

Workshop BJID

Recomendações sobre o uso da TARV Reflexões sobre os principais guidelines da atualidade

INTRODUÇÃO

As recomendações que orientam o uso da terapia antirretroviral (TARV) são objeto de publicações por sociedades médicas e governos em todo o mundo. No Brasil, existe um Comitê Assessor do Departamento de DST-AIDS e Hepatites Virais responsável pela elaboração destas diretrizes, o chamado Consenso Brasileiro sobre TARV. As últimas atualizações dos principais guidelines apresentavam em 2010 algumas importantes mudanças com relação às diretrizes brasileiras, refletindo os mais recentes avanços verificados na TARV. Para discutir os pontos de convergência e divergência entre alguns dos principais consensos da atualidade, o BJID organizou um workshop em 1º de dezembro de 2010, em Salvador, contando com a presença de 44 especialistas brasileiros, além das presenças do Dr. Anton Pozniak, membro do painel de experts que redigiu as recomendações da European AIDS Clinical Society (EACS-Consenso Europeu) e representante da EACS no painel do DHHS (Department of Health and Human Services) americano, e do Dr. Omar Sued, um dos responsáveis pelas recomendações da Organização Mundial da Saúde. Para apresentar as recomendações do Consenso Brasileiro foi convidado o Dr. Ronaldo Hallal, da Unidade de Assistência Técnica do Departamento de DST-AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde. Cada apresentador dispôs de 20 minutos para discorrer sobre os temas:

- *Como os painéis são escolhidos*
- *Quando e como iniciar a TARV*
- *Quando e como trocar a TARV*
- *Papel dos novos ARVs*

Após cada apresentação houve discussão com a plateia e o conteúdo das exposições e dos debates foi gravado e transcrito, o que resultou neste resumo.

Esperamos que esta iniciativa tenha contribuído para ampliar a discussão sobre o tema, e que possa ter ajudado a embasar as futuras discussões do Consenso Brasileiro.

*Dr. Carlos Brites
Editor- chefe*

O seminário foi iniciado com a apresentação de seus objetivos pelo Dr. Carlos Brites, que justificou a realização da reunião como uma maneira de democratizar a discussão sobre as diretrizes que orientam a TARV, no Brasil. Ele explicou, ainda, que cada convidado teria

que abordar a maneira como os painéis são escolhidos, como eles utilizam as evidências científicas disponíveis e, finalmente, quais as bases para as recomendações de como e quando iniciar, como e quando mudar, e o papel dos novos ARVs, de acordo com cada consenso. Para discutir as diferentes recomendações e sua interface com a realidade brasileira, foram convidados 50 especialistas na área, 44 dos quais compareceram ao evento, listados ao final desta publicação.

COMO OS PAINÉIS SÃO ESCOLHIDOS

O Dr. Pozniak iniciou sua apresentação esclarecendo que um dos problemas enfrentados na montagem de recomendações diz respeito à escolha do painel de especialistas. Ele afirmou que em países como os EUA há uma tendência de inclusão de não especialistas nestes painéis, pessoas com treinamento em metodologia, que examinam as evidências e as devolvem com recomendações. Dr. Pozniak acredita que isto é prejudicial, na medida em que estas pessoas não têm experiência prática e, portanto, podem ter interpretações enviesadas. Assim, em sua visão, o especialista (preferencialmente médico atuante na área) é a pessoa mais preparada para montar o conjunto de recomendações, que deveria ser a base de cada painel.

Abordou, em seguida, a questão do controle externo, necessário aos painéis de recomendações, e também o problema dos conflitos de interesse. Argumentou que idealmente não deveria haver a participação de membros do painel em atividades que potencialmente levassem a tais conflitos, mas, ponderou que, quando se procuram especialistas, todos são encontrados em posições de relevo, e isso inclui participação em palestras e atividades de pesquisas envolvendo medicamentos específicos. As medidas mais utilizadas para contornar o problema têm sido a declaração transparente desses conflitos e o cuidado de evitar-se a recomendação de drogas específicas para cada situação, sendo mais adequada a recomendação de esquemas antirretrovirais definidos, em vez de drogas específicas. Outra maneira de lidar com esse conflito, é a realização de consultas frequentes aos membros do painel, geralmente por teleconferência, para dirimir dúvidas sobre as recomendações, além de tomada de decisões por meio de votações, garantindo a participação de todos no processo, e publicando os resultados. Além disso, todas as decisões são baseadas em evidências publicadas.

Outra diferença importante entre os consensos europeu (EACS) e americano (DHHS) segundo o Dr. Pozniak, é a maneira como cada recomendação é apresentada, com o DHHS preferindo um texto longo e detalhado, disponível apenas em inglês, enquanto o EACS utiliza informações dispostas de forma esquemática, traduzidas em diversas línguas, refletindo a diversidade da região europeia. Informa ainda que a EACS geralmente convida especialistas em assuntos específicos, como gravidez, hipertensão, diabetes etc., para embasamento dessas questões pontuais. Além disso, enquanto o consenso europeu conta com 10 membros, incluindo secretárias, o do DHHS tem quatro vezes mais pessoas envolvidas.

