



“REFLEXÕES A PARTIR DA PRÁTICA CLÍNICA COM ARVS INJETÁVEIS”

José MD Poças
Diretor do SDI do CHS

A História Clínica da doente I

- RFFS, sexo F, nascida a 1998/02/02 (19ª A.), admitida a uma primeira consulta externa em 2016/06/30, referenciada p/ MGF c/ uma 1ª serologia positiva no dia 1 desse mês
- Infecção HIV1, genótipo G, s/ resistências primárias, IGRA e HLA B57.01, HTLV, Sífilis, HCV e HBV negativos
- Só realiza análises de estadiamento em 2016/09/07 (CV 45.000 – 4,65 log.; CD4 662 – 29%) (CDC A1)
- Antecedentes pessoais relevantes
 - Abandono escolar, atraso na linguagem, desempregada e a residir com o namorado (20 A., HIV negativo), em casa do seu pai. Possível transmissão sexual do VIH cerca de um ano antes, a partir de um anterior companheiro que frequentaria a prostituição
- Antecedentes familiares relevantes
 - Pais separados. Pai emigrado num país europeu e desconhecendo a situação da filha. Mãe com pouca compreensão para o seu problema médico.
- Problemas
 - Volta à consulta externa cerca de 1 ano depois, grávida de 20 S. (CV 62.500 – 4,8 log.; CD4 424 – 22%)
 - Faltava persistente às Consultas Médicas e recusava ir às consultas de Psiquiatria e de Psicologia, bem como em colaborar c/ a Assistente Social
 - Dizia quer ter a filho, mas não parecia entender que a infecção podia transmitir-se ao RN e que só a TARV o poderia impedir c/ mais eficácia
 - Alegava nunca ter conseguido engolir qualquer medicação PO desde criança e recusava-se a ingerir qualquer regime de TARV (comprimidos ou xaropes)
 - Consegue-se que nega a CV c/ RAL/TDF/FTC dissolvidos na alimentação apenas depois de ter estado internada 2 meses, vomitando a TARV frequentemente (após o que era de novo administrada)
- Inicia Rilpivirina/Cabotegravir LA IM em 2018/03/06, que mantém até hoje c/ boa tolerabilidade e regular adesão às consultas e às análises (CV < 20; CD4 1249 – 48% em 2022/09/19)

Uma estratégia com profundo impacto psicológico, ainda que decalcada de outra realidade bem distante...!!!



THAI AIDS VICTIM

Thai soldiers learn about AIDS by grim example as they view a victim's body at a hospice run by a Buddhist monastery.

PHOTOGRAPH BY KAREN KASMAUSKI

SCIENCE | PHOTO GALLERY

 NATIONAL
GEOGRAPHIC

Photos of the AIDS Crisis

See pictures of AIDS and HIV patients, treatment, and more from National Geographic.

O que são os ARVs injetáveis I

Impact of long-acting therapies on the global HIV epidemic

Nomathemba C. Chandiwana^a, Celicia M. Serenata^{a,*}, Andrew Owen^b, Steve Rannard^c, Carmen Pérez Casas^d, Cherise Scott^d, Andrew Hill^e, Polly Clayden^f and Charles Flexner^g

Long-acting antiretroviral drugs have emerged as exciting treatment and preexposure prophylaxis (PrEP) options for people with HIV and at risk of HIV. Long-acting regimens may improve dosing convenience, tolerability and cost compared with current daily-based oral therapy. They can also circumvent stigma associated with oral therapy for both treatment and PrEP, thereby improving adherence and outcomes. Yet, multiple challenges remain, many specific to low-income and middle-income countries (LMICs), where the epidemic is most concentrated and HIV prevention and treatment options are limited. To optimize the use of long-acting formulations, key outstanding questions must be addressed. Uncertain costing, scale-up manufacturing, complex delivery systems and implementation challenges are potential barriers when considering the scalability of long-acting ARVs for global use.

