

Terapêutica da Infecção por VIH

MANUELA DOROANA*

No contexto deste tema tão complexo e amplo, à medida que foram surgindo maior número de moléculas com actividade no ciclo de vida do vírus, mais dificuldades se colocam na articulação dos melhores esquemas terapêuticos, tendo em conta que a terapêutica deverá ser individualizada para cada utente, mediante as características do mesmo, as suas doenças de base, os hábitos, o seu modo de vida e, mais importante, a capacidade de adesão a um esquema terapêutico.

Antes de abordarmos quais os medicamentos que actualmente temos à nossa disposição, quais as suas reacções adversas mais frequentes e as interacções medicamentosas com outros fármacos não directamente relacionados com a infecção VIH, abordaremos algumas questões que deverão ficar retidas para benefício do nosso doente, no sentido de cada vez mais pensarmos que se trata de uma infecção crónica e por esse motivo tentarmos poupar ao máximo os medicamentos para futuras opções, não eliminando logo à partida outras possibilidades terapêuticas.

A primeira questão é sem dúvida – quando iniciar a terapêutica?

Não existe até ao momento qualquer consenso generalizado, embora possa haver *guidelines* internacionais, que por vezes não têm correspondência imediata com os doentes dos vários países. Os hábitos de vida são diferentes, as doenças de base não são as mesmas, e a capacidade de adesão também é diferente de país para país. No entanto, existem vários parâmetros que deverão ser analisados em conjunto, tais como parâmetros clínicos (analisar se o indivíduo está

assintomático, se estamos perante uma primoinfecção, se apresenta alguns sinais de infecção ou se, pelo contrário, já tem critérios de Sida – doença oportunista), parâmetros imunológicos – contagem de TCD4, e parâmetros virológicos – quantificação da carga vírica, e parâmetros de adesão a um futuro esquema terapêutico.

Em relação aos parâmetros clínicos, existem alguns autores que preconizam que perante um primoinfecção – infecção aguda semelhante a um síndrome mononucleósico – deverá ser imediatamente instituída terapêutica no sentido de haver um mínimo de lesão no sistema imunitário e por outro lado uma ajuda imediata a esse mesmo sistema que está a entrar em contacto com o vírus. É evidente que um doente já com critérios de doença deverá iniciar terapêutica, mas teremos de analisar se esse mesmo doente apresenta condições para suportar um determinado esquema terapêutico ou se pelo contrário o início de terapêutica irá agravar o seu estado geral. Por norma, devemos primeiro tratar a infecção oportunista em causa e só depois iniciar terapêutica anti-retrovírica.

Do ponto de vista imunitário, actualmente só deveremos iniciar terapêutica quando a contagem de TCD4 for <200 cél/mm³ ou do ponto de vista virológico quando a carga vírica for >100.000 cópias/ml. Verificamos que tem havido actualmente uma ideia de conservar o máximo de tempo possível o doente sem qualquer terapêutica no sentido de pouparmos os vários medicamentos para serem utilizados no futuro, o que evitará a presença de resistências a breve tempo e também prolon-

*Assistente graduada de Infeciologia
Serviço de Doenças Infecciosas
Hospital de Santa Maria

gará o tempo do doente sem complicações oriundas da própria terapêutica.

Por fim, mas não menos importante, a análise da provável adesão do doente a um esquema terapêutico. É, sem dúvida, o mais importante na resposta à terapêutica. Se o doente tem determinados hábitos que alteram a sua condição e vontade própria, por exemplo, toxicod dependência, alcoolismo, etc, a sua provável adesão a um esquema terapêutico estará muito condicionada, pelo que se preconiza primeiro, o tratamento desta condição e só posteriormente o tratamento da infecção por VIH.

ANTI-RETROVÍRICOS

Os medicamentos até agora aprovados actuam em diferentes fases do ciclo de vida do vírus (Figura 1).

Podemos classificá-los, de acordo com o local de acção, em três famílias: inibidores da transcriptase reversa, inibidores da protease que actuam dentro da célula (TCD4) e, mais recentemente, os inibidores da fusão que impedem que o vírus entre na célula alvo. Os primeiros anti-retrovíricos que surgiram foram os inibidores da transcriptase reversa sendo várias as moléculas com esta acção, que regra geral se utilizam em associação, pois têm efeitos aditivos ou

sinérgicos o que condicionou uma maior eficácia.

