

**Recomendações Portuguesas**  
**para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2**  
**2016**  
**Versão 1.0**

*Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA*

# Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 (2016 versão 1.0).

## **Autores<sup>1</sup>**

Cristina Guerreiro (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Isabel Aldir (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Joaquim Oliveira (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Kamal Mansinho (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Laura Marques (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Manuela Doroana (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Ricardo Camacho (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Rui Sarmento e Castro (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Sónia Dias (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Teresa Branco (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

## **Coordenador**

António Diniz

---

<sup>1</sup> Capítulo 9: EM REVISÃO.  
Capítulo 10: EM REVISÃO

## Declaração de Interesses

### **Cristina Guerreiro (Conselho Científico PNVIH/SIDA)**

Recebeu honorários pela sua presença em reuniões de Scientific Advisory Board de Gilead Sciences e Bristol-Myers Squibb. Não considero que haja qualquer conflito de interesses, visto que as minhas orientações para este trabalho advêm da minha prática clínica.

### **Isabel Aldir (Conselho Científico PNVIH/SIDA)**

Participou e recebeu honorários por atividades de formação, conferências e reuniões de consultadoria científica de: Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag Farmacêutica, Merck Sharp & Dhome, Roche e ViiV Healthcare

### **Joaquim Oliveira (Conselho Científico PNVIH/SIDA)**

Participou e recebeu honorários por atividades de formação e reuniões de consultadoria científica de: Boehringer Ingelheim, Abbott, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag Farmacêutica, Gilead Sciences, Merck Sharp&Dhome ViiV Healthcare

### **Kamal Mansinho (Conselho Científico PNVIH/SIDA)**

Participou em reuniões de consultoria científica dos laboratórios. Recebeu honorários por conferências e participação em eventos científicos patrocinados por: Laboratórios Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dome, ViiV Healthcare.

### **Laura Marques (Conselho Científico PNVIH/SIDA)**

Recebeu apoio para inscrição e deslocação a congressos e reuniões científicas, das companhias farmacêuticas Glaxo-Smith-Kline, Octapharma, Pfizer, Novartis, Sanofi Pasteur MSD, Jansenn Cilag e Gilead Sciences. Parcipou num advisory board da Jansenn Cillag.

### **Manuela Doroana (Conselho Científico PNVIH/SIDA)**

Recebeu honorários pela sua presença em reuniões de Scientific Advisory Board de várias entidades promotoras. Não considero que haja qualquer conflito de interesses, visto que as minhas orientações para este trabalho advêm da minha prática clínica.

### **Ricardo Camacho (Conselho Científico PNVIH/SIDA)**

Recebeu honorários por atividades de formação e consultadoria científica, suporte na organização de reuniões científicas e suporte na deslocação a reuniões científicas de: Laboratórios Abbott, Merck Sharp & Dohme, Boeringer-Ingelheim, Gilead Sciences, Roche, Janssen Cilag, GlaxoSmithKline, VIIV Healthcare, Bristol Meyers Squibb. Recebeu apoio para projetos de investigação de Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare e Gilead Sciences.

### **Rui Sarmiento e Castro (Conselho Científico PNVIH/SIDA)**

Participou em palestras ou Scientific Advisory Boards das seguintes empresas: Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Bristol Myers Squibb, Laboratórios Abbott, Merck Sharpe and Dohme, Roche Farmacêutica e Janssen.

### **Sónia Dias (Conselho Científico PNVIH/SIDA)**

Sem interesses a declarar.

### **Teresa Branco (Conselho Científico PNVIH/SIDA)**

Recebeu subsídios para deslocação a congressos e reuniões científicas e honorários pela participação em reuniões de consultadoria científica ou oradora em reuniões científicas das seguintes empresas farmacêuticas: Bristol-Meyer-Squibb, Abbott, Roche, Merck Sharp & Dome, Boehringer Ingelheim, Janssen Cilag, ViiV Healthcare.