Assim, os dois painéis apresentam diferentes formatos, e diferentes apresentações, com o europeu priorizando tabelas objetivas e práticas, e o americano com textos longos e descritivos. Atualmente, o DHHS está planejando a apresentação de uma versão com tabelas mais simplificadas, para facilitar o processo.

Ainda com relação aos custos, o especialista aponta que há uma preocupação crescente a esse respeito, embora ainda não se reflita nas recomendações. A tendência, segundo ele, é de que em futuro próximo as opções terapêuticas também levem em conta o preço final de cada esquema como parte integrante das recomendações na visão do painel europeu.

O Dr. Omar Sued falou em seguida, apresentando o consenso da OMS. Explicou que a primeira tentativa foi feita em 1996, com revisão em 2000. Ele declarou que o processo de criação e revisão das diretrizes depende de uma definição político-administrativa, seguida pela definição de seus objetivos, em processo que pode levar de um a três anos. O passo inicial é a definição do comitê que produzirá a recomendação, seguida pela escolha das evidências a serem utilizadas no processo. A metodologia Grade (que faz a classificação das publicações de acordo com sua consistência científica) é eleita como instrumento para seleção das evidências após revisão sistemática das referências por membros do comitê. A escolha do método Grade permite a definição do nível de força de cada evidência, de acordo com o Dr. Omar.

Segundo a OMS, a preparação das recomendações requer três tipos de comitê: o primeiro é composto por pessoas e instituições envolvidas diretamente na confecção das diretrizes. O segundo é o comitê de revisão externa, composto por 50 profissionais de todo o mundo, e desses dois grupos é escolhido finalmente o grupo que escreverá os resultados finais do trabalho, processo que dura aproximadamente um ano. A seleção dos membros passa pela identificação de potenciais conflitos de interesse, declarados e avaliados individualmente pelo grupo coordenador, para seleção final dos membros. A questão de saúde pública também é levada em consideração na preparação das recomendações da OMS, uma vez que as mesmas são dirigidas a países com diversas realidades socioeconômicas e de saúde.

O representante do Consenso Brasileiro, Dr. Ronaldo Hallal, iniciou sua apresentação com um resumo da história do Programa Brasileiro de DST/AIDS. Enfatizou que a confecção das recomendações nacionais para TARV leva em

conta os mais recentes avanços na área, além da disponibilidade de registro das drogas pela ANVISA. Afirmou ainda, que a seleção dos painéis de especialistas para definição das recomendações considera a abordagem dos conflitos de interesse, a expertise de cada profissional e representação regional, além da presença de gestores e membros da sociedade civil. Os critérios específicos para a indicação desses membros não foram declarados. As questões para discussão seriam definidas pelo próprio Ministério da Saúde, ou pelo comitê. Cada comitê é dividido em subcomitês, e estes geralmente recebem assessoria técnica complementar (“ad hoc”) de especialistas em cada área.

A partir da definição das questões clínicas, é realizada a revisão de literatura e a divisão dos subcomitês, que geram fichas de evidências clínico-epidemiológicas, e o texto base. A partir deste ponto, ocorre a revisão preliminar das recomendações pelo Comitê Geral, que faz sugestões e retorna o material ao subcomitê de origem, retornando para avaliação final após as conclusões destas câmaras. As evidências são estratificadas segundo o grau de consistência de acordo com a classificação de Oxford. O Dr. Hallal pontuou que os ensaios clínicos nem sempre refletem as prioridades programáticas, ou as questões da vida real, razão pela qual estas evidências são submetidas ao crivo de especialistas em ferramentas de epidemiologia clínica, para orientar a tomada de decisões pelo Comitê Assessor. Uma vez definidas as recomendações, o texto final é atualizado e os médicos são capacitados pelo Programa, com base nas novas diretrizes.

Em seguida, o Dr. Hallal resumiu as recentes atividades do Programa Brasileiro de DST/AIDS, com ênfase na revisão da versão mais recente das recomendações brasileiras, lançadas em 2009, e listou as atualizações ocorridas desde então, como normas para uso de drogas como raltegravir e etravirina, profilaxia pós-exposição e planejamento da reprodução para pessoas com HIV/AIDS.

