é capacidade replicativa e o uso preferencial de determinado co-receptor. Assim, parece que os vírus R5 estão associados a progressão mais lenta e que a utilização dos co-receptores CXCR4 se acompanha de uma queda nas contagens de T CD4+ e, portanto, maior probabilidade de progressão para SIDA.

Alguns autores têm encontrado uma hipermutação, excessiva substituição de G por A, da qual resulta um vírus incapaz de se replicar. Essa hipermutação é causada pela enzima APOBEC3. Níveis mais elevados de mRNA APOBEC3 indicariam, assim, doença atenuada (Jin et al, 2007 e Saksena et al, 2007).

Do ponto de vista do hospedeiro, a caracterização da resposta imune tem merecido atenção especial. O'Connor et al (2007) demonstraram que os linfócitos T CD8+ dos *não progressores a longo prazo* exibem fenótipos alterados o que, acarreta um aumento da actividade citotóxica e melhor controlo da infecção. Demonstrou-se, também, que muitas das alterações produzidas pela infecção no sistema imune podem ser restabelecidas pela supressão virológica com a TARV.

O desequilíbrio na secreção de IL-2 e INF- γ – com aumento do INF- γ sobre a IL-2; pela perda dos linfócitos que a produzem, é uma das características da doença progressiva, não estando presente em progressores lentos (Sáez-Cirión et al, 2007).

Geneticamente, a presença dos alelos B57 e B27 do sistema HLA tem sido recorrentemente relacionada com a *não progressão*, sendo amplamente aceite como um dos factores que pode ajudar a prever a evolução clínica.

Pela análise de vários estudos, sobrevém uma ideia algo desoladora. Analisaram-se os detalhes de cada mecanismo. Contudo, falta uma abordagem integrante, que permita saber qual a importância relativa de cada um deles. Por agora, apenas se desvendaram as peças que constituem o 'puzzle', há ainda que perceber como se relacionam. E, das tentativas já produzidas, pode concluir-se que é um campo vasto, em que não existe uma 'norma' e há uma extrema heterogeneidade nas especificidades do vírus e do hospedeiro.

Comentário final

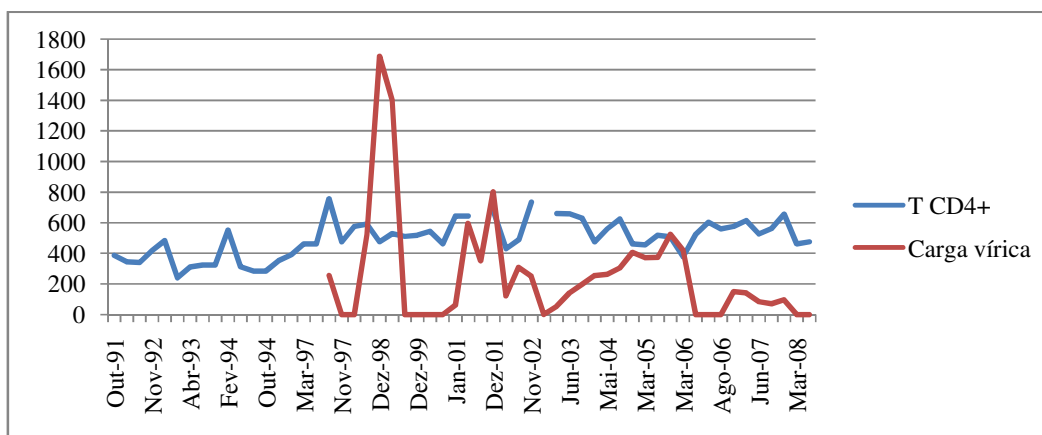


Gráfico 7 – Panorama geral da infecção por todo o tempo conhecido.