Capítulo 1	Preâmbulo
Capítulo 2	Categorização da robustez da informação
Capítulo 3	Recomendações para o início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1.
Capítulo 4	Recomendações para o início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-2.
Capítulo 5	Recomendações para mudança da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes em falência terapêutica.
Capítulo 6	Recomendações para mudança da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com carga vírica suprimida.
Capítulo 7	Recomendações sobre a terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) na infeção primária por VIH.
Capítulo 8	Recomendações sobre terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes com outras coinfeções. 8.1 Infeção por VHB 8.2 Infeção por VHC 8.3 Tuberculose
Capítulo 9	Saúde reprodutiva e gravidez. Recomendações para prevenção da transmissão mãe-filho da infeção por VIH <b>(em revisão)</b> .
Capítulo 10	Recomendações sobre terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em crianças com infeção por VIH-1 <b>(em revisão)</b> .
Capítulo 11	Considerações finais <b>(em revisão)</b> .

Documentos de referência

Lista de siglas e acrónimos

## 1. Preâmbulo

As presentes recomendações constituem a atualização das “Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção VIH -1 e VIH-2, versão 1.0, apresentadas em 2015 e publicadas no portal do Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA.

Destinam-se a profissionais de saúde envolvidos na assistência médica e social de doentes infetados por VIH, a profissionais e entidades diversas que participam no acompanhamento e tratamento de doentes infetados e afetados por este vírus, a entidades reguladoras e de gestão dos sistemas e serviços de saúde, a organizações da sociedade civil e à comunidade.

Constituem um auxílio para os médicos, não substituindo, contudo, um juízo clínico cuidadoso, doente a doente. Os resultados dos ensaios clínicos são obtidos num grupo de doentes, não havendo a certeza absoluta que estes se possam extrapolar, sempre, para o doente individual. A escolha entre as várias propostas presentes ou, em circunstâncias excecionais, de outras que não figuram nestas recomendações, não poderá ser tomada por entidades exteriores ao médico e ao seu doente. No entanto, as opções terapêuticas têm sempre uma base racional que o médico deverá saber justificar em caso de auditoria clínica.

Assentam em três princípios fundamentais da atuação clínica, cujo cumprimento é condição indispensável para a sua aplicação:

- A **universalidade**, traduzida na disponibilização de terapêutica antirretrovírica a todos os indivíduos portadores de infeção por VIH elegíveis para o seu tratamento.
- A **equidade**, traduzida na uniformidade de tratamento a nível nacional, o que implica:
  - Doentes em situação clínica idêntica devem ter acesso ao mesmo regime terapêutico.
  - A não exclusão de qualquer fármaco antirretrovírico das opções terapêuticas, exceto por razões exclusivamente clínicas.
- A **qualidade**, traduzida na indicação clara de utilização dos regimes terapêuticos considerados mais adequados face à evidência científica disponível.

Os dados preliminares, provenientes do programa SI.VIDA, referentes a 2014, no que concerne à terapêutica antirretrovírica combinada, proporcionam alguma evidência objetiva para avaliar as estratégias de prescrição do tratamento antirretrovírico no país, sendo uma base inicial para orientar, reforçar e atualizar as linhas programáticas definidas nas recomendações nacionais anteriores e rendibilizar o equilíbrio entre o **conhecimento** científico mais recente, a **prática clínica** e a **sustentabilidade** do sistema nacional de saúde.

Por sua vez, a monitorização contínua e deliberada do **programa SI.VIDA**, no sentido de melhorar a qualidade e a utilidade dos dados e das avaliações disponíveis, é tão essencial para a sustentabilidade do sistema como são a comunicação dos seus resultados e o envolvimento dos parceiros interessados.

