

Terapia antirretroviral: destaques da EACS 2015

Mônica Jacques de Moraes

Com a disponibilidade recente de diferentes esquemas antirretrovirais potentes e equivalentes quanto à capacidade de promover supressão viral, estudos sobre a eficácia de novos medicamentos antirretrovirais perderam o protagonismo na XV European AIDS Clinical Society (EACS 2015) – à semelhança do que já havia ocorrido naquele ano na Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), em Seattle, e na International AIDS Society (IAS), em Vancouver. Em contrapartida, estudos sobre novas estratégias de tratamento, toxicidade antirretroviral e medicamentos menos tóxicos, impacto da terapia nas comorbidades e estratégias de controle da epidemia dominaram as discussões nas diversas sessões sobre terapia antirretroviral (TARV).

Toxicidade antirretroviral e comorbidades não AIDS

Na primeira sessão plenária, Jens Lundgren, da Universidade de Copenhagen, discutiu o impacto da terapia antirretroviral e as implicações dos achados dos estudos D:A:D e START. Lundgren, pesquisador em ambos os estudos, reviu particularmente as evidências relativas à toxicidade e às comorbidades não AIDS em ambos os estudos. O pesquisador lembrou que, em meados de 2015, o estudo START pôs fim à

controvérsia em torno da terapia precoce ao demonstrar que a TARV reduz o risco de infecções e neoplasias oportunistas, mesmo em pessoas com contagens de CD4 elevadas. Em consequência, em um consenso inédito, todas as diretrizes internacionais atuais recomendam o início do tratamento para todas as pessoas diagnosticadas com infecção pelo HIV, independentemente da contagem de CD4. Apesar da unanimidade em torno dos benefícios da TARV, Lundgren enfatizou que a questão da toxicidade dos medicamentos e sua relação com as comorbidades não AIDS permanecem ainda incompreendidas. Ele lembrou que, em 2002 e 2003, as primeiras análises da coorte D:A:D revelaram a associação entre o uso de inibidores de protease (IP) e dislipidemia, assim como a correlação entre o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e o tempo de exposição à TARV. Análises posteriores da mesma coorte apontaram ainda para a associação entre a exposição ao abacavir e o risco de IAM. Por outro lado, análises mais recentes mostram uma consistente redução das mortes por causas cardiovasculares entre 2009 e 2014. Lundgren atribui tal redução ao uso menos frequente de inibidores de protease (concomitante ao uso de IP mais modernos), ao fato de o abacavir ter passado a ser evitado para pessoas com maior risco cardiovascular e à disponibilidade

A supressão viral contínua, mais comum na era da TARV moderna, poderia reduzir a inflamação que contribui para o aumento de risco cardiovascular.

recente de drogas potentes e menos tóxicas, como os inibidores de integrase, além de reconhecer o progresso no manejo dos fatores de risco tradicionais, como tabagismo e dislipidemia.

Adicionalmente, a supressão viral contínua, mais comum na era da TARV moderna, poderia reduzir a inflamação que contribui para o aumento de risco cardiovascular – explicação que emergiu em 2005 com os resultados do estudo SMART sobre terapia intermitente *versus* contínua. Curiosamente, subanálises do recente estudo START mostraram que, apesar da redução absoluta na ocorrência de eventos não AIDS como um todo, não houve distinção quanto aos eventos cardiovasculares. Notadamente, tais eventos, assim como os casos de neoplasias, ocorreram majoritariamente nos países ricos participantes. O risco cardiovascular da população do START era baixo, o que limitou a capacidade do estudo de evidenciar diferenças de risco tanto atribuíveis à replicação viral quanto a efeitos adversos aos medicamentos. Os dados do START referentes ao risco cardiovascular estão sendo intensamente explorados, e há grande expectativa de que possam trazer à luz relações complexas entre vírus, tratamento antirretroviral e risco cardiovascular.

Na análise de 2014 do estudo D:A:D foi observada, também, uma associação entre o uso de antirretrovirais mais antigos, como didanosina e estavudina, e doença hepática terminal, incluindo carcinoma hepatocelular. Levando-se em conta que essas drogas deixaram de ser usadas há mais de dez anos, é particularmente impactante que tal associação se mantenha. Curiosamente, na mesma análise, a exposição ao tenofovir (TDF) também foi associada à doença hepática terminal, dado dificilmente explicável, e que, na interpretação de Lundgren, aponta, acima de tudo, para o fato de que muito permanece por ser compreendido em relação à toxicidade antirretroviral.