Em 1997 surgiu uma nova família, os inibidores da protease, que actuam na protease do vírus impedindo que surjam novas partículas infectantes. Como norma, deveremos utilizar uma terapêutica tripla (HAART): dois inibidores da transcriptase reversa associados a um inibidor da protease.

Em 2003, foi aprovada uma nova molécula que actua como inibidor da fusão, mas só como terapêutica de recurso e não dentro do contexto de primeira linha, sendo sempre utilizado em associação com outros anti-retrovíricos.

Dada a variabilidade dos efeitos secundários e as suas interacções, estas associações deverão ser prescritas por profissionais de saúde, com experiência nesta área, de modo a obtermos um esquema terapêutico o mais eficaz possível, tanto em supressão vírica, como em duração, e com maior tolerância analisando sempre as características de cada doente.

EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES DA TERAPÊUTICA

Inibidores da transcriptase reversa NUCLEÓSIDOS

Zidovudina (AZT) – Provável ocorrência de anemia. Não deveremos utilizar este medicamento quando a hemoglobina do nosso doente é inferior a 10g e, quando utilizado, deve ser monitorizado laboratorialmente. Outra manifestação frequente é a miopatia caracterizada por dores nos membros inferiores.

Didanosina (ddl) – Pode desencadear quadros de pancreatite (3%), por esse motivo não deve ser admi-

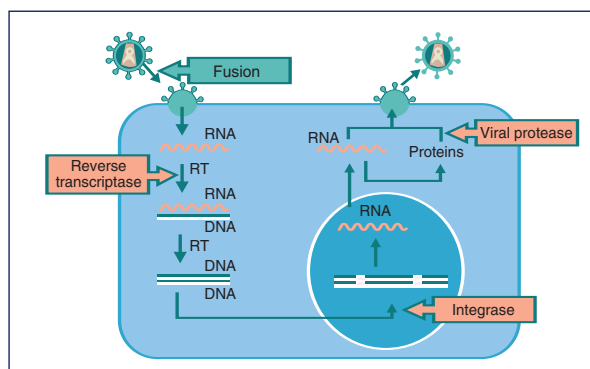


Figura 1. Ciclo de vida do VIH-1

Imagem cedida pela Roche Farmacêutica-Química, Lda.

nistrado em doentes com antecedentes de pancreatites, de alcoolismo ou de litíase biliar. A neuropatia periférica também pode ocorrer sob a forma de formigueiros, mais acentuados nos membros inferiores.

Zalcitabina (ddC) – Pode também desencadear quadros de neuropatia periférica, aparecimento de aftas na boca e pancreatite.

Estavudina (d4T) – Embora seja considerado um medicamento pouco tóxico e bem tolerado, pode também desencadear quadros de pancreatite. Actualmente a sua utilização está muito relacionada com o aparecimento posterior ao fim de alguns anos de atrofia facial, um dos aspectos da lipodistrofia que corresponde a uma redistribuição do tecido adiposo e que condiciona alterações estéticas que poderão levar a interrupções da terapêutica por parte do doente.

Lamivudina (3TC) – Considerado um medicamento muito pouco tóxico.

Abacavir (ABC) – Embora numa pequena percentagem (3%) pode desencadear quadros de hipersensibilidade que poderão conduzir à morte, se a terapêutica não for adequadamente suspensa. Esta hipersensibilidade pode ter uma manifestação ligeiramente diferente, pois a manifestação cutânea pode ser tardia e o quadro ser de febre, mal estar, vômitos, dificuldade respiratória e uma astenia generalizada. Não deve por esse motivo ser prescrito em doentes com história de alergias.