Como se vê pelo gráfico 7, não existem períodos alargados de supressão virológica mantida. Pela maior parte do tempo, ocorre replicação viral sustentada, o que

contribui para o aparecimento de formas víricas resistentes aos anti-retrovirais, diminuindo a sensibilidade aos medicamentos em aplicação nesse espaço de tempo e permitindo a acumulação de mutações que podem minar as hipóteses de sucesso de outros fármacos. O armazenamento desses vírus ocorre em locais pouco acessíveis à TARV, como gânglios linfáticos e SNC, por exemplo. Pires et al (2004) defendem que a instituição de um regime baseado em NNRTIs, ainda durante a infecção aguda, reduz a CV e impede o escape do vírus para os reservatórios que perpetuam a presença do VIH no organismo. Contudo, por ser uma terapia onerosa e por produzir efeitos adversos importantes, a sua aplicação deve ser criteriosa e cuidadosamente vigiada.

Seria interessante obter um teste de resistências, de modo a caracterizar o vírus em circulação. Contudo, pelas limitações já referidas destes testes, é impossível aceder aos reservatórios e proceder à avaliação dos vírus aí contidos.

Quanto aos linfócitos T CD4+, conseguiu-se quase sempre manter os seus valores acima das 400 células/mm³. No início, foi mais difícil encontrar esse equilíbrio. Mas, com a introdução do regime Lamivudina+Estavudina+Ritonavir, passou a ser regra. Apenas em Março de 2006 se regista um valor mais preocupante. Dessa determinação resultou uma alteração radical da TARV, que obteve bastante sucesso como é patente no gráfico 7.

Na história natural desta infecção existem duas determinações de CV completamente díspares: uma em Junho de 1997, de 61 320 cópias/ml, que deu origem a uma mudança de regime anti-retroviral e outra em Dezembro de 1998 (de 1687 cópias/ml), esta de reversão mais demorada. Curiosamente, durante este período, os linfócitos T CD4+ mantiveram os seus valores num intervalo seguro, sem que tenha ocorrido um decréscimo acentuado ou tenha ocorrido progressão clínica.

Este foi, de resto, o período mais difícil no que se refere à realização da TARV. A intolerância digestiva, que quase sempre surge, não é o efeito adverso mais grave, contudo, é daqueles que mais interfere com a sensação de bem-estar dos doentes, originando incumprimentos e resultados abaixo do desejável.

Para além da adesão, das resistências e dos efeitos secundários, existe um quarto factor que influencia o sucesso da TARV – as interacções medicamentosas. Em muitos doentes infectados com VIH é um problema complexo, pelo elevado número de comorbilidades, infecciosas e outras. Neste caso, apenas uma situação causou alguns constrangimentos a este nível – a Hipertensão Arterial, que não se sabe se é consequência da TARV, integrada por ventura no quadro clínico da lipodistrofia ou se é apenas uma manifestação comum da aterosclerose que em regra existe em doentes desta idade (o doente tinha, aquando do seu aparecimento, cerca de 60 anos). Para além das possibilidades já apontadas, havia uma outra, a da cardiomiopatia dilatada resultante da toxicidade mitocondrial do AZT e da infecção dos miócitos pelo VIH. Por isso se requereu o estudo citado na Revisão da Evolução Clínica.

A TARV é o maior garante de sobrevida para estes doentes e o indivíduo sobre o qual incide este trabalho não é excepção, tendo os benefícios largamente ultrapassado os riscos. Aliás, para além da Lipodistrofia, não se desenvolveu nenhuma outra complicação *major* da TARV.

De uma disciplina exemplar, este doente tem hoje, 24 anos depois da infecção, CV indetectáveis e T CD4+ perto das 500 células/mm³. Desenvolveu um equilíbrio emocional e físico, no qual vem vivendo por este tempo, que resultou nesta capacidade de conviver com o vírus e controlá-lo. Para isso, tem a ajuda fundamental da TARV, sem a qual este resultado jamais seria possível.

.

IX. BIBLIOGRAFIA

Barlett John G, Gallant Joel E (2007), 2007 Medical Management of HIV Infection, Johns Hopkins University School of Medicine.

