

Caso clínico

Carlos Brites

UFBA

O início...

- Paciente de 58 anos, masculino, heterossexual com múltiplas parceiras, não usava preservativo. Passado de sífilis e gonorreia. Diagnóstico de infecção pelo HIV em out 2004, devido ao surgimento de candidíase oral extensa. A avaliação inicial mostrou CV=128.000 cópias/ml, e CD4=178 células/mm³.
- Comorbidades: obesidade (IMC=132), e HAS, usava Losartana 100 mg/d. Já apresentava dislipidemia (Triglicérides=190 mg/dL, LDL=155 mg/dL), e diabetes, insulino-dependente (75 UI/d)
- Iniciou TARV em fevereiro de 2005, com AZT+3TC+EFV.

TERAPIA ARV em 2005

Table 1. DHHS Guidelines for Initiation of Antiretroviral Therapy^[3]

Clinical Category	CD4+ Cell Count and Plasma HIV-1 RNA	Recommendation
Symptomatic (AIDS, thrush, unexplained fever)	Any value	Treat
Asymptomatic	CD4+ cell count < 200 cells/mm ³	Treat
Asymptomatic	CD4+ cell count > 200/mm ³ but < 350/mm ³	Treatment should be offered following discussion of pros and cons with patient
Asymptomatic	CD4+ cell count > 350 cells/mm ³ and plasma HIV-1 RNA > 100,000 copies/mL	Most clinicians recommend deferring therapy, but some would treat
Asymptomatic	CD4+ cell count > 350 cells/mm ³ and plasma HIV-1 RNA < 100,000 copies/mL	Defer therapy

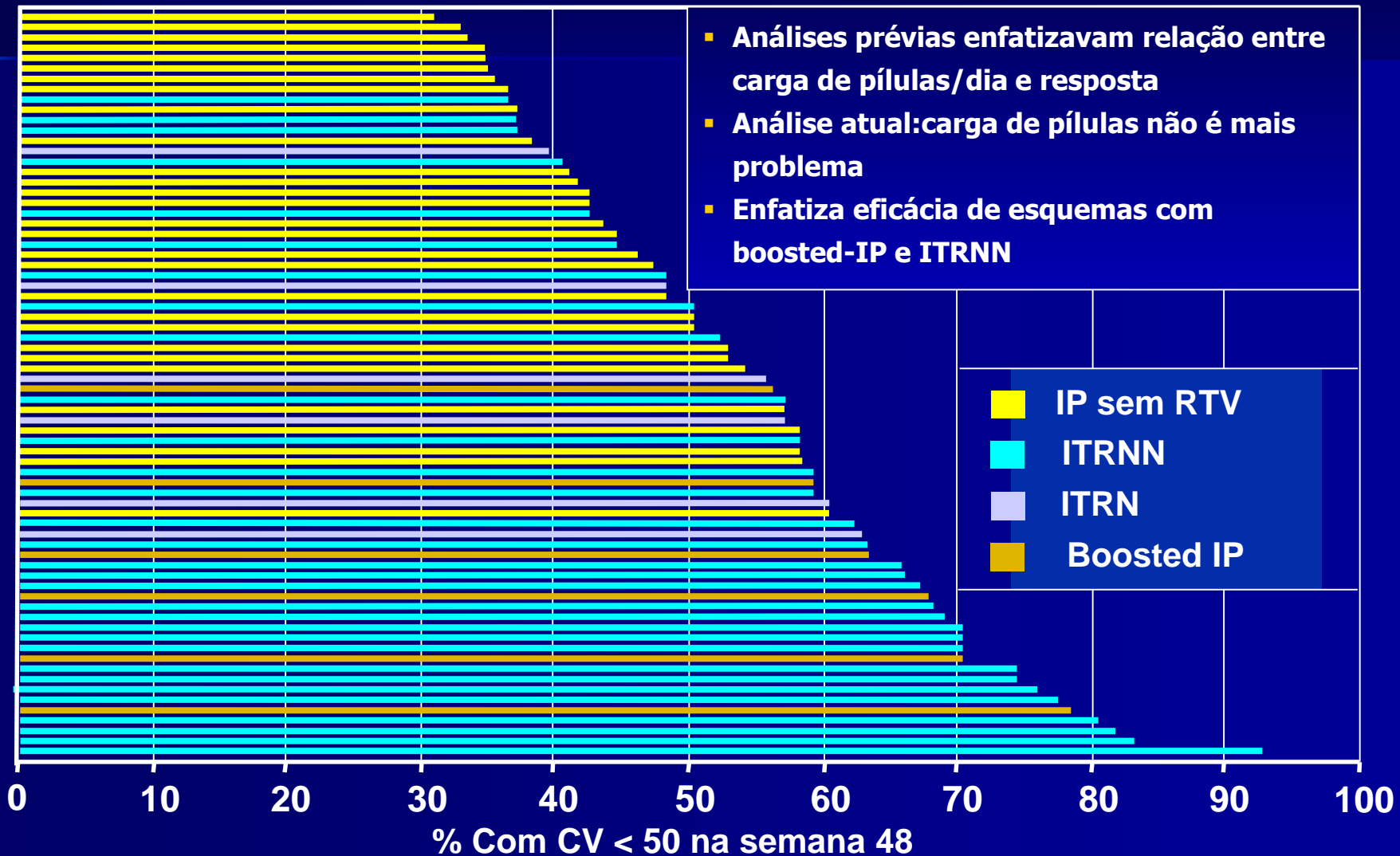
Table 4. Antiretroviral Regimens Recommended by the DHHS Guidelines for Initial Treatment of HIV Infection^[3]