Em Portugal, a introdução do princípio de início imediato de tratamento antirretrovírico combinado a todos os doentes com o diagnóstico de infeção por VIH coloca questões de **escala** e de **viabilidade** e destaca a necessidade de adotar uma visão de **qualidade** que incorpora **eficiência, oportunidade, centralidade no doente e equidade** no acesso e na prestação de cuidados. Esta alteração de paradigma implica igualmente um desafio a todos os intervenientes, no sentido de se encontrar novos modelos de articulação e funcionamento, envolvendo entidades reguladoras, indústria farmacêutica, estruturas do SNS, profissionais de saúde e pessoas que vivem com o VIH, de modo a assegurar a visão acima referida num contexto de sustentabilidade do próprio sistema.

Por outro lado, essa visão deve garantir de forma robusta e sustentada, a continuidade dos objetivos de saúde definidos pelo PN VIH/SIDA e alcançar a meta, definida pela ONUSIDA para 2020 (diagnosticar 90% das pessoas infetadas por VIH, assegurar o tratamento a 90% das pessoas diagnosticadas e atingir a supressão virológica em 90% das pessoas tratadas), tendo em vista transformar a infeção VIH/SIDA numa doença que já não represente risco para a saúde pública mundial em 2030.

Neste sentido, a assistência aos doentes infetados por VIH depara-se com o enorme desafio de, simultaneamente, expandir a indicação imediata da terapêutica antirretrovírica a todos os infetados por VIH e garantir o reforço de três pilares fundamentais para o seu sucesso: a capacidade de **entrada no sistema**, a **retenção/fidelização ao programa de assistência** e a **adesão à terapêutica**.

Assumindo os pressupostos acima enunciados, importa realçar e reforçar, igualmente, alguns princípios basilares:

- Embora o preço dos antirretrovíricos (ARV) seja a principal determinante do custo do acompanhamento dos doentes infetados por VIH, a terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) é **uma das intervenções médicas com melhor relação custo-efetividade**.
- Qualquer proposta de intervenção, neste nível, deve **acautelar** os riscos de interrupção assistencial, **garantir** a continuação de acesso a fármacos de elevada qualidade e **preservar** a flexibilidade para a individualização do tratamento.
- **As recomendações da TARc são sustentadas por evidência científica**, incluindo ensaios clínicos aleatorizados, estudos de coorte e de observação e a opinião de peritos. As decisões de prescrição não devem ser determinadas apenas pelo custo de cada componente. São igualmente importantes a efetividade, a tolerabilidade, a simplicidade posológica e a adesão.
- **Os fármacos menos onerosos não devem ser selecionados se forem menos efetivos ou apresentarem mais efeitos adversos**. A relação custo-efetividade a médio e longo prazo deve ser, também, um fator importante de ponderação.
- **Perante duas opções com efetividade equivalente mas com diferenças significativas de custo, deverá ser preferida a opção menos onerosa**.

- Em relação aos **medicamentos com perda de patente, defende-se o princípio da utilização do medicamento menos oneroso**, sempre que o respetivo princípio ativo for considerado adequado na situação clínica específica.
- Preconiza-se a **utilização preferencial de coformulações**, sempre que consideradas benéficas em termos de adesão e que apresentem um custo semelhante ao dos fármacos considerados individualmente.

Finalmente, no processo de atualização agora apresentado, decidiu-se ainda:

- **Simplificar e agilizar o modelo adotado**, através de uma abordagem por grandes áreas diferenciadas de intervenção permitindo, de forma mais célere, a sua atualização independente.
- Centrar a atualização, sobretudo na **definição das atuações que devem ser assumidas** para cada situação concreta.
- Considerar a **evidência científica atual insuficiente para efetuar recomendações em alguns domínios da TARc**, realçando a necessidade de promover a investigação clínica, em domínios específicos para informar futuras recomendações.
- Estabelecer como meta que **o processo de atualização deverá ser anual ou sempre que alguma alteração significativa assim o determine**, de modo a acompanhar e incorporar os progressos do conhecimento científico mais relevantes, adaptando-os ao contexto nacional, embora se não deva ignorar a evidência científica que possa ocorrer entre os processos de atualização das recomendações.