Copyright © 2021 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

AIDS 2021, 35 (Suppl 2):S137–S143

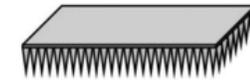
AIDS 2021, Vol 35 (Suppl 2)



Gastric residence device



Implant



Microarray / microneedle patch (theoretical)



Vaginal ring



Injectable drug



Broadly neutralizing monoclonal antibodies

Fig. 1. Schematic of long-acting drug delivery technologies in clinical and preclinical development.

O que há a dizer acerca do Processo de introdução dos ARVs injetáveis em Portugal

- **Reunião com INFARMED (Agosto / 2022)**
 - **CHP/GAT/ CHS**
 - Doentes que afirmaram pretender mudar a TARV de PO para IM
 - Em mais de 500 entrevistas
 - Cerca de 2/3
 - **Argumentos utilizados**
 - Não se traduz num aumento do custo
 - Há doentes que não podem deglutir
 - Há doentes que não aderem à toma da medicação PO (tal como acontece na Psiquiatria)
 - Há que dar sentido aos 4º e 5º 90 da ONUSIDA (Qualidade de Vida e “0” de Discriminação)
 - O Cabotegravir acabou de ser aprovado e recomendado pela OMS para PrEP
 - Necessidade de revisão dos critérios daquilo que se considera ser “Inovação Terapêutica”



Long-Acting Antiretrovirals

VOCABRIA + **REKAMBYS** | **ViiV** | **Janssen**
cabotegravir suspension for injection | rilpivirine suspension for injection | Healthcare | Janssen

LIBERATE YOUR PATIENTS
FROM REGULAR DAILY ORAL HIV THERAPY

with VOCABRIA + REKAMBYS, the first and only, complete long-acting injectable regimen, dosed once every 2 months, for virologically suppressed patients^{1,2}

O que há mais a dizer acerca dos ARVs injetáveis I



○ Desafios

- Necessidade de adesão adequada
- *Lead in PO* (opcional)
- Ter de se iniciar com CV já suprimida
- Deslocação regular ao Hospital
- Medo às agulhas
- Dor local, sobretudo em doentes magros
- Necessidade de rede de frio (Rilpivirina LA)
- Utilização em grávidas
- I. Renal (IDR < 30); I. Hepática (CHILD C)

○ Vantagens

- Altos níveis de adesão
- Grande satisfação por parte dos doentes
- Alta barreira genética (Cabotegravir)
- Reduzido potencial de interações medicamentosas e de efeitos acessórios
- Grande grau de tolerabilidade
- Elevada eficácia virológica

O que há a dizer acerca dos ARVs injetáveis II



- **Outros ARVs injetáveis**
 - **Aprovados**
 - AZT
 - Enfuvirtide
 - **Em Aprovação / investigação**
 - Ibalizumab (Ac. Monoclonal IgG4 humanizado anti CD4)
 - Lenacapavir (inibidor da cápside)
 - Albuvirtide (Inibidor da fusão)
 - bNAbs (Acs neutralizantes)
 - Islatravir (NRTTI)

O que há a dizer acerca dos ARVs injetáveis III



HHS Public Access

Author manuscript

Int J Antimicrob Agents. Author manuscript; available in PMC 2022 January 01.

Published in final edited form as:

Int J Antimicrob Agents. 2021 January ; 57(1): 106220. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106220.

LONG-ACTING DRUGS AND FORMULATIONS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF HIV

Charles Flexner¹, Andrew Owen², Marco Siccardi², Susan Swindells³

¹Divisions of Clinical Pharmacology and Infectious Diseases, School of Medicine and Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Osler 525, 600 N. Wolfe Street, Baltimore, MD 21287-5554, USA,

²Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool, Liverpool, UK,

³University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, USA

TABLE 1.

LONG ACTING DRUGS IN DEVELOPMENT FOR HIV PREVENTION AND TREATMENT BY INFUSION, INJECTION OR IMPLANT

ARV Class	Agent	Formulation	Development Stage
NRTI	Islatravir (MK-8591)	Implant	Phase I
	TAF	Implant	Phase I/II (Px)
	GS-9131	Implant	Preclinical
NNRTI	Rilpivirine	Injectable	Phase III/NDA
	Elsulfavirine	Injectable	Preclinical
PI	Atazanavir	Injectable	Preclinical
	Ritonavir	Injectable	Preclinical
	Cabotegravir	Injectable	Phase III/NDA, Phase II/III (Px)
INSTI	Dolutegravir	Implant	Preclinical (Px)
	Raltegravir	Injectable	Preclinical
	Ibalizumab	Intravenous	FDA Approved (Tx)
	Leronlimab (PRO 140)	Intravenous and Injectable	Phase III
Entry Inhibitors	Albuvirtide	Intravenous and injectable	Approved in China
	bNAbs (e.g., VRC01, VRC07)	Intravenous	Phase I/II/III
	Combnectin	Intravenous	Phase I
Capsid Inhibitors	GS-6207	Injectable	Phase II

ARV = antiretroviral; Px = prevention; Tx = treatment

O que há a dizer acerca dos ARVs injetáveis IV

frontiers
in Pharmacology

SYSTEMATIC REVIEW
published: 07 July 2021
doi: 10.3389/fphar.2021.664875

Check for updates

Safety and Pharmacokinetic Profiles of Long-Acting Injectable Antiretroviral Drugs for HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials

Gilbert Lazarus¹, Vincent Kharisma Wangsaputra^{1†}, Christianto^{1†}, Melva Louisa^{2*}, Vivian Soetikno² and Raph L. Hamers^{1,3,4}

WHO recommends long-acting cabotegravir for HIV prevention

New WHO guidelines advise countries to deliver long-acting cabotegravir as part of comprehensive approach to HIV prevention

World Health Organization

Staying PrEPared

LONG-ACTING INJECTABLE PREP



An Update on Injectable Pre-Exposure Prophylaxis

HPTN 083
an HIV prevention clinical trial

World Health Organization

WHO Recommends Long-Acting Cabotegravir for HIV Prevention

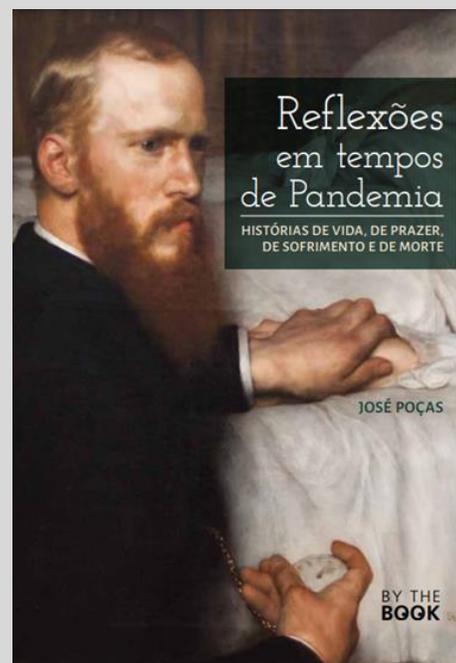
FDA APPROVED

O que entendo dever ser a verdadeira Missão do Médico

(In Discurso de apresentação do meu último Livro em Setúbal, em Novembro de 2021)

- “ ... Começaria por dar ênfase aquilo que, para mim, é a missão verdadeira do Médico. Se alguém pensar que se fica “apenas” pelo adequado diagnóstico e tratamento das doenças que afetarem o seu doente, direi que está completamente enganado. Se lhes acrescentarmos o vital respeito pelas normas da ética e da deontologia médicas, não poderei estar mais de acordo, mas a verdade é que o considero, ainda, largamente insuficiente. Se lhes juntarmos os atributos da empatia, da comiseração e da preocupação pelo conhecimento das condicionantes psicológicas e sociais do doente e do seu entorno familiar e profissional, direi que estaremos bastante mais próximos do ideal, mas, mesmo assim, será insuficiente. Não será a renúncia em pactuar com a patente exiguidade de condições mínimas de tratamento dos doentes com a adequada dignidade e humanização, talvez, a última missão que um médico jamais poderá resistir a ser investido, quando todos aqueles colapsam à sua frente? É que considero que assim proceder, quando se trata da problemática da saúde e da doença em contexto de verdadeira catástrofe, é ser-se Médico de corpo inteiro. E que, ou o somos dessa forma, ou a nossa missão fica inapelavelmente amputada e incompleta ...”

(Capa do mesmo Livro)



Um dos últimos exemplos do permanente exercício de uma cidadania interventiva ...

P

OPINIÃO

Carta Aberta ao novo Ministro da Saúde em estilo de dedicatória aos meus doentes e a todos os infetados por VIH em Portugal



José Poças

20 de Setembro de 2022, 7:15

Autor: José MD Poças (Médico especialista em Medicina Interna, Infeciologia e Medicina do Viajante; Diretor do Serviço de Doenças Infeciosas do CHS em Setúbal; Médico Assistente da única doente que, em Portugal, está a ser medicada com antiretrovirais injetáveis)

- “... Vem tudo isto a propósito da mais do que exasperante e inexplicável demora relativa à finalização do processo de introdução dos antiretrovirais injetáveis em Portugal. Apurou-se muito recentemente, em várias centenas de entrevistas realizadas em dois Hospitais Públicos (um dos quais, o que dirijo) e por uma ONG, que cerca de 2/3 dos doentes infetados, quando questionados se preferiam continuar a tomar medicamentos por via oral diariamente, ou passar a fazer o tratamento da sua infeção com duas injeções intramusculares em simultâneo a cada dois meses, disseram preferir optar por esta última modalidade. Sobretudo, por entenderem que isso diminuiria a indigna estigmatização social associada a esta doença (que, infelizmente, está longe de ter desaparecido), que aumentaria o seu perfil de adesão (que têm a consciência de ser absolutamente vital!!!) e que melhoraria a sua qualidade de vida. Argumentos que deveriam ser suficientes para já se ter posto fim a esta angustiante demora, garantido que está o seu grau de eficácia e o facto de não comportar aumento da despesa para o SNS ...”

... e ainda outro...

OBSERVADOR



José MD Poças Seguir

Médico Internista e Infeciologista, Diretor de Serviço de um hospital do SNS, CHS, em regime de CIT e horário de 40h/semanais, exercendo Medicina Privada num consultório de uma clínica em Setúbal.

Decidir ou não decidir, eis a questão

EGAS MONIZ/ LACPEDI/ LAHSB

“Aspetos controversos no controlo epidemiológico das Doenças Infecciosas: Ética, Direito e Saúde Pública”

Sessão de Abertura: 9.15- 9.45:
José João Mendes, Cândido Teixeira (restantes entidades a confirmar)

Conferência Inaugural: 10.00-11.00: “A perspetiva do Direito”
Conferencista: João Vaz Rodrigues
Presidente: Miguel Guimarães
Moderador: Sónia Valente
Comentador: António Sarmento

Pausa: 11.00-11.30

Mesa Redonda: 11.30-13.00:
“O que há a dizer acerca da obrigatoriedade da vacinação”
Palestrante 1- Maria do Céu Machado
Palestrante 2- Miguel Oliveira da Silva
Palestrante 3- Rui Guerra da Fonseca
Presidente- Sérgio Deodato
Moderador- Cândido Casimiro
Comentador- Cláudia Monge

Almoço de Trabalho: 13.00-15.00

Mesa Redonda: 15.00-16.30:
“O que há a dizer acerca de uma possível lei para o internamento compulsivo no âmbito das doenças infetocontagiosas”
Palestrante 1- Francisco George
Palestrante 2- Rui Nunes (por via remota)
Palestrante 3- Teresa Violante
Presidente- José Poças
Moderador- Luis Fuzeta da Ponte
Comentador- Constantino Sakellarides