Drug Regimen		Pills/Day
NNRTI based		
Preferred regimens	<ul style="list-style-type: none"> ■ Efavirenz + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or tenofovir)* 	2-4
Alternative regimens	<ul style="list-style-type: none"> ■ Efavirenz + (lamivudine or emtricitabine) + (abacavir or didanosine or stavudine)* 	2-4
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nevirapine + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or didanosine or abacavir or tenofovir)† 	3-5

PI based

Preferred regimens	■ Lopinavir/ritonavir + (lamivudine or emtricitabine) + zidovudine	6-7
Alternative regimens	■ Atazanavir + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or abacavir or didanosine) or (tenofovir + ritonavir 100 mg/d)	3-5
	■ Fosamprenavir + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or abacavir or tenofovir or didanosine)	5-7
	■ Fosamprenavir/ritonavir + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or abacavir or tenofovir or didanosine)	5-7
	■ Indinavir/ritonavir + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or abacavir or tenofovir or didanosine)	7-9
	■ Lopinavir/ritonavir + (lamivudine or emtricitabine) + (stavudine or abacavir or tenofovir or didanosine)	5-7
	■ Nelfinavir + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or abacavir or tenofovir or didanosine)	5-7
	■ Saquinavir/low-dose ritonavir + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or abacavir or tenofovir or didanosine)	7-9

Resultados compilados de estudos com HAART



Evolução inicial

- Após 6 meses, CV<50 cópias/ml, CD4=450 células/mm³. Piora da dislipidemia, sendo introduzida Pravastatina 40 mg/d. Sedentário, dieta inadequada.
- Resistência a mudar estilo de vida.
- Em 2006, mantinha CV indetectável, e CD4 na faixa as 600 células/mm³. LDL=135 e Triglicérides=220 mg/dL.

Os primeiros tropeços...

- Em 2008, falta a 2 consultas consecutivas, e retorna alegando “muitas viagens a trabalho...”. A nova carga viral voltou a ser detectável (4.800 cópias/mm³. CD4=550 células. Admite uso irregular dos ARV no período.
- Genotipagem: M184V e K103N. Definida pela manutenção do AZT+3TC e troca do EFV por LPV/r. Nova avaliação após 4 meses mostra CV indetectável. Piora da dislipidemia, com LDL=250mg/dL e Triglicérides=264 mg/dL.
- Apresenta anemia (HB=9,5g/dL) sem causa aparente. Melhora após interrupção do AZT, sendo substituído pelo TDF. Discreta melhora dos níveis de lípides (LDL-210, Triglicérides=208 mg/dl).

Novas complicações

- Em agosto de 2013, mantinha CV indetectável, mas dá entrada em emergência de hospital com dor torácica intensa, sendo constatada elevação de enzimas cardíacas: IAM. Obstrução coronariana importante, levando à cirurgia de revascularização com 3 pontes de safena. Prescrito Rosuvastatina 40 mg/d mais AAS 100 mg/d, e clopidrogel.
- No início de 2014, novo episódio de dor torácica, e após reavaliação, submetido à colocação de 2 stents em coronárias.

Os problemas continuam...

- Após 2 meses desde a última intervenção, retorna à consulta com queixas de tosse seca há 3 semanas, sudorese noturna e febre intermitente, não medida. Ausculta com EC e sibilos em 1/3 superior de HTD. RX de tórax revela condensação extensa em lobo superior D, com cavitação. Baciloscopia+++.
- Substituído o LPV/r por Raltegravir e iniciado RMP+INH+PZA.

Evolução clínica

- Melhora progressiva das queixas. Usa tuberculostáticos por 6 meses, com remissão completa dos sintomas. Considerado curado após tratamento;
- CV indetectável durante todo o período, CD4 estável, oscilando entre 600 e 700 células por mm^3 . Melhora significativa dos níveis séricos de lípidos (LDL=158, Triglicérides=170 mg/dL);
- Durante toda a evolução manteve níveis de creatinina dentro da normalidade, com taxa de filtração glomerular estimada acima de 70 ml/min.