Todos estes fármacos fazem parte da família dos nucleósidos e todos eles podem estar relacionados com uma nova entidade - toxicidade da mitocôndria - que embora tenha sido registada numa pequena percentagem de casos poderá ser fatal, caso não se suspenda a administração desta classe de medicamentos. Caracteristicamente esta entidade manifesta-se clinicamente com o aparecimento de uma astenia progressiva, náuseas, vômitos, mal estar geral,

anorexia, dores abdominais, diminuição da força muscular ou mesmo uma paralesia ascendente, hepatomegalia, mialgias e emagrecimento, com alterações das provas de função hepática e da função renal, da creatinofosfoquinase, da desidrogenase láctica, culminando numa acidose láctica com aumento dos lactatos.

NÃO NUCLEÓSIDOS

Nevirapina (NVP) – É considerado um medicamento altamente hepatotóxico, para além de frequentemente causar toxidermia. Não deve ser administrado em doentes já com provas de função hepática alteradas, bem como com antecedentes de alcoolismo ou com coinfeção por VHB ou VHC.

Efavirenze (EFV) – É também hepatotóxico, embora numa frequência menor, podendo também desencadear quadros de *rash*, embora numa percentagem menor do que a nevirapina. Pode originar quadros de alterações da personalidade e do comportamento, com agitação, alucinações, agressividade, alterações do humor, depressões. Não deve por esse motivo ser administrado a doentes com instabilidade emocional, com alterações do humor ou da vigília. A hipertriglicéridemia é também um dos efeitos secundários que habitualmente se regista.

NUCLEÓTIDOS

Tenofovir (TDF) – É um nucleótido também inibidor da transcriptase reversa, que poderá substituir qualquer outro dos ITR. Parece ser muito pouco tóxico e não induzir quadros de toxicidade da mitocôndria, no entanto já existem casos de pancreatite e de insuficiência renal, mas numa percentagem muito baixa.

INIBIDORES DA PROTEASE

Desta classe de medicamentos estão disponíveis o saquinavir, o ritonavir, o

indinavir, o nelfinavir, o lopinavir, o amprenavir e o atazanavir. As reacções adversas são comuns a todos, tais como náuseas, vômitos, enfartamento, diarreia, alterações do metabolismo glucídico e lipídico bem como alterações na distribuição do tecido adiposo- lipodistrofia que abordaremos nas complicações dos efeitos adversos da terapêutica anti-retrovírica.

Indinavir – Pode também originar cólicas renais pelo que, não deve ser prescrito em indivíduos com alterações renais. É frequente o aparecimento de icterícia.

Atazanavir – Estão também descritos casos de hiperbilirrubinémia, regra geral assintomática.

INIBIDORES DE FUSÃO

Até ao momento só dispomos de uma molécula – enfuvirtide (T20). É um medicamento de muito difícil adesão dado que, como é um glicopeptido, só pode ser administrado por via sub-cutânea para ser absorvido. Como reacções adversas estão registadas essencialmente reacções locais: edema, rubor, dor ou mesmo formação de abscessos sub-cutâneos.

INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS

Existem algumas interacções medicamentosas, que são muito importantes pois não só podem condicionar uma diminuição da eficácia da medicação que está a ser prescrita como também podem conduzir a situações de risco para o próprio doente, levando à ineficácia da outra medicação concomitante ou à sua toxicidade (Quadros I, II e III). Regra geral quando os outros medicamentos são imprescindíveis para a situação do doente preconiza-se que se modifique a terapêutica anti-retrovírica.

COMPLICAÇÕES DA TERAPÊUTICA ANTI-RETROVÍRICA

O tratamento dos diferentes efeitos secundários que os vários medicamentos poderão induzir, nem sempre é fácil. Regra geral, opta-se por parar a medicação que está a induzir os efeitos secundários, embora nem sempre exista alternativa terapêutica. Para além disso, convém debruçarmo-nos sobre algumas complicações que habitualmente

QUADRO I. NUCLEÓSIDOS (AZT, ddl, ddC, d4T)

AZT		ddl	
Ribavirina-antagonista	} anemia	Metadona < absorção do ddl	
Metadona (> concentração)		Pentamidina > risco de pancreatite	
Ganciclovir	} mielosupressão	Isoniazida > risco de neuropatia	
Anti-neoplásicos		Ciprofloxacina, tetraciclina < absorção	
ddC		d4T	
Pentamidina > risco de Pancreatite		AZT - nunca associar (antagonistas)	
ddl, d4t	} > risco de neuropatia		
Sais de ouro			
Ribavirina			
Vincristina			