Behrens GMN (2008), Treatment options for lipodystrophy in HIV-positive patients, Pharmacotherapy, vol. 9, pgs 39-52.

Coordenação nacional para a infecção VIH/SIDA, www.sida.pt/

DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) (2008), Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.

“Doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana: AIDS e distúrbios relacionados”, em Harrison Medicina Interna, 16ª edição (McGraw Hill, 2006), pgs 1130-1196.

Jin X, Wu H, Smith H (2007), APOBEC3G levels predict rates of progression to AIDS, Retrovirology, 4:20.

Lichtenstein K, Balasubramanyam A, Sekhar R, Freedland E (2007), HIV-associated adipose redistribution syndrome (HARS): definition, epidemiology and clinical impact, AIDS Research and Therapy, 4:16.

Mikhail M, Wang B, Saksena NK (2003), Mechanisms involved in non-progressive HIV disease, AIDS Reviews, vol. 5, pgs 230-244.

Morsica G, Bagaglio S, Ghezzi S, Lodrini C, Vicenzi E, Santagostino E, Gringeri A, Cusini M, Carminati G, Bianchi G, Galli L, Lazzarin A, Poli G (2007), Hepatitis C virus (HCV) coinfection in a cohort of HIV positive long-term non-progressors: possible protective effect of infecting HCV genotype on HIV disease progression, *Journal of Clinical Virology*, vol. 9, pgs 82-86.

O'Connor GM, Holmes A, Mulcahy F, Gardiner CM, Natural killer cells from long-term non-progressor HIV patients are characterized by altered phenotype and function (2007), *Clinical Immunology*, vol. 124, pgs 277-283.

Pereyra F, Addo MM, Kaufmann DE, Liu Y, Miura T, Rathod A, Baker B, Trocha A, Rosenberg R, Mackey E, Ueda P, Lu Z, Cohen D, Wrin T, Petropoulos CJ, Rosenberg ES, Walker BD (2008), Genetic and immunologic heterogeneity among persons who control HIV infection in the absence of therapy, *Journal of Infectious Diseases*, vol. 197, pgs 563-571.

Pires A, Hardy G, Gazzard B, Gotch F, Imami N (2004), Initiation of antiretroviral therapy during recent HIV-1 infection results in lower residual viral reservoirs, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*, vol. 36, pgs 783-790.

Rodes B, Toro C, Paxinos E, Poveda E, Martinez-Padial M, Benito JM, Jimenez V, Wrin T, Bassani S, Soriano V (2004), Differences in disease progression in a cohort of long-term non-progressors after more than 16 years of HIV-1 infection, *AIDS*, vol. 18, pgs 1109-1116.

Sáez-Cirión A, Pancino G, Sinet M, Venet A, Lambotte O; ANRS EP36 HIV CONTROLERS study group (2007), HIV controllers: how do they tame the virus?, Trends in immunology, vol. 28, pgs 532-540.

Saksena NK, Rodes B, Wang B, Soriano V., (2007), Elite HIV controllers: myth or reality?, AIDS Reviews, vol. 9, pgs 195-207.

UNAids, www.unaids.org/en/

Uurlings F, Moutschen M (2007), Patients infectés par le VIH et syndrome lipodystrophique, Revue Medicale de Liege, vol 62, pgs 669-674.

Vento S, Lanzafame M, Malena M, Tositti G, Cainelli F, Concia E, Masiero G (2004), Can we really identify HIV-1 long-term non-progressors?, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS, vol. 37, pgs 1218-1219.

X. ANEXOS

Anexo 1 – Autorização da Comissão de Ética do Conselho Científico da
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Coimbra, 7 de Março de 2008

Excelentíssimo Senhor Presidente da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra,

Professor Doutor Adelino Marques:

Venho por meio desta carta pedir autorização para que, no decorrer da realização do meu Trabalho Final de Sexto Ano, possa ter acesso aos dados contidos nos processos clínicos de doentes que, estando completamente informados da natureza do meu trabalho, assim como dos seus objectivos, se tenham mostrado disponíveis para participar neste projecto.