Estratégias de Tratamento para pacientes coinfetados por TB/HIV à época

Primeira escolha: tratamento padrão da TB

+

2NRTI + Efavirenz

Era opção de primeira linha para tratamento do HIV

Era a droga inicial de primeira linha mais utilizada em países com recursos limitados

Permite a utilização da terapia padrão para TB

Permite terapia em dose única diária com mínimo de pílulas/dia (Atripla)

Resultados disponíveis de Clinical trials na África do Sul e Tailândia

E se o efavirenz não puder ser usado ?

Efeito da RFM nas Concentrações Séricas dos IPs e ITRNN

IP		ITRNN	
Saquinavir	↓ 80%	Nevirapine	↓ 37-58%
Ritonavir	↓ 35%	Efavirenz	↓ 13-26%
Indinavir	↓ 90%		
Nelfinavir	↓ 82%		
Amprenavir	↓ 81%		
Lopinavir/ritonavir	↓ 75%		
Atazanavir	Não realizado		

Rifabutina e IPs

Rifabutina pode ser usada com LOPINAVIR, ATAZANAVIR, FOSAMPRENAVIR, DARUNAVIR, TIPRANAVIR sempre com reforço de RITONAVIR

RIFABUTINA é substituta aceitável para rifampicina, em esquemas padrão para TB mas:

- tem disponibilidade limitada
- requer drogas não combinadas

Interações de drogas: Rifampicina e outros ARVs

- ITRNNs
 - Rifampicina reduz “significativamente” exposição à Etravirina. Combinação não recomendada
- Inibidores de CCR5
 - Rifampicina reduz exposição ao maraviroc em 63%. Doses de Maraviroc poderiam ser dobradas, em teoria, mas não existe experiência clínica disponível
- Inibidores da Integrase
 - Rifampicina reduz exposição ao raltegravir em 40-60%. Raltegravir 800 mg 2x/d é sugerido, mas a faixa de concentração ótima desta droga é desconhecida

A randomized trial to estimate efficacy and safety of 2 doses of raltegravir and efavirenz for treatment of HIV- TB co-infected patients : ANRS 12 180 REFLATE TB trial.

B. Grinsztejn¹, N. De Castro^{2,3}, V. Arnold⁴, V. Veloso¹, M. Morgado⁵,
JH. Pilotto⁶, C. Brites⁷, JV. Madruga⁸, N. Barcellos⁹, BR Santos¹⁰, C. Vorsatz¹,
C. Grondin⁴, M. Santini-Oliveira¹, O. Patey¹¹, C. Delaugerre^{2,3}, G. Chêne⁴,
J-M. Molina^{2,3} and the ANRS 12 180 Reflate TB study group.

1 Laboratory of Clinical Research on STD/AIDS, IPEC, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, 2 University of Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, INSERM U941, 3 Hospital Saint-Louis, AP-HP, France, 4 INSERM U897 and University Bordeaux Segalen, 5 Laboratory of AIDS and Molecular Immunology, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, 6 Department of STD/AIDS, Nova Iguacu, Brazil, 7 Laboratory of Research in Infectious Diseases, Salvador de Bahia, Brazil, 8 Research Unit for Treatment of STD/AIDS, Sao Paulo, Brazil, 9 Department of Care and Therapy, Porto Alegre, Brazil, 10 Department of Infectious Diseases, Porto Alegre, Brazil, 11 Department of Internal and Tropical Medicine, Villeneuve St George, France.

XIX International AIDS Conference July 26, 2012

Abstract #:THLBB01

ESTUDO REFLATE

- Objetivo principal: avaliar a segurança e eficácia de RAL (400 ou 800 mg) vs. EFV para tratamento de pacientes HIV+, virgens de terapia, com TB ativa
 - 3 braços de estudo:
 - EFV
 - RAL 400 mg
 - RAL 800 mg
- + TDF + 3TC + INH/PZA/RMP

Virological Response at Week 48

- Virologic response from W0 to W48 was 67%, 76% and 63% in the EFV, RAL 400 and RAL 800 arms, respectively (Table 2).

Table 2. HIV RNA < 50cp/ml from W0 to W48 (mITT TLOVR), ANRS 12 180 REFLATE TB

	EFV			RAL 400			RAL 800		
	N = 51			N = 51			N = 51		
Success, n (%) [95% CI]	34	(67)	[54-80]	39	(76)	[65-88]	32	(63)	[49-76]
Failure, n (%) [95% CI]	17	(33)	[20-46]	12	(24)	[12-35]	19	(37)	[24-51]
Virologic failure, n	11			10			11		
AE leading to drug discontinuation, n	3			0			3		
Death, n	2			0			2		
Withdrawal / Lost to Follow-up, n	1			2			3		

E no longo prazo?

- Paciente permanece estável, com CV não detectável e CD4 elevado
- Não conseguiu mudar estilo de vida, mas comorbidades em tratamento, sob controle.
- Em 2017, troca do RAL pelo DTG (determinação do Ministério da Saúde)
- Esquema ARV atual (3TC+TDF+DTG) é metabolicamente neutro, e mantém supressão viral
- Toxicidade renal (comorbidades e TDF) é um risco a ser monitorado de perto!!