Pausa: 16.30-17.00

Conferência de Encerramento: 17.00-18.00- “A perspetiva Médica”
Conferencista: Kamal Mansinho
Presidente: Menezes Leitão
Moderador: Ricardo Batista Leite
Comentador: Fernando Negrão

Sessão de Encerramento: 18.15-18.45:
José João Mendes, Menezes Leitão, Manuel Mendes Silva, José Poças

... tal como já tinha feito antes



José M D Poças

Diretor do Serviço de Doenças
Infecciosas do CHS



**Ignorar ou
enfrentar o problema:
O dilema que impõe uma reflexão
e uma decisão inadiáveis**

Dado que estas questões não são, senão, uma mera questão de Ética...

- “... considero inaceitável, por exemplo, que qualquer mulher grávida (como no caso de uma minha doente com um hipotiroidismo grave e uma infeção por VIH não tratadas) entenda que tem o “direito” de recusar um tratamento (hormonal e antivírico) que tem fortes possibilidades de, não só implicar um agravamento do seu próprio estado de saúde, mas, sobretudo, que o possa produzir e de forma irreversível, a alguém que não pode fazer quaisquer opções e muito menos defender-se de uma ameaça séria à sua própria saúde. Esta doente veio a ter um aborto espontâneo no final do 1º trimestre de gestação, tendo sido, assim, a Mãe-Natureza a evitar um imenso drama humano inerente a quem iria nascer com um cretinismo, se não, também, infetado pelo vírus da imunodeficiência humana ...”
- “... ou que, como num outro caso de uma doente que ainda sigo regularmente em ambulatório, também com infeção por VIH e que também não se queria deixar tratar dessa infeção que contraíra cerca de 1 ano antes, alegando que não conseguia engolir quaisquer medicamentos, não fora ter sido internada após ser conduzida pela polícia ao Serviço de Urgência do Hospital pelo Juiz de turno, na sequência do alerta efetuado pelo Delegado de Saúde e despoletado por mim, dado que também se recusava a vir ao Hospital de Dia do CHS para ser avaliada do ponto de vista clínico e psicológico, pudesse colocar o seu filho em forte risco de poder contrair uma infeção potencialmente fatal, quando tal só pôde ser evitado através do recurso aquela medida extrema, mas que eticamente se impunha, tal como a própria acabou por reconhecer, e, hoje “Nos” agradece penhoradamente, pois tem uma criança saudável que adora, ansiando, presentemente, ser de novo mãe ...”

Porque há ditames que são intemporais

- “Não caberá, então, aos médicos, nestes cenários para lá do limite do tolerável, a prioritária defesa intransigente das inocentes crianças que estiverem nestas circunstâncias, pergunto?”

- “A herança” (1905/1906) de Edvard Munch (1865-1944)



Como é que a implementação generalizada desta nova estratégia terapêutica vai condicionar a dinâmica dos Serviços Hospitalares

Necessidades organizativas

- **Equipa Pluridisciplinar**
 - Médico
 - Enfermagem
 - Secretariado Clínico
 - Farmacêutico
 - Assistente Social
 - Psicólogo
- **Cooperação c/ estruturas externas**
 - CSs
 - ONGs

Necessidades logísticas

- **Hospital de Dia c/**
 - Meios Humanos em quantidade e formação adequadas
 - Espaço físico capaz de garantir circuitos apropriados para doentes e medicação, incluindo o seu acondicionamento térmico
 - Ficheiro informatizado capaz de garantir a gestão dos agendamentos com eficácia
 - Flexibilidade operativa para não impedir a vinda do doente, quando tal interfere gravemente na sua vida profissional ou na capacidade de deslocação
 - Não deixar de contemplar os doentes com fragilidades económico-sociais