A relevância do histórico de risco da população fica particularmente evidente quando se estuda a toxicidade renal de antirretrovirais. Na análise mais recente do D:A:D, o risco de toxicidade renal por tenofovir (TDF), atazanavir (ATV) e lopinavir/ritonavir (LPV/r) foi intensamente elevado na presença de idade avançada, doença renal crônica ou fatores de risco tradicionais para doença renal crônica. Nesses contextos de alto risco, apenas 20 pacientes precisaram ser tratados por cinco anos com ATV/r ou LPV/r para que se observasse um caso de toxicidade renal, enquanto no grupo de baixo risco esse número subiu para 1.395. Além disso, os resultados evidenciaram uma correlação entre a taxa de incidência de doença renal crônica e o tempo de exposição ao tenofovir e ao atazanavir, numa relação do tipo dose-resposta clara.

Por último, Lundgren explorou a relação entre TARV e neoplasias na coorte D:A:D – (causa de 10% dos óbitos em 2000 e primeira causa em 2014), quando cerca de 30% do total de óbitos foi atribuído a neoplasias. A interpretação da evolução da incidência das neoplasias na população infectada pelo HIV é complexa, pois além da interferência da TARV nas últimas décadas, há o impacto do envelhecimento da população. As neoplasias associadas à infecção, como sarcoma de Kaposi, linfoma, hepatocarcinoma, adenocarcinoma gástrico e carcinomas associados ao HPV, perdem em relevância relativa com a idade, à medida que as outras neoplasias passam a incidir mais.

No START, o benefício do tratamento precoce foi em grande parte devido à redução de quase 70% na incidência de neoplasias observada no grupo de tratamento imediato a partir do primeiro ano do estudo. É importante notar que essas pessoas apresentavam, durante todo o estudo, contagens elevadas de CD4 (entre 600 e 700 células/mm³), e que tanto cânceres associados como não associados a agentes

infeciosos foram menos frequentes no grupo de tratamento imediato. Tais achados novamente apontam para o fato de que muito da imunodeficiência causada pelo HIV ainda não é compreendida.

O efeito do tempo de TARV sobre a incidência de neoplasias foi muito bem explorado no D:A:D. Enquanto a incidência de neoplasias definidoras de AIDS declinou claramente com os anos de exposição à TARV, a incidência das neoplasias não associadas à AIDS se manteve estável nos primeiros quatro anos de TARV, para depois aumentar para além do esperado pelo envelhecimento da coorte durante o tempo do estudo. Além disso, a exposição a inibidores de protease foi associada a um risco 10% mais elevado por ano de exposição. Lundgren lembrou que os IP são potentes inibidores das enzimas do citocromo p450, e que os efeitos da inibição contínua desse sistema por anos são desconhecidos.

Ao final, o pesquisador enfatizou novamente a necessidade de pesquisa contínua sobre a fisiopatologia da infecção pelo HIV e das comorbidades não AIDS associadas, sobretudo nas fases precoces da infecção. Lembrou que, apesar e a toxicidade da TARV ser hoje menos frequente, a população HIV positiva está se tornando cada vez mais susceptível à medida que envelhece. A pesquisa sobre segurança da TARV permanece, portanto, essencial.

Novos medicamentos

Tenofovir alafenamide

Os resultados de 96 semanas do estudo 104/111, que comparou o tenofovir alafenamide (TAF) coformulado com elvitegravir (EVG), cobicistat (COBI) e emtricitabina (FTC) (TAF/EVG/COBI/FTC) com a coformulação convencional contendo tenofovir disoproxil fumarato (TDF/EVG/COBI/FTC, Stribild®) em 1.733 pacientes confirmaram a não inferioridade de (TAF/

EVG/COBI/FTC) (sucesso virológico de TAF versus TDF de 87 e 85%, respectivamente) e a baixa frequência de resistência na falha (1,2% para TAF e 0,9% para TDF). Nos raros casos de falha com resistência (10/866 no grupo de TAF e 8/867 no grupo de TDF), foram detectadas as mutações 184V/I (15/18), 65R/N (5/18) e mutações primárias de inibidores de integrase que não afetam a susceptibilidade ao dolutegravir (15/18).

Adicionalmente, os dados de segurança de 96 semanas do estudo corroboram a superioridade de TAF sobre TDF, tanto com relação à saúde renal quanto à óssea. Todos os marcadores de função renal (concentração urinária de proteínas totais, albumina, proteína ligante de retinol e β 2-microglobulina em relação à concentração urinária de creatinina) se elevaram no grupo TDF, mas não no grupo TAF. Dois participantes do grupo TDF apresentaram tubulopatia proximal. Vale notar que não há casos documentados de tubulopatia associados ao uso de TAF. Quanto à saúde óssea, a redução da densidade mineral óssea durante o tratamento foi significativamente inferior para o grupo TAF em quadril e coluna, inclusive para jovens de 18 a 25 anos. Os participantes do grupo TDF perderam 1,5 a 2,5% a mais de massa óssea que aqueles do grupo TAF.