QUANDO E COMO COMEÇAR

A segunda sessão foi iniciada, mais uma vez, pelo Dr. Pozniak. Ele pontuou que não há nenhum estudo randomizado que defina claramente o limite da contagem de células CD4 para início da terapia. Frisou que necessitamos de evidências concretas para definição precisa da questão, mas que estas inexistem até o momento. Sobre a recente antecipação da TARV para pacientes com contagem abaixo do limite de 500 CD4, preconizada nas diretrizes do DHHS, colocou a questão da prevenção de danos ao sistema imune e a órgãos-chave, como cérebro, como pontos a favor da antecipação da TARV. Por outro lado, ressaltou que o problema da toxicidade a longo prazo ainda é uma limitação a esta abordagem, uma vez que não dispomos de informações sobre a segurança dos esquemas atuais após 10 anos de uso. A terapia precoce também esbarra no diagnóstico tardio da infecção, quando a contagem CD4 geralmente já está bem mais baixa.

Além disso, ele afirmou que os estudos fornecem dados ainda controversos: o SMART, a coorte NAACORD,

e o CASCADE são difíceis de interpretar, em decorrência da metodologia empregada em cada um, e o NAACCORD teve suas conclusões recentemente questionadas, por causa de um possível erro de avaliação estatística. O Dr. Pozniak frisou que para o clínico é difícil traduzir estas informações em aplicações práticas, pois as análises revelam que o número de pacientes necessários para que o tratamento precoce resulte em redução de uma morte pode ser muito elevado, a depender de cada estudo.

Outro ponto importante citado foi o possível impacto do tratamento mais precoce sobre a chance de transmissão do vírus para os parceiros sexuais dos pacientes infectados, que seria reduzida com a terapia, e o subsequente declínio na carga viral. Entretanto, destacou o Dr. Pozniak, isso pressupõe aderência adequada ao tratamento, e ausência de outros fatores, como outras doenças sexualmente transmissíveis, por exemplo. Apesar dos avanços obtidos na provisão de drogas ARV mais seguras e toleráveis, existe a questão da toxicidade a longo prazo, pois as drogas de introdução recente podem apresentar efeitos ainda desconhecidos no decorrer dos anos de sua utilização, a exemplo do que se observou com os IPs.

A questão de abordagem baseada na queda de CD4 também é motivo de controvérsia em decorrência da arbitrariedade dos números, já que não existem evidências consistentes sobre qual o nível de queda de CD4 em determinado período de tempo, ou o limite de carga viral para recomendação para iniciar TARV. O mesmo pode-se dizer quanto à recomendação de tratamento para coinfectados com HCV, se o CD4 estiver muito alto, pode ser que ele não precise tratar o HIV. Quanto aos casais discordantes, em mulheres grávidas parece claro o benefício de tratamento, pois ele pode ser interrompido posteriormente sem prejuízo para a paciente. Acredito que a definição do momento ideal para terapia virá com o estudo START.

A definição de que esquema escolher para começar passa pela análise dos dados existentes. Se escolhermos ITRNN temos EFV e NVP, e embora a ideia geral seja de que EFV é melhor, os dados não mostram muitas diferenças entre eles. No caso do ABC, afirma-se que ele não é bom para pacientes com carga viral muito alta, mas o estudo que embasa essa noção não foi desenhado com esta finalidade. Por outro lado, temos o comparativo dos IPs e um estudo recente mostra que LPV/r foi menos tolerado que ATV/r em pacientes com CD4 mais baixos, o que o torna escolha preferencial. Ao observarmos os testes comparativos com MRV e EFV, eles foram comparáveis quando se utilizou o novo teste de tropismo, mas a Europa ainda não aprovou o uso de MRV em primeira linha pelo fato de ser 10 vezes mais caro que o EFV.

Os estudos por vezes não são tão claros e as diferenças são pequenas. O 5202 mostra, por exemplo, que o ATV/r, considerado muito bom para lipídeos, também aumenta triglicérides. A questão do risco cardiovascular para o ABC, com dados conflitantes, e o tremendo efeito confundidor do uso de drogas como cocaína. O DHHS é enfático quanto à sugestão dos esquemas ARV, mas na Europa, dada a diversidade de regiões, existe a necessidade de manter todas as

opções possíveis, pois sem isso algumas delas ficariam sem opções em decorrência de limitações de custo, por exemplo.

Assim, é muito difícil definir todas essas questões. Por exemplo, se seguirmos ao pé da letra a questão da dose única diária, isso se torna difícil em locais onde o custo desta abordagem é proibitivo. O mesmo quanto ao número de pílulas ao dia, pois se escolhermos dose única, com três comprimidos, e este esquema custar 10 vezes mais que um com doses múltiplas e 6-8 comprimidos, também fica difícil. Além disso, algumas áreas utilizam genéricos por causa do custo, o que também restringe as opções.

Segundo o Dr. Sued, o desafio da OMS ao preparar suas diretrizes foi definir a questão do acesso às drogas ARV de acordo com as realidades de cada local. Citou o caso da Argentina, onde os pacientes algumas vezes querem obter na justiça acesso ao que consideram o tratamento mais eficaz e atual. Por outro lado, existem as questões de toxicidade que devem ser consideradas, afirmou. Então, o principal problema foi conciliar as questões de saúde pública com as necessidades individuais dos pacientes no tocante às recomendações sobre o esquema inicial.