## 2. Categorização da robustez da informação

Neste documento, a robustez das recomendações e a gradação das provas que as corroboram são baseadas em evidência científica e opiniões publicadas de peritos. Cada recomendação é categorizada com as letras **A**, **B** e **C** que representam a força da recomendação, associadas à numeração romana **I**, **II** e **III** que representa a qualidade da evidência, de acordo com a tabela abaixo descrita.

**Tabela 1 - Categorização das Recomendações**

Força da recomendação	Qualidade de evidência da recomendação
<b>A - Recomendação Forte</b>	<b>I</b> - Sustentada em um ou mais ensaios clínicos aleatorizados com resultados clínicos e/ou critérios laboratoriais validados
<b>B - Recomendação Moderada</b>	<b>II</b> - Sustentada em um ou mais estudos bem concebidos, não aleatorizados ou estudos de observação de coortes com avaliação dos resultados durante um longo período.
<b>C - Recomendação Opcional</b>	<b>III</b> - Sustentada em opinião de peritos.

A consequência prática da aplicação dos critérios acima referidos é a seguinte:

- Uma recomendação com a força de grau **A** é considerada uma indicação forte para adotar (ou não) uma determinada ação em que os benefícios suplantam claramente os riscos (ou vice-versa) em **todos**, senão **em quase todos**, os doentes.
- Uma recomendação com a força de grau **B** é considerada uma indicação moderada ou condicional para a adoção de uma ação em que os riscos e os benefícios estão muito próximos ou são mais incertos, podendo ser adotados na **maioria** dos doentes. Porém outras opções podem ser mais adequadas para alguns doentes.
- Uma recomendação com força de grau **C** é uma indicação para a adoção **opcional** de uma indicação, de acordo com as circunstâncias individuais de cada doente. Não recomendada por rotina.

### 3. Recomendações para o início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1.

#### 3.1. Quando iniciar a TARc

##### 3.1.1 Objetivos da TARc inicial:

- Reduzir a morbilidade e a mortalidade associadas à infeção por VIH.
- Preservar o estado de saúde, a autonomia e a qualidade de vida dos doentes.
- Restaurar e preservar a função imunitária.
- Maximizar a supressão duradoura e sustentada da replicação de VIH.
- Prevenir a transmissão de VIH.

##### 3.1.2 Quando Iniciar?

- O início da TARc deve ser individualizado.
- O início da TARc é o culminar de um processo prévio de avaliação e preparação da pessoa infetada por VIH, onde devem ser incluídos os diversos componentes essenciais à sua introdução, nomeadamente:
  - a) Discussão com a pessoa infetada por VIH sobre os riscos e benefícios da TARc.
  - b) Avaliação do grau de preparação da pessoa infetada por VIH em relação ao início da TARc.
  - c) Identificação e melhoria de fatores que poderão interferir com a adesão à terapêutica, tais como acesso à medicação, existência de serviços de apoio, fatores psicossociais, utilização abusiva de drogas ou alterações do foro psiquiátrico.
- Na Tabela 2 estão referidas as recomendações para início da TARc, assinalando-se, entre parêntesis, a força e a qualidade da evidência científica.

**Tabela 2 - Recomendações para início de TARc em indivíduos com infecção por VIH-1 e sem terapêutica antirretrovírica prévia de acordo com a força e qualidade da evidência científica.**

1. **A TARc deve ser disponibilizada a todas as pessoas infetadas por VIH, independentemente do valor da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>. (A1)**
2. A TARc está fortemente recomendada às pessoas infetadas por VIH que apresentem qualquer das seguintes situações clínicas, as quais determinam a necessidade de maior rapidez do seu início:
  - a) Doenças definidoras de SIDA. (A1)
  - b) Gravidez<sup>§</sup>. (A1)
  - c) Doença sintomática associada à infecção por VIH (A1), incluindo qualquer das seguintes:
    - Doença neurocognitiva associada a VIH. (AII)
    - Trombocitopenia grave associada a VIH. (AII)
    - Nefropatia associada a VIH. (AII)
    - Tumor maligno associado a VIH. (AII)
  - d) Hepatite B crónica ou Hepatite C crónica. (AII)
  - e) Idade igual ou superior a 50 anos. (AII)
3. As pessoas infetadas por VIH com parceiros seronegativos devem ser informadas sobre a redução do risco de transmissão de VIH, após a instituição de terapêutica antirretrovírica eficaz; a TARc está fortemente recomendada em pessoas infetadas por VIH com parceiros(as) seronegativos(as)<sup>#</sup>. (A1)
4. A decisão de início de TARc deve ser individualizada, particularmente em relação a *long-term nonprogressors* e *elite controllers*, tal como para todas as pessoas infetadas por VIH que apresentem potenciais barreiras para adesão à terapêutica. (AII)

<sup>§</sup> Consultar o capítulo referente a "Saúde Reprodutiva e Gravidez. Prevenção da transmissão mãe-filho".

<sup>#</sup> Em nenhuma circunstância são dispensadas as outras medidas para prevenir a transmissão de VIH-1.

### 3. Recomendações para o início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1.

#### 3.2. Que regimes prescrever

##### 3.2.1. Categorização dos regimes terapêuticos

A evolução, ainda em curso, do armamentário terapêutico, a informação recente sobre os benefícios da universalização da estratégia de TARc, independentemente do limiar inicial da contagem de células T CD4+ e da carga vírica e a disponibilidade de alguns genéricos, reúnem, paradoxalmente, a discussão sobre o modelo tradicional de categorização dos regimes recomendados e sobre a forma como integrá-lo na gestão atual da eficiência e qualidade do tratamento antirretrovírico, a qual é a essência da sustentabilidade do sistema.

Na ausência de melhor informação que apoie uma categorização diferente dos regimes propostos, é importante referir que as presentes recomendações tiveram em consideração os dados nacionais de prescrição da terapêutica inicial analisados pelo SI.VIDA, refletiram sobre o impacto da pressão introduzida pela universalização do início da TARc na sustentabilidade do sistema, tomaram em consideração as forças de mercado e, sem perder de vista a centralidade no doente, procuraram conciliar a categorização tradicional dos regimes terapêuticos com todos os pressupostos já enunciados.

Neste sentido e assumindo a imperfeição deste modelo para abranger, simultaneamente, os critérios de permanente atualização terapêutica, escala e sustentabilidade, optou-se por adotar a classificação de regimes recomendados (recomendação forte que deve ser seguida por clínicos e doentes, respeitando as especificidades de priorização adiante referidas) e considerar uma categoria designada por "outros regimes" (que apenas deve ser considerada perante uma justificação objetiva que fundamente a não utilização de um esquema recomendado).

##### 3.2.2 Regimes terapêuticos recomendados

###### Princípios gerais de prescrição

- Os regimes de TARc a prescrever resultam da associação de um ARV da coluna A com uma das coformulações da coluna B, referidas na Tabela 3.1.
- Deve ter-se em atenção que, com base nas características e necessidades individuais de cada doente, **um regime alternativo ou outro regime podem, em algumas circunstâncias, constituir o regime preferencial para esse doente.**
- **A combinação inicial de ARV deve incluir um inibidor da cadeia de transferência da integrase (ITI) ou um análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NNITR).**
- Os **inibidores da protease potenciados (IP/r)** estão recomendados para os doentes intolerantes, com contra-indicações para a prescrição dos inibidores da cadeia de

transferência da integrase ou dos inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa referidos na Tabela 3.1, ou para aqueles em que, pela complexidade ou particularidade da situação clínica, constituam a opção terapêutica mais adequada.

