



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DAS IST, DO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS
SRTN Quadra: 701 Lote: D Edifício PO700, 5º andar
70719-040 – Brasília - DF
Tel.: (61) 3315-7737

NOTA INFORMATIVA Nº 059, DE 2017/DIAHV/SVS/MS

Dispõe sobre a recomendação da substituição de Lopinavir/ritonavir 200mg/50mg (LPV/r) por Atazanavir/ritonavir 300mg /100mg (ATV/r) para pessoas vivendo com HIV acima de 12 anos.

I – DA NECESSIDADE DA RECOMENDAÇÃO DA SUBSTITUIÇÃO DE ESQUEMA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Considerando o uso racional de medicamentos antirretrovirais (ARV) e parâmetros de segurança, eficácia, efetividade, toxicidade e comodidade posológica, os ARV estão sendo alterados nos esquemas para oferecer a melhor terapia antirretroviral (TARV) para as pessoas vivendo com HIV (PVHIV) no Brasil.

O Lopinavir/ritonavir 200mg/50mg (LPV/r) da classe dos inibidores de protease, vem sendo excluído dos principais protocolos internacionais em função da toxicidade, dos eventos adversos associados - intolerância gastrointestinal e aumento do risco cardiovascular, e da posologia mais complexa – requer a administração de 4 comprimidos divididos em duas doses diárias¹⁻⁴.

O Atazanavir 300mg (ATV) e o Darunavir 600 mg (DRV), também da classe dos inibidores de protease, foram disponibilizados pelo Ministério da Saúde na relação de medicamentos em 2003 e 2008 respectivamente, para serem utilizados em esquemas de resgate.

Conforme as atuais recomendações o ATV/r é o IP preferencial. É indicado nos casos de contra-indicação aos esquemas de início de tratamento e para compor esquemas após a primeira falha, guiado por genotipagem. O DRV/r é o IP alternativo em casos de intolerância ou toxicidade comprovada ao ATV/r, ou laudo da genotipagem.

O ATV/r e o DRV/r apresentam melhor tolerância gastrointestinal e menor impacto sobre o metabolismo glicolípídico em comparação ao LPV/r. ATV/r é o único IP não associado ao aumento de risco cardiovascular e com dose única diária (melhor posologia). O DRV/r é o IP de mais alta barreira genética, portanto o mais eficaz em situações e falha prévia com IP e mutações e resistência no gene da protease⁵⁻⁹.

Desde o final de 2016, o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (DIAHV/SVS/MS) recomenda o uso do LPV/r para as PVHIV apenas nos casos de impossibilidade de uso dos demais IP disponíveis.

II – DAS RECOMENDAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE NA SUBSTITUIÇÃO DOS ESQUEMAS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Considerando as informações ponderadas acima o DIAHV/SVS/MS recomenda a substituição de LPV/r, para todas as PVHIV **acima de 12 anos**, conforme descrito abaixo:

1) PVHIV no primeiro esquema em uso de LPV/r devem fazer a **troca para ATV/r**. Pessoas em esquema de resgate com LPV/r, sem exposição prévia ao ATV/r e/ou com genotipagem atual documentando sensibilidade ao ATV/r, também devem fazer a **troca do LPV/r para ATV/r**.

2) PVHIV em uso de LPV/r devem fazer a **troca para DRV/r**, nas seguintes situações:

2.1) Com histórico de intolerância ou toxicidade ao ATV/r;

2.2) Com contra-indicação ao ATV/r (nefropatia);

2.3) Com necessidade de uso de inibidores da bomba de prótons ou outros medicamentos que alterem substancialmente o pH gástrico, como antagonistas H2 e outros antiácidos;

2.4) Em esquema de resgate; com exposição prévia a IP sem ritonavir e/ou com vírus resistentes a ATV/r documentado por genotipagem.

3) PVHIV podem **manter** temporariamente no esquema LPV/r, nas seguintes situações:

3.1) Em tratamento para tuberculose (TB) com uso de rifampicina e LPV/r. Manter a prescrição do LPV/r durante o tratamento da TB, e fazer a substituição para ATV/r como IP preferencial ou o DRV/r como IP alternativo, após término de tratamento da TB, conforme os critérios descritos no item 1 e 2.