Inibidor de maturação de segunda geração BMS-955176

O inibidor de maturação do HIV BMS-955176 dificulta o último passo da clivagem proteica promovido pela protease do HIV, que se dá entre a proteína p24 e o peptídeo espaçador SP1. Na ausência desse processo final do ciclo replicativo, já no espaço extracelular, os vírions são imaturos e não infectantes. O BMS-955176 se liga de forma reversível à proteína gag do HIV-1 com maior afinidade que o inibidor de maturação de primeira geração bevirimat. *In vitro*, tem atividade ampla contra os subtipos B, C e AE, mesmo na

presença de polimorfismos da gag que reduzem a susceptibilidade ao bevirimat, e é ativo contra isolados de HIV resistentes a inibidores da protease, da transcriptase reversa análogos ou não análogos de nucleosídeos e da integrase.

O estudo da Bristol Myers Squibb de prova de conceito de fase 2 tratou indivíduos infectados pelo HIV divididos em três grupos: A) subtipo B, 10 dias de monoterapia em seis diferentes doses (5 a 120 mg); B) subtipo B, 28 dias de terapia combinada da droga do estudo (40 ou 80 mg) com atazanavir/ritonavir ou de 80 mg da droga do estudo com atazanavir (sem ritonavir), além do grupo comparativo padrão, tratado com tenofovir, entricitabina e atazanavir/ritonavir; e C) subtipo C, 10 dias de monoterapia em duas diferentes doses (40 ou 120 mg).

Em resumo, o BMS-955176 mostrou potente atividade em monoterapia na dose de 40 mg contra HIV-1 dos subtipos B e C, levando à queda de 1,7 e 1,35 \log_{10} , respectivamente. Na dose de 80 mg em associação a 400 mg de atazanavir, promoveu queda de 2,23 \log_{10} , similar ao esquema padrão de tenofovir, entricitabina e atazanavir. A presença de polimorfismos da gag e de resistência ao bevirimat não interferiu com a atividade da droga. O BMS-955176 foi bem tolerado, e não houve efeitos adversos sérios ou descontinuações no estudo. Estudos adicionais sobre a droga estão em seguimento, seja na perspectiva de esquemas sem análogos de nucleosídeos ou como componente booster.

Estudos com medicamentos já aprovados

EVG/COBI/TDF/FTC *versus* ATV/RTV/TDF/FTC

O Women's Antiretroviral Efficacy and Safety (WAVES) é o primeiro estudo randomizado duplo-cego internacional que

incluiu exclusivamente mulheres. Ao todo, 575 mulheres com mediana de CD4 de 196 células/mL foram randomizadas para iniciar tratamento com pílula única de tenofovir/entricitabina/elvitegravir/cobicistat (EVG/COBI/TDF/FTC) ou tenofovir/entricitabina/atazanavir/ritonavir (ATV/RTV/TDF/FTC). Os resultados de eficácia de 48 semanas permitiram não só demonstrar a não inferioridade de EVG/COBI/TDF/FTC, definida por uma diferença inferior a 12% entre os dois braços, como sua superioridade em relação à ATV/RTV/TDF/FTC (HIV-RNA < 50 cópias/mL de 87% *versus* 81%, $p < 0,03$, diferença ajustada de 6,5% entre as duas coformulações, IC de 0,4 a 12,6%). Entretanto, a eficácia variou largamente segundo a região demográfica, tendo sido somente cerca de 70% para os dois braços nos Estados Unidos, enquanto chegou a 100% para ATV/RTV em outras regiões. Esse achado, ao lado do resultado global apenas marginalmente significativo, sugere que fatores como a variabilidade geográfica de acesso a outros esquemas simples e de tolerância a efeitos colaterais não graves, como icterícia, tenham contribuído para os resultados do estudo.

GARDEL: durabilidade de lamivudina associada a lopinavir/ritonavir

Na conferência, foram apresentados os resultados de 96 semanas do estudo GARDEL, que comparou terapia dupla com lopinavir/ritonavir e lamivudina com o esquema padrão de terapia tripla baseado em lopinavir/ritonavir. Os dados de 48 semanas, apresentados na EACS de 2013, haviam mostrado eficácia similar entre os dois esquemas e melhor perfil de segurança da terapia dupla.