Quanto à questão de quando começar a terapia, o Dr. Sued declarou que iniciar TARV com $CD4 < 350$ é uma recomendação forte, mas com qualidade de evidência moderada. Afirmou que um estudo desenvolvido no Haiti mostrou risco elevado de morte e tuberculose para pacientes com retardo na TARV além deste limite, o que levou à recomendação de uso do ponto de corte de 350 células CD4+. A escolha das drogas para início de TARV levou em consideração as evidências de eficácia e a toxicidade de cada uma, mostrando, por exemplo, que D4T é tão eficiente quanto o AZT, mas muito mais tóxico, resultando na redução de sua indicação. Por outro lado, o AZT é mais tóxico que o ABC ou TDF, mas é mantido como opção preferencial pelo custo elevado do TDF e ABC onde genéricos não são disponíveis para estes compostos. Os IPs têm custo até 20 vezes maior que os ITRNNs, razão pela qual eles não estão incluídos como recomendação inicial.

Assim, as recomendações da OMS tentam conciliar as evidências disponíveis com as realidades de cada local com base na qualidade das evidências e questões como disponibilidade de recursos para aquisição dos medicamentos.

A apresentação do Dr. Ronaldo Hallal iniciou-se com a declaração de que as recomendações sobre como começar a TARV datam de 2008, enquanto a revisão efetuada pelo MS após esta data modifica apenas as recomendações sobre quando iniciar, ao incluir algumas situações em que o início com contagens mais elevadas de células CD4+ é permitido. Comentou também a fala dos palestrantes anteriores, afirmando que a coorte NACCORD apesar do grande número de pacientes acompanhados, peca pelo fato de ser um estudo observacional, limitando seu valor como evidência.

A questão de como iniciar a terapia, segundo sua apresentação, foi respondida com fundamentação nas evidências disponíveis, que apontam para vantagens de esquemas baseados em dois análogos nucleosídeos com um inibidor da transcriptase reversa viral não análogo. Afirmou ainda que ferramen-

tas de análise clínica e epidemiológica dos estudos disponíveis embasaram essas definições. A escolha da dupla preferencial de análogos (AZT+3TC) apoiou-se no maior tempo de experiência clínica, produção nacional, menor custo e eficácia por tempo prolongado. O Dr. Ronaldo Hallal ressaltou que há espaço para uso de alternativas como TDF e DDI, embora sejam consideradas como opções secundárias pelas diretrizes. Justificou as escolhas, afirmando que estrategicamente o custo tem de entrar como um fator de decisão sobre os esquemas preferenciais, embora não o único, nem o mais importante. No tocante aos IPs, relatou que a recomendação é de utilização destas drogas com reforço de rlv, e que novamente os mesmos critérios foram utilizados para definição do IP preferencial (lopinavir) e do alternativo (atazanavir).

Para exemplificar o impacto dos custos sobre o programa nacional, ele afirmou que 22% dos custos correspondem à maioria dos pacientes, que estão em uso de esquemas de primeira linha, enquanto os 3% que utilizam esquemas de 3a linha consomem proporção equivalente de recursos. A estratégia de utilizar os custos como fator decisório, enfatizou, permitiu uma estabilidade dos gastos nos últimos anos, com leve tendência para aumento dos custos. Finalizou com a informação sobre o crescimento mundial da tendência à inclusão gradual de maior número de pacientes na TARV, o que implicará na expansão dos gastos com o programa para atender a essa demanda, reforçando a necessidade de maior análise do fator custo na tomada de decisões sobre a escolha das drogas para início da terapia.

QUANDO E COMO TROCAR

O Dr. Pozniak abriu a apresentação deste tópico pontuando que existem duas situações em que a troca de drogas ARV se justifica: no primeiro caso, o paciente está em situação de estabilidade, troca a medicação por razões como comodidade posológica ou toxicidade, enquanto na situação seguinte a troca ocorre em razão da falha terapêutica. Assim, a troca pode ser uma maneira de facilitar a adesão do paciente, minimizando o esquema posológico ou o número de tomadas diárias. Lembrou, ainda, que a questão da simplificação pode ser mais complexa, mostrando o estudo SWITCHMRK, no qual a troca do LPV/r por RAL não foi bem-sucedida, em decorrência da presença de mutações de resistência pré-existentes. Entretanto, ele ressaltou, a troca com o intuito de simplificar terapia pode gerar problemas, seja de interação entre drogas com o novo composto, seja utilizar tenofovir, por exemplo, para portadores do vírus da hepatite B, ou mesmo para pacientes que desenvolvem novas reações adversas com a troca. Ressaltou que a falha virológica pura ocorrerá em menos de 10% dos pacientes, enquanto para os demais a resistência surge como consequência da má adesão, ou toxicidade.