QUADRO II. NÃO NUCLEÓSIDOS (NEVIRAPINA, EFAVIRENZE)

Nevirapina

Rifampicina
 Contraceptivos orais
 Inibidores da protease
 Claritromicina
 Metronidazol
 Nifedipina
 Teofilina
 Warfarina
 Beta-bloqueadores

} < concentração

Efavirenze

Inibidores da protease
 Metadona
 Fenitoína, fenobarbital
 Carbamazepina
 Rifampicina

} < concentração

contraceptivos orais > concentração

Contra-indicados

Anti-histamínicos
 Ergotamina
 Cisapride
 Midalozam
 Triazolam

QUADRO III. INIBIDORES DA PROTEASE

Inibidores da protease (IP)

Rifampicina, rifabutina < concentração IP
 Anticonvulsivantes orais (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) < concentração IP
 Claritromicina
 Itraconazol
 Ranitidina, cimetidina > concentração IP
 Nevirapina, efavirenze > com. IP
 Antidepressivos tricíclicos
 Simvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina > o risco de rabdomiólise
 Amiodarona, nifedipina
 Warfarina
 Alprazolam, diazepam, flurazepam

Contra-indicados

Anti-histamínicos
 Ergotamina
 Cisapride
 Midalozam
 Triazolam

não surgiam no âmbito da infecção VIH, e são consequência da terapêutica. Referimo-nos ao aparecimento de diabetes com a utilização dos inibidores da protease, que é de difícil correção, por vezes não insulino dependente, e que desencadeia quadros de emagrecimento marcado e graves alterações na qualidade de vida do nosso doente. Os anti-diabéticos mais frequentemente utilizados são a fenformina e a glibenclamida; no entanto, a correção é difi-

cil e por vezes temos tido a necessidade de parar a terapêutica anti-retrovírica que está a induzir esta complicação. Outra complicação relativamente frequente é a alteração do metabolismo lipídico, com aumento do colesterol, bem como dos triglicéridos. Tem-se preconizado o uso de estatinas para a correção da hipercolesterolemia e de fibratos para a correção da hipertrigliceridemia. Todas estas medidas são preconizadas para se evitar o apareci-

mento de complicações inerentes a estas alterações que são, a ocorrência de AVC, enfartes do miocárdio e embolias periféricas. O uso desta medicação também tem de ser monitorizada pois ela própria, juntamente com os anti-retrovíricos, pode desencadear quadros de rabdomiólise.

A lipodistrofia é uma entidade caracterizada por alterações na redistribuição do tecido adiposo, que tem sido observada em 5-80% dos doentes que fazem a terapêutica de alta potência (HAART). Regra geral, as alterações no corpo aparecem ao fim de alguns anos de terapêutica e podem ser variáveis: acumulação de massas adiposas como a nuca de búfalo, distensão abdominal, aumento do volume das mamas, diminuição do tecido adiposo nos membros superiores e inferiores, com aparecimento de veias muito evidentes e uma atrofia facial marcada com exuberância dos malares. Embora esta entidade tenha sido descrita somente após o início de HAART, existem alguns casos que não estão directamente relacionados com o uso de inibidores da protease. Para além dos graves problemas estéticos que advêm do seu aparecimento,

existem também alterações a nível dos órgãos internos, como a esteatose hepática, que condicionará o uso de futuras opções terapêuticas, pois quase todos os medicamentos têm metabolização hepática. Outra das complicações desta mesma lipodistrofia será o aparecimento de depressões que conduzam o doente a interromper a terapêutica.

CONCLUSÕES

A avaliação do início da terapêutica anti-retrovírica tem de ser bem ponderada no sentido de não ser intempestiva, mas também não ser tardia.

A monitorização dessa mesma terapêutica tem de ser adequada de modo a que o doente não tenha progressão da sua doença mas, em contrapartida, não surjam efeitos adversos que alterem a sua qualidade de vida ou mesmo precipitem a sua morte.

Endereço para correspondência:

Serviço de Doenças Infecciosas
Hospital de Santa Maria
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa