

São claros os benefícios do tratamento precoce da infecção pelo HIV. Mas questões levantadas pelos estudos START e D:A:D permanecem sem solução

Liz Highleyman

Produzido em colaboração com hivandhepatitis.com

Publicado em 23 de outubro de 2015

Traduzido e condensado por Jorge Beloqui

A longa controvérsia sobre quando iniciar a terapia antirretroviral (TAR) foi definitivamente respondida. Mas a pesquisa ainda é necessária para compreender plenamente as implicações dos grandes estudos START e D:A:D, o professor Jens Lundgren, da Universidade de Copenhague, afirmou durante uma sessão plenária conjunta da 15ª Conferência AIDS Europeia e do 17º Workshop Internacional de Co-morbidades e Reações Adversas a Medicamentos em HIV. Entre as questões não resolvidas estão os efeitos a longo prazo de décadas de exposição a medicamentos antirretrovirais e os mecanismos subjacentes das co-morbidades, como doenças cardiovasculares e câncer em pessoas vivendo com HIV.

O Prof. Lundgren foi o investigador principal dos estudos START e D: A: D (Coleta de Dados sobre Eventos Adversos de medicamentos anti-HIV), que apresentaram alguns dos elementos chave informando a evolução da clínica prática. Na cerimônia de abertura da Conferência foi dado o Prêmio de Excelência em Medicina de HIV da EACS (Sociedade Clínica Europeia para AIDS), em reconhecimento de suas contribuições.

Vantagens e desvantagens da TAR. Um pouco de História

Quem e quando deve iniciar o tratamento antirretroviral tem sido um assunto de disputa de longa data no campo do HIV.

A Conferência Internacional de Aids 1996, em Vancouver inaugurou a era do tratamento em combinação tríplice. Os pesquisadores mostraram que a assim chamada TAR altamente ativa impede a progressão da doença e melhora a sobrevivência. Isto levou a uma mudança em direção a um tratamento mais precoce com contagens de CD4 mais elevadas, especialmente nos EUA; Europa foi mais cautelosa, enquanto os países de

renda baixa e média dispunham de poucos recursos para fazer essa escolha.

Mas, em pouco tempo, começaram a surgir evidências de que a TAR tinha inconvenientes, bem como benefícios. No início de 2000, o D: A: D foi um dos primeiros grandes estudos a mostrar evidências de anormalidades metabólicas e aumento da doença cardiovascular entre pessoas em TAR. O D: A: D também foi o primeiro a fazer a ligação entre o abacavir e o risco elevado de ataque cardíaco. Isto ajudou a mudar o padrão de cuidados, reconsiderando a retardar ou interromper o tratamento, num esforço para minimizar os efeitos secundários e toxicidade de longo prazo.

Em 2006, um outro grande ensaio, a SMART (Estratégias para a Gestão da Terapia Antirretroviral), mostrou que a interrupção do tratamento é uma estratégia perigosa, desde que as pessoas que o fizeram tiveram um maior risco de progressão da doença e de morte em comparação com aqueles em tratamento contínuo. As pessoas randomizadas para ficar em tratamento não só tiveram menos doenças relacionadas com a AIDS, mas também menos problemas de coração, fígado e renais graves não relacionados com AIDS do que aqueles que interromperam a TAR baseado na contagem de células CD4.

Neste ano, o campo do HIV atingiu mais um marco quando o ensaio START (sigla de Strategic Timing of Anti-Retroviral Treatment. Em português: Momento Estratégico de Tratamento Antirretroviral) mostrou que as pessoas que iniciaram a TAR imediatamente após serem diagnosticadas com HIV têm um risco menor de doença e morte do que aqueles que esperaram até o aparecimento de sintomas ou que a sua contagem de CD4 caísse para 350 células / mm³.

Os resultados primários do START, que Lundgren apresentou na VIII Conferência da Sociedade Internacional de AIDS neste julho em Vancouver, mostraram que os participantes aleatoriamente distribuídos para receber TAR imediatamente não só tiveram um risco 72% menor de infecções e malignidades relacionadas com a AIDS, mas também foram 39% menos propensos a experimentar eventos graves não-AIDS e morte.

Estes resultados - juntamente com melhorias que tornaram os antirretrovirais mais eficazes, mais seguros e mais fáceis de tomar – retomam a prática do tratamento precoce. As últimas diretrizes de tratamento de HIV da Organização Mundial da Saúde, as novas diretrizes da EACS apresentadas nesta Conferência e um número crescente de diretrizes nacionais recomendam que todos os diagnosticados com HIV iniciem o tratamento independentemente da contagem de CD4.

Perguntas não respondidas e questões não abordadas

Os especialistas ainda não entendem completamente as razões da maior taxa de doença cardíaca observada no estudo D: A: D, as taxas elevadas de câncer observadas em vários estudos ou o maior risco de doença não-AIDS e morte entre as pessoas não tratadas, com altas contagens de CD4 no estudo START. A ativação imunitária persistente e a inflamação, toxicidades não reconhecidas de medicamentos antirretrovirais e fatores de risco tradicionais podem todos desempenhar algum papel.