De qualquer forma, em situação de falha deve-se sempre utilizar testes de resistência, pois os mesmos são essenciais para a escolha adequada do novo esquema antirretroviral. O Dr. Pozniak afirmou que muitas vezes o teste nos revela surpresas, como padrões mutacionais complexos ou ausên-

cia de mutações de resistência, o que dificulta sobremaneira a troca empírica com segurança, mesmo para os esquemas iniciais. Destacou que na Grã Bretanha é frequente o uso de fenotipagem como ferramenta para avaliação de casos mais complexos, embora não se saiba se os testes de fenotipagem são superiores aos de genotipagem como auxílio na definição do esquema subsequente.

A questão do número de drogas ativas no esquema de resgate foi abordada, com o palestrante reforçando a ideia das recomendações sobre a utilização de esquemas com, preferencialmente, três drogas ativas. Reconheceu que isto é mais fácil de ser alcançado no resgate da primeira ou segunda falha, mas que para pacientes multifalhados, isso dependerá da disponibilidade de drogas com atividade plena, o que nem sempre se consegue, e conseqüentemente utiliza-se esquemas com menos drogas plenamente ativas por falta de opções. O palestrante recomendou, ainda, a consulta a especialistas experientes, o que em seu país é feito de maneira virtual, com especialistas reunindo-se semanalmente para discutir casos complexos via Skype ou telefone.

A troca pode ocorrer para simplificação do esquema, inclusive com situações que podem recomendar monoterapia, com IP/r, por exemplo. Lembrou que nessas situações é importante ter um paciente sem histórico de falhas prévias a estas drogas e com supressão viral estável há pelo menos seis meses, preferencialmente por mais de um ano. Além disso, esta é uma recomendação de exceção e deve ser utilizada em casos especiais, conforme recomendado pelo DHHS e EACS.

O Dr. Sued iniciou sua fala declarando que as recomendações da OMS são mais simples pelo fato de todos os tratamentos de primeira linha serem baseados em ITR, e em caso de falha, o esquema subsequente é a troca da dupla de nucleosídeos pelas alternativas ainda não utilizadas (se usou AZT, realizar troca para TDF e vice-versa), com a 3a droga sendo um IP/r (atazanavir ou lopinavir). Lembrou que 50% dos pacientes em tratamento em todo o mundo não têm acesso a exames de carga viral e CD4, notadamente na África, ou mesmo a qualquer monitoramento clínico. Assim, afirma que as recomendações atuais direcionam-se a estimular a introdução destes testes na rotina de tratamento dos pacientes em locais com poucos recursos. Na África, por exemplo, a troca é baseada eminentemente em parâmetros clínicos. Ele também citou estudos que afirmam que o uso de CD4 não prediz adequadamente a falha virológica, razão pela qual não mais se recomenda a utilização deste parâmetro como fator de mudança da terapia. Lembrou, ainda, que na maioria dos países africanos que utilizam (ainda incipientemente) testes de carga viral, o limite para considerar falha virológica é de 5.000 cópias/mL de plasma, divergindo significativamente dos critérios utilizados em países com maiores recursos.

Na segunda linha, a recomendação é para utilização dos IP/r, como já afirmado. Nesse caso, o Dr. Sued citou ainda uma revisão sistemática realizada, que considerava a utilização do 3TC, mesmo quando esta droga havia sido utilizada no esquema inicial. Lembrou que, enquanto na América

Latina 14% dos pacientes estão em tratamento de segunda linha, na África a proporção atinge apenas 2% dos pacientes. Mencionou o custo entre os dois IPs recomendados, com vantagens para o LPV, em países onde a compra não é centralizada, com diferença de custos que pode chegar a 20 vezes.

O Dr. Pozniak fez um comentário, declarando que o custo de se utilizar AZT pode ser muito alto em termos de toxicidade, razão pela qual seu país recomenda utilizar TDF ou ABC. Ressaltou que se deve monitorar todas as drogas a longo prazo, por conta da possibilidade de efeitos adversos ainda não demonstrados. Mas, concluiu, a questão na maior parte das vezes é o que você pode pagar. Isso quase sempre determina as escolhas feitas em cada local. Do ponto de vista estritamente técnico, pontuou o palestrante, os estudos trazem evidências consistentes sobre a menor toxicidade do TDF sobre o AZT, o que foi determinante para as recomendações do EACS.

O Dr. Hallal iniciou sua apresentação tratando das dificuldades na adesão, e como isso poderia ter impacto sobre a falha. Definiu os diversos tipos de falha, de acordo com as recomendações brasileiras, em perspectivas clínica, virológica e imunológica, assim como a importância de atentar-se para a ocorrência da síndrome de reconstituição imune, que pode ser confundida com falha. Além disso, destacou o caráter multifatorial ao abordar as razões para falha terapêutica. Afirmou que a falha inicial permite prever com razoável certeza o esquema subsequente, a depender do esquema utilizado inicialmente, pela previsibilidade do padrão de resistência. Expôs que a escolha do esquema deve considerar a barreira genética das drogas, e disse que se surpreende com o número de prescrições com ATV sem reforço nos esquemas de resgate inicial, o que provavelmente reflete receio de efeitos metabólicos adversos, que na sua opinião, ainda não estão devidamente avaliados.