Sob a orientação do Professor Doutor Saraiva da Cunha, este trabalho pretende fazer a revisão da terapêutica realizada por um doente infectado por VIH. Apurar os fármacos instituídos e qual a razão para a sua prescrição, as intercorrências que ditaram a sua alteração, assim como também os ajustes que esta foi sofrendo tendo em vista os avanços da Medicina nesta área.

Neste trabalho será respeitado integralmente o direito de reserva do doente. Este terá sempre a última palavra no que respeite ao acesso aos seus dados clínicos e a sua identidade não será revelada em ponto algum do trabalho. Contudo, espero criar um ambiente de empatia e mútua cooperação que me permita a mim, enquanto Estudante de Medicina, realizar um trabalho digno, e ao doente sentir que pode, de algum modo, contribuir de forma aberta e sincera para a sua realização. Assim, o trabalho gerado não virá contaminado por viéses oriundos de uma má comunicação e de uma deficiente confiança e toda a informação relevante será tratada com o maior respeito e confidencialidade.

Se, porventura, na procura de casos clínicos que preencham os requisitos deste trabalho, me deparar com a recusa de acesso, esta não irá ser, de modo algum, motivo para que o doente sinta que o acompanhamento feito pelo Serviço de Infeciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra foi prejudicado.

Sem outro assunto por agora, agradeço a atenção dispensada,

Margarida Beato Mata



UNIVERSIDADE DE COIMBRA
FACULDADE DE MEDICINA
CONSELHO CIENTÍFICO

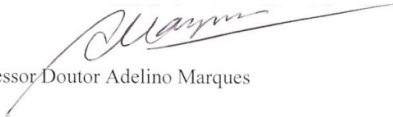
Pág. _____
Of. n.º _____
Data 10-03-08

À Estudante Margarida Isabel Ribeiro Beato Prata

Sem deixar de considerar que a “autorização” pedida na carta de 7 de Março corrente, não tem que ser emitida pela Comissão de Ética, mas sim pelo Exmº Senhor Director de Serviço de Doenças Infecciosas (aliás implícita na carta), tenho o prazer de lhe comunicar que o seu projecto, de muito interesse quanto aos seus objectivos, está correctamente estruturado do ponto de vista dos imperativos éticos que sempre devem nortear a investigação nos seres humanos, pelo que merece a esta Comissão parecer favorável.

Com os melhores cumprimentos.

O Presidente da Comissão de Ética


Professor Doutor Adelino Marques

Anexo 2 – Consentimento do doente

Coimbra, 16 de Abril de 2008

Após me ter sido dirigido o convite para colaborar na realização do Trabalho Final de Sexto Ano e de me terem sido explicados a natureza do trabalho e os seus objectivos, autorizo a aluna e o seu orientador a terem acesso a todas as informações contidas no meu Processo Clínico.

Foi-me explicado que este trabalho se enquadra no processo de atribuição do grau de Mestre no âmbito do Ciclo de Estudos de Mestrado Integrado em Medicina.

O objectivo do trabalho é fazer a revisão da história natural da infecção por VIH, tentando perceber qual a influência da terapêutica na evolução da doença. Através da análise de Casos Clínicos com uma longa história de infecção por HIV espera-se compreender as relações entre determinados agentes terapêuticos e o estado geral do doente, tendo em conta não só o estado de infecção, mas também o rebato ao nível de outros órgãos e sistemas.

Foi-me também assegurado que, na redacção final do trabalho, a minha identidade não será revelada em ponto algum e que todos os meus dados estarão sempre protegidos pelo Segredo Médico.

Deste modo, tentarei colaborar neste projecto de forma sincera e dedicada.

Subscrevo-me,