Os pesquisadores vão continuar acompanhando os participantes do estudo START, pelo menos durante os próximos dois anos - e esperamos que para os próximos cinco a dez anos - para entender melhor os resultados a longo prazo. Os eventos não-AIDS não foram comuns entre os participantes do START. Entre as possíveis razões está que a população do START é relativamente jovem (mediana de 36 anos) e os participantes têm um risco subjacente menor em comparação com os participantes mais velhos (aqueles finalizando os 40 anos de idade) do estudo SMART. Vários sub-estudos do START (veja neste *Boletim Vacinas*) apresentados nesta Conferência examinaram complicações específicas, incluindo pulmonares, ósseas e neurológicas.

Contagens de CD4 e avaliação do sistema imunológico

Lundgren disse que os resultados do estudo START mostram que não podemos confiar apenas na contagem de CD4 para indicar a deterioração do sistema imunológico que ocorre no início da infecção pelo HIV e parece não ser totalmente reversível, mesmo usando a TAR eficaz.

A boa notícia é que D: A: D e outros estudos têm visto um declínio no número de mortes entre pessoas com HIV devido à doença cardiovascular

e fígado ao longo dos anos, apesar de acompanhar uma população em envelhecimento. O prognóstico de pessoas vivendo com HIV após um ataque cardíaco também melhorou.

Lundgren disse que esta tendência é uma homenagem às pessoas com HIV que fizeram mudanças de estilo de vida, como parar de fumar, os médicos que aprenderam a gerenciar melhor as condições crônicas nas pessoas sob seus cuidados (para controlar, por exemplo, a hipertensão e lipídios elevados no sangue) e a inovação da indústria farmacêutica para melhorar a segurança e eficácia dos medicamentos. Isto permitiu o deslocamento do campo de TAR fundado principalmente nos inibidores de protease para o tratamento com ITRNN (inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo) e atualmente, inibidores de integrase.

Doença renal e câncer no START

Por outro lado, houve um aumento marcante da doença renal, talvez associado com o uso generalizado de tenofovir, disse Lundgren. Além disso, os cânceres não-AIDS estão emergindo como uma causa dominante de morte entre pessoas com HIV: a redução de eventos não-AIDS no grupo de TAR imediato foi em grande parte impulsionada pelo câncer. "Isso aponta para o fato de que há algo que não entendemos sobre a deficiência imunológica que permite desenvolver cânceres que a TAR pode reparar parcialmente, mas não totalmente", acrescentou.

Alguns tipos de câncer que ocorrem mais frequentemente em pessoas que vivem com HIV são causados por agentes infecciosos como o vírus do papiloma humano (HPV). Mas também alertou que para outros tipos de câncer, não significa necessariamente que a infecção não está envolvido somente porque nós não estamos cientes .

E as questões de política de saúde?

Juntamente com estas questões científicas sem resposta, há também questões de política que devem ser abordadas para garantir que o tratamento antirretroviral seja disponibilizado para todos, em todo o mundo, que vivem com HIV. Cascatas de cuidados de diferentes países mostram uma grande variação no número de pessoas com HIV que são

diagnosticadas, ligadas à assistência, oferecida a TAR e atingem a supressão viral.

Lundgren citou a Rússia como um país que não está fazendo o suficiente para levar as pessoas com HIV ao tratamento. A tuberculose desempenhou um papel importante no nível mais elevado de doença e de morte no grupo de tratamento diferido do START, desde que o HIV não tratado aumenta o risco de que a infecção latente se torne doença ativa. "Um ambiente onde quase ninguém está sendo tratado para o HIV é realmente criar a tempestade perfeita para a posterior evolução da TB multirresistente", alertou.

Uso de TAR e toxicidade de longo prazo

Resumindo, Lundgren ressaltou que embora a controvérsia sobre quando começar a TAR foi resolvida, "a segurança do medicamento não é um capítulo encerrado na medicina do HIV." Enquanto a toxicidade antirretroviral esteve diminuindo nos últimos anos, não temos experiência com décadas de uso. Por exemplo, os inibidores da protease inibem o sistema do citocromo P450, que "provavelmente tem algum propósito significativo para preservar a saúde", disse ele. "Não temos dados sobre o que acontece se você inibir as enzimas por 30 anos." Dados os benefícios claros da TAR, ensaios clínicos randomizados não serão possíveis [para estudar este fenômeno] e estudos observacionais continuarão sendo importantes.

Apesar da evidência conclusiva que apoia os benefícios do tratamento precoce, a maioria das pessoas que vivem com HIV na Europa permanecem fora da TAR, concluiu Lundgren e são necessárias liderança científica e política para corrigir esta situação.

Referência

Lundgren J *Antiviral therapy – thinking ahead: implications of the DAD and START studies*. 15th European AIDS Conference and 17th International Workshop on Co-morbidities and Adverse Drug Reactions in HIV. Barcelona, 2015.