Enfatizou a necessidade de detecção precoce da falha para evitar-se o acúmulo de mutações, limitando as alternativas terapêuticas, assim como a utilização em maior escala do teste de genotipagem, para seleção do esquema de resgate. O contexto brasileiro, com a diversidade geográfica e extensão territorial, dificulta o manejo homogêneo e adequado destes problemas, e recomenda a consultoria a especialistas com maior experiência nos casos mais complexos, recomendou. Ressaltou que um debate que ocorre atualmente no Brasil diz respeito à utilização de esquemas com duas ou três drogas ativas, afirmando que esta questão, em sua opinião, ainda não está resolvida, principalmente depois do advento de drogas mais potentes, com maior barreira genética. Outro ponto destacado pelo Dr. Hallal, foi a existência da RENAGENO e dos MRG, que auxiliam sobremaneira na interpretação dos testes de resistência e na escolha dos esquemas de resgate. Reafirmou a prioridade do Programa Brasileiro na reciclagem e treinamento deste grupo, além de esforços no sentido de ampliar o uso de testes de resistência, assim como reduzir o tempo de espera por estes exames.

O PAPEL DAS NOVAS DROGAS

A apresentação do Dr. Pozniak foi centrada na necessidade de detecção precoce da falha virológica e na escolha dos novos ARVs a depender da necessidade definida pelo teste. Frisou que o custo da genotipagem é amplamente compensado com a correta identificação das drogas ativas contra o vírus presente no plasma do paciente em situação de falha, e que a correta utilização do teste permite economia de recursos com realização de várias cargas virais e contagens de células CD4+, custos que poderiam ser utilizados, com vantagem na obtenção de informações sobre o padrão de resistência que embasariam o uso de drogas e classes de drogas ARV de introdução mais recente.

O Dr. Sued, por sua vez, afirma que a tendência das novas drogas é serem apresentadas como alternativas terapêuticas para introdução mais precoce, em decorrência da pressão de marketing da indústria farmacêutica que incentivar esse uso precoce, assim como o de drogas coformuladas, mas que é preciso avaliar com clareza essas indicações, uma vez que não estariam embasadas em evidências consistentes. Discorreu sobre as diversas alternativas para pacientes em falhas iniciais, que prescindiriam da utilização dessas classes de drogas, mas reconheceu que as mesmas podem ser priorizadas em questões associadas à intolerância a outros compostos. Citou o exemplo de pacientes em quimioterapia que, por vezes, não podem tolerar outros ARVs e devem receber drogas como o RAL, por exemplo. Mencionou os problemas de interação de drogas, como no caso da etravirina, que poderia ser de difícil utilização em algumas circunstâncias. Além disso, o palestrante exemplificou situações como gravidez, profilaxia pré- e pós-exposição como cenários nos quais a utilização desses novos agentes ainda não foi devidamente testada, mas que poderiam eventualmente ser prescritos nesse tipo de cenário.

Finalmente o Dr. Hallal abordou o mesmo tema, mas com foco sobre as recentes mudanças nas diretrizes brasileiras para a utilização de ARV em situações específicas, como PREP e PEP, assim como questões relacionadas com maternidade/paternidade para o grupo de pacientes vivendo com HIV-AIDS. Ele detalhou o processo de escolha de cada recomendação no consenso, assim como da incorporação de novas drogas ao programa nacional. Frisou a importância do MRG no processo ao analisar a genotipagem e recomendar drogas de terceira linha que, por sua vez, precisam ser referendadas pela análise técnica, descentralizada em alguns estados, mas ainda centralizada em Brasília, para outros. Mencionou que existem 4.500 pacientes utilizando DRV/r, 4.000 utilizando raltegravir, e 1.300 utilizando enfuvirtida. A etravirina foi reservada para situações especiais, devido, em parte, ao seu potencial de interações com outras drogas. O palestrante afirmou que a maior parte dos pacientes que utilizam estas drogas está com supressão viral, e que a resistência nacional à etravirina foi estimada em 7% em 2008. Concluiu relatando o esforço do governo brasileiro em incorporar novos medicamentos ao arsenal disponível, mas que isso é feito com racionalidade, cuidadosamente, visando o benefício do paciente.

Após cada apresentação, a palavra foi franqueada à audiência e várias questões foram debatidas pelos presentes, com as mais relevantes, ou que suscitaram maior debate, sendo listadas abaixo.

Como evitar que os painéis que organizam guidelines sejam compostos por “clubes de amigos”?

Respostas

Dr. Pozniak – O DHHS tem um número grande de participantes, e limita sua escolha aos profissionais escolhidos entre os mais destacados na área. Entretanto, limita os participantes aos que não têm conflitos de interesse, ou que os declarem de modo explícito, uma vez que grande parte dos participantes, por ser composta por especialistas, tem ligações com a indústria farmacêutica, que precisam ser claramente declaradas. No Reino Unido, por outro lado, o número de profissionais é restrito, de modo que temos apenas de cobrar que sejam claros quanto à existência de conflitos, pois não temos tantos especialistas em determinadas áreas que nos permitam excluir alguns com estes critérios. A ideia é que todos tenham clareza sobre seu papel e sejam transparentes na declaração de potenciais conflitos.

Dr. Sued – Na OMS não há problemas, pois todas as decisões são administrativas, e os técnicos são escolhidos desta maneira. Quando necessário, solicitamos apoio de outros especialistas, de fora da instituição.

Dr. Hallal – No MS os painéis são escolhidos pelos membros do programa, com base na expertise dos profissionais da área, e pedimos que todos declarem os conflitos de interesse. Não são aceitas pessoas com vínculo formal com a indústria farmacêutica.

No momento atual, com o que já sabemos, ainda se sustenta a opção brasileira pelo AZT+3TC?

Respostas

Dr. Hallal – A experiência brasileira é muito maior com AZT que com TDF, mas há espaço para AZT+3TC e para 3TC+TDF. As razões que guiaram a escolha pelo AZT+3TC em 2008 foram a existência de produção nacional e coformulação. Mas essa discussão deverá ser retomada na reavaliação do consenso. É preciso ter cautela nas recomendações, e não achar que as de outras diretrizes estão mais adequadas que as nossas.

Nos consensos europeu e americano temos a orientação de genotipagem antes de iniciar a TARV, mas não no Brasil. Vocês acham que nossa taxa de resistência primária não justifica isso? Em Santos, várias publicações mostram taxas de até 30% e metade dos pacientes não responde à terapia inicial.

Respostas

Dr. Hallal — Este assunto é importante e já está na pauta de discussão, a exemplo do que ocorreu com crianças, com

as quais já temos genotipagem prévia à introdução da TARV. Não esquecemos isso, mas o problema é que no país, boa parte das trocas de medicação não são guiadas pela genotipagem e queremos mudar isso.

Por que os indicadores no Brasil sempre utilizam o número de 600.000 infectados desde o início da epidemia isso não mudou? E ao falar sobre adesão, lembramos que coformulados têm papel importante ao reduzir número de pílulas. No Brasil, temos apenas AZT+3TC e Kaletra. Os laboratórios oficiais não conseguiram fazer mais nada, queria saber o por quê disso. Além disso, tem a qualidade dos medicamentos utilizados, quais são similares e quais genéricos?

Respostas

Dr. Hallal — O problema diz respeito a questões de produção, interesse nacional; é como um tabuleiro de xadrez. Há também a questão de patentes. De modo geral, os medicamentos são pré-qualificados pela OMS, e são portanto, similares. Isso é complexo, pois se temos necessidade de validação dos produtos, temos também o impacto das drogas no controle da doença, o que é muito importante.

Por que temos limite de 2.000 cópias para genotipagem se a falha virológica tem, por vezes, carga viral de 400 cópias e temos de esperar o paciente elevar a CV, com risco de aumento na resistência, pelo acúmulo de mutações?

Respostas

Dr. Hallal — A escolha do teste de 2.000 cópias foi feita pelo custo-benefício, mas estamos conversando com os laboratórios na tentativa de amplificação com menores valores, mas a mudança precisará de uma reestruturação do processo e discussão com o grupo da RENAGENO;

Como conciliar a contradição entre a afirmação do Dr. Hallal de que os estudos clínicos são induzidos e conduzidos pela indústria, e estas serem as evidências mais consistentes, devido ao rigor com que os estudos são feitos?

Respostas

Dr. Hallal — Não sei se disse exatamente isso, mas lembro que os ensaios clínicos são feitos também para registro dos medicamentos, não apenas para finalidade científica, e nós temos que interpretar isso com cautela.

Réplica — Os profissionais sabem analisar e reconhecer um estudo bem conduzido, e utilizam como evidência, não se pode dizer que pelo fato de terem sido feitos pela indústria são distorcidos.

Tréplica — A dificuldade é incorporar as recomendações desses estudos em políticas de saúde pública.

O **Dr. Pozniak** pede a palavra e diz que é absurdo tentar rotular os estudos científicos como sendo concebidos com

este propósito comercial apenas e que estas são as evidências científicas mais sólidas que temos, servindo de base para pesquisadores e profissionais de todo o mundo se orientarem na decisão sobre o que é melhor para o paciente.

Um comentário foi feito sobre o formato do debate, visto que se utilizou muito tempo para as apresentações e menos tempo para as discussões. Além disso, foi defendida a posição do consenso brasileiro quanto ao uso de ITRN como profilaxia pós-exposição, em decorrência de sua maior concentração em mucosa vaginal, por exemplo. O comentário foi seguido da discordância em relação à inclusão de IP no esquema de PEP, conforme preconizado pelo consenso, segundo o autor, biologicamente isso não é o mais acertado. A afirmação foi contestada, mas a discussão prosseguiu sem conclusões definitivas. O Dr. Hallal afirmou que a flexibilidade do consenso nesta situação exemplifica a sua ausência de rigidez nas recomendações, refutando a pecha de “radicais” que o consenso por vezes recebe.

Outra intervenção também foi feita, no sentido de defender as posições do consenso brasileiro, considerando-se que todos os aspectos em debate são discutidos e aprovados pela maioria dos membros, mas permitindo que cada médico, individualmente, possa utilizar esquemas diferentes do preconizado para pacientes específicos. Foi também enfatizada a necessidade de cada um contribuir para o processo, cobrando melhorias na estrutura, por exemplo, de testes de genotipagem ou de liberação de drogas recentes.

O Dr. Hallal afirmou que não estava ali para defender o indefensável, e que apoiava a discordância de opiniões, desde que o respeito prevalecesse. Também declarou acreditar que a política atual está produzindo bons resultados, em razão de sua boa execução.

O consenso não prevê o uso de etravirina por questões de toxicidade a outras drogas, mas essa é uma necessidade frequente.

Resposta

O Dr. Hallal afirmou que, por várias vezes, este tipo de liberação do uso foi autorizado, e que portanto, em casos específicos poderia ser feito sem problemas. Entretanto, ressaltou que o comitê ainda não chegou a uma definição clara sobre o assunto.

Outro membro do consenso presente à reunião afirmou que estamos em posição intermediária, entre os países pobres, e os ricos, e que nosso consenso reflete isso, pois apesar de promover acesso universal ao tratamento, precisa manter a provisão adequada de insumos, e que a taxa de sucesso em países da África é comparável à dos países ricos, com a diferença apenas na possibilidade de individualizar terapia em função dos efeitos adversos das drogas nos países mais ricos. Afirmou a necessidade de iniciativas como o workshop, para debate de todas as alternativas.

Finalmente, outro ouvinte enfatizou a necessidade do debate, assim como de uma condensação do conteúdo do consenso, muito extenso no modo atual. E a última questão foi a respeito da perspectiva de incorporação do maraviro-que à rede pública. O Dr. Hallal afirmou que esta não era prioridade no momento, uma vez que os medicamentos disponíveis já atingiam a demanda por novas drogas, e que o país não tinha necessidade de incorporar todas as drogas que surgem à rede pública. Disse não ver nenhum clamor popular sobre este agente e que, de modo claro, não via perspectivas de inclusão do assunto na pauta de discussão da revisão do consenso em 2011.

LISTA DE PARTICIPANTES

Adauto Castelo Filho	SP	Luis Fernando Macedo Brigido	SP
Adriano Oliveira	BA	Marcia Cristina Rachid de Lacerda	RJ
André Vilela Lomar	SP	Marcos Caseiro	SP
Antonio Fernando B. Miranda	SC	Maria Raquel dos Anjos Silva Guimarães	AL
Breno Riegel	RS	Max Igor Banks Ferreira Lopes	SP
Celso Ferreira Ramos Filho	RJ	Monica Jacques Moraes	RJ
Ciane Cristina de Oliveira Mackert	PR	Ricardo Sobhie Diaz	RS
Clovis Arns da Cunha	PR	Rita Manzano Sarti	SP
Democrito de Barros Miranda Filho	PE	Roberto da Justa Pires Neto	SP
Érico Antonio Gomes de Arruda	CE	Ronaldo Campos Hallal	DF
Guido Carlos Levi	SP	Rosana Del Bianco	SP
Gustavo Magalhães	RJ	Sandra Wagner	RJ
Isabella Pereira da Nobrega	BA	Simone de Barros Tenore	SP
João Silva de Mendonça	SP	Simone Queiroz	SP
Jorge Senise	SP	Tâmara Newman Lobato Souza	SP
José David Urbaz Brito	DF	Tania Regina Constant Vergara	RJ
José Luiz de Andrade Neto	PR	Tânia Reuter	ES
José Valdez Madruga	SP	Theodoro Armando Suffert	RS
Juliana de Carvalho Penco	SP	Valeria Cavalcanto Rolla	RJ
Juvêncio José Duailibe Furtado	SP	Zarifa Khoury	SP
Kleber Giovanni Luz	RN		
Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto	ES		
Lucy Vasconcelos	SP		
Luiz Antonio Alves Lima	RJ		