A análise por intenção de tratamento pelo método Snapshot (ITT exposed-Snapshot) confirmou a não inferioridade da terapia dupla na fase de extensão do estudo (90,3% terapia dupla *versus* 84,4% terapia tripla; $p = 0,145$). Na análise do

subgrupo de pacientes com carga viral inicial superior a 100.000 cópias/mL, o resultado de não inferioridade se manteve (90,7% terapia dupla *versus* 80,7% terapia tripla; $p = 0,163$). Não houve diferença significativa quanto ao ganho de CD4. A emergência de mutações de resistência foi indistintamente rara nos dois grupos, em torno de 7%, com predomínio da mutação M184V. Mutações de resistência a inibidores de protease não foram detectadas em nenhum dos grupos. Não houve diferença quanto à segurança e à toxicidade. A frequência de descontinuação e os efeitos adversos graus 2 e 3 foram similares, e efeitos adversos sérios não ocorreram no estudo.

Efavirenz em dose reduzida

Baseados em estudos prévios, que mostraram que 72% de pacientes taiwaneses sob tratamento com efavirenz apresentam concentrações mais elevadas do medicamento que as recomendadas, e que tais concentrações se associam a peso baixo e à presença de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) CYP2B6G516T – com genótipos TT e TG frequentes na população –, cientistas taiwaneses idealizaram um estudo nacional sobre a efetividade de terapia de manutenção com um esquema incluindo 300 mg de efavirenz (metade da dose padrão). Foram incluídos 184 pacientes (94,5% homens, idade média de 39,5 anos) em supressão viral, sem histórico de resistência a efavirenz ou inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, que apresentavam concentração sérica (C12) de efavirenz superior a 2 ng/mL C12 após a dose habitual de 600 mg. O grupo apresentava peso mediano de 64,5 kg, e 36% pesavam menos que 60 kg. Após a troca, houve redução de 48% da C12 mediana (3,35 ng/mL para 1,73 ng/mL). A proporção de pacientes com carga viral inferior a 50 cópias/mL e a 20 cópias/mL permaneceu elevada e estável (97,5 e 94,3%, respectivamente) até

a 48ª semana. Apenas quatro pacientes apresentaram falha virológica: dois por não adesão e dois por opção de mudar para a pílula única de Atripla®. Não houve alteração nos lípides séricos.

Quanto aos efeitos adversos atribuídos ao efavirenz, no início do estudo mais de 80% relatavam algum efeito (60% tonturas, 50% sonhos); porém, para apenas uma pequena fração (cerca de 5%) tais sintomas afetavam o trabalho ou as atividades diárias. Após a redução da dose, 80% dos que apresentavam sonhos e mais de 60% dos que apresentavam tonturas, sensação de calor e outros sintomas referiram melhora.

O autor concluiu que a estratégia de monitorização do nível sérico de efavirenz e a subsequente redução da dose à metade é eficaz para reduzir efeitos adversos em pacientes com supressão viral mantida. Levando-se em conta o perfil específico da população, de relativamente peso baixo e alta frequência de polimorfismos TT e TG, e a magnitude do impacto em efeitos adversos que pareciam não afetar a vida dos indivíduos, resta saber se o impacto sobre o custo torna essa estratégia viável a outras populações.

Estratégias para otimizar o tratamento

O entusiasmo em torno da busca de esquemas antirretrovirais mais simples e menos tóxicos se traduziu na EACS 2015 pelo grande destaque dado aos estudos de simplificação para pacientes em supressão viral e para estudos com esquemas incluindo o novo inibidor de integrase dolutegravir. Estes dados são apresentados em outro artigo nesta edição.

Apresentações citadas

1. Antiviral Therapy – Thinking Ahead: Implications of the DAD and START Studies – Joint Plenary with the 17th International Workshop on Co-Morbidities & Adverse Drug Reactions in HIV. Jens Lundgren.

A estratégia de monitorização do nível sérico de efavirenz e a subsequente redução da dose à metade é eficaz para reduzir efeitos adversos em pacientes com supressão viral mantida.

2. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) *versus* Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated with Elvitegravir, Cobicistat and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. Abstract LBBPD1/1. David Wohl.
3. The Efficacy and Safety of Elvitegravir (EVG)/Cobicistat (COBI)/Emtricitabine (FTC)/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and Ritonavir (RTV) Boosted Atazanavir (ATV) plus FTC/TDF in Treatment Naive Women with HIV infection: Week 48 Analysis of the Phase 3, Randomized, Double Blind Study. Cissy Kithio.
4. Effectiveness of Maintenance Combination Antiretroviral Therapy Using Half-dose Efavirenz Plus 2 Nucleoside Reverse-transcriptase Inhibitors with the Guidance of Therapeutic Drug Monitoring. Chien Chin H.
5. Second-generation HIV-1 Maturation Inhibitor BMS-955176: Overall Antiviral Activity and Safety Results from the Phase IIa Proof-of-Concept Study (A1468002). Carey Hwang.
6. Durability of Dual Therapy (DT) with Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) and Lamivudine (3TC) in Comparison to Standard Triple Drug Therapy (TT): 96-week Results of the GARDEL Study.