3.2) Em tratamento para hepatite C em uso de daclatasvir 60 mg e LPV/r. Deve-se manter LPV/r até o final do tratamento da hepatite C e fazer a substituição para ATV/r preferencial ou DRV/r como IP alternativo logo após seu término, conforme critérios descritos no item 1 e 2.

Para os casos de substituição, citados nesta Nota Informativa, **não** será necessária a autorização pelas Câmaras Técnicas estaduais. Dessa forma, para o ATV/r deve-se informar no Formulário de Solicitação de Medicamento – Tratamento, no campo 12 “motivo para mudança de tratamento antirretroviral (TARV)”, assinalar a opção “Outro – especificar”, informar “substituição do LPV/r”. Para o DRV/r seguir com o preenchimento já estabelecido.

A substituição do esquema ARV deve ser feita de forma a não causar nenhum prejuízo terapêutico ou clínico para as PVHIV, desta forma primeiramente recomenda-se para todos os casos antes da troca:

- i. Verificar a adesão ao tratamento antes da troca. Pessoas com histórico de má adesão recente não devem ter seu esquema terapêutico substituído imediatamente. Tais usuários devem ser acompanhados para melhora da adesão antes da troca.
- ii. Realizar exame de genotipagem em PVHIV que apresentam CV detectável, há mais de seis meses no esquema atual, em falha virológica, para guiar a escolha do melhor esquema terapêutico. A substituição de medicamentos deve ser realizada somente após a avaliação do resultado da genotipagem.
- iii. Recomenda-se realizar a troca com segurança do LPV/r pelo ATV/r como IP preferencial, ou DRV/r como IP alternativo, nas pessoas com CV indetectável nos últimos 6 meses, com boa adesão e sem manifestação clínica de falha imunológica.

III – CONSIDERAÇÕES GERAIS

Antes da substituição da terapia antirretroviral recomenda-se a revisão completa do histórico do uso de ARV da PVHIV, incluindo resposta virológica, toxicidades associadas e resultados de genotipagens anteriores quando disponíveis.

Orientamos que os estabelecimentos de saúde priorizem as consultas para troca do LPV/r por ATV/r **ainda no mês de julho de 2017**.

Ressaltamos que as formulações LPV/r 80mg/20mg solução oral e comprimido de 100mg/25mg, permanecerão recomendadas, e não terá sua indicação alterada.

Por fim recomendamos, a partir da divulgação desta nota, que os prescritores realizem a troca dos esquemas de terapia antirretroviral **o mais breve possível** para todos os casos que cumpram os critérios supracitados.

Brasília, 05 de julho de 2017.



ADELE SCHWARTZ BENZAKEN
Diretora do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST,
do HIV/Aids e das Hepatites Virais

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med.* 2010; 170(14):1228–1238. DOI:10.1001/archinternmed.2010.197.
2. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010; 201(3):318–330. DOI: 10.1086/649897.
3. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007; 356(17):1723–1735. DOI: 10.1056/NEJMoa062744.
4. Bergersen BM. Cardiovascular risk in patients with HIV Infection: impact of antiretroviral therapy. *Drugs.* 2006; 66(15):1971–1987.
5. Dominic C, Cecilia S, Corey R, Muxing G, Lisa R. Atazanavir and cardiovascular risk among human immunodeficiency virus-infected patients: A systematic review. *Infect Dis Ther (2016)* 5:473-489. DOI 10.1007/s40121-016-0132-z
6. Lisa R, Amanda MF, Ella TN, James KN, Corey R, Stephen SJ. Risk of cardiovascular events among patients with HIV treated with atazanavir-containing regimens: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases (2016)* 16:492. DOI 10.1186/s12879-016-1827-1
7. McKeage K, Perry CM, Keam SJ. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs.* 2009; 69(4):477–503. DOI: 10.2165/00003495-200969040-00007.
8. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* 2013; 14(1):49–59. DOI:10.1111/j.1468-1293.2012.01060.x.
9. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet (London, England).* 2007; 370(9581):49–58. DOI 10.1016/S0140-6736(07)61049-6.
10. Nota Informativa Complementar N° 019/2017/DDAHV/SVS/MS.
11. Nota Informativa N° 007/2017/DDAHV/SVS/MS.
12. Nota Informativa N° 096/2016/DDAHV/SVS/MS.