- A **ordem preferencial** de prescrição de ITI e dos análogos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa - N(t)ITR deve tomar em consideração os apontamentos constantes da Tabela 3.1 – Anexo.
- A **ordem preferencial** de prescrição dos IP/r deve tomar em consideração os apontamentos constantes da Tabela 3.1 - Anexo.

**Tabela 3.1 Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1: regimes recomendados.**

<p>- A combinação inicial de ARV deve incluir um <b>inibidor da cadeia de transferência da integrase (ITI)</b> ou um <b>análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NNITR)</b>.</p> <p>- Os <b>inibidores da protease potenciados (IP/r)</b> estão recomendados para os doentes intolerantes, com contraindicações para a prescrição dos ITI ou NNITR ou para aqueles em que, pela complexidade ou particularidade da situação clínica, constituam a opção terapêutica mais adequada.</p>			
A		B	Observações
Preferencial	Alternativo	Preferencial	
ITI		N(t)ITR	
DTG		TDF/FTC	TDF/FTC existe coformulado em comprimido único.
RAL		ABC/3TC	
EVG/c		TDF/FTC	ABC/3TC existe coformulado em comprimido único.
NNITR		N(t)ITR	EVG/c/TDF/FTC só disponível coformulado em comprimido único.
RPV	EFV	TDF/FTC	DTG/ABC/3TC existe coformulado em comprimido único.
		ABC/3TC	
IP/r		N(t)ITR	RPV/TDF/FTC existe coformulado em comprimido único.
	DRV/r	TDF/FTC	EFV/TDF/FTC existe coformulado em comprimido único.
	ATV/r	ABC/3TC	
			DRV/r: 800/100 mg qd.
			ATV/r: 300/100 mg qd.

**Notas**

- 1) ABC: está contraindicado em doentes HLA-B\*5701 positivo (ver Tabela 3.1 – Anexo).
- 2) ABC/3TC: exceto na combinação com DTG, a prescrição de ABC/3TC está recomendada a doentes com carga vírica basal < 100 000 cópias/mL (ver Tabela 3.1 – Anexo); em doentes coinfectados com hepatite B, ABC/3TC não deve ser prescrito sem TDF ou Entecavir em simultâneo (ver Tabela 3.1 – Anexo).
- 3) RPV: recomendada apenas se a carga vírica basal < 100 000 cópias/mL (ver Tabela 3.1 – Anexo).

Tabela 3.1 – Anexo

**Terapêutica antirretrovírica combinada em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1.  
Regimes preferenciais: fármacos e coformulações**

Fármaco /Associação	Recomendação de utilização	Observações
<b>EFV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Na ausência de mutações que conferem resistência a NNITR.</li> <li>- Em mulheres que não perspetivam engravidar.</li> <li>- Em doentes nos quais são excluídos distúrbios neuropsiquiátricos que contraindicam a prescrição deste fármaco.</li> <li>- Em doentes após exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos os doentes devem ser alertados para sintomas como sonolência, vertigens, perturbações da atenção e da concentração, sobretudo naqueles que executam tarefas que exigem a integridade de alguns circuitos neurocognitivos (ex: conduzir, trabalhar com máquinas de precisão, trabalhar por turnos, etc.).</li> <li>- O EFV não é recomendado em mulheres grávidas, exceto no 3º trimestre de gravidez.</li> <li>- A possibilidade de prescrição em regime de comprimido único contendo a associação EFV/TDF/FTC é uma das vantagens potenciais deste fármaco. Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de NNITR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</li> </ul>
<b>RPV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em doentes com infeção por VIH-1, com carga vírica inicial &lt;10<sup>5</sup> cópias ARN-VIH-1/mL.</li> <li>- Em doentes que não estejam em tratamento com inibidores da bomba de protões.</li> <li>- Após exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A todos os doentes que iniciam TARc contendo RPV deve ser recomendado tomar este fármaco após uma refeição calórica, para otimizar a absorção.</li> <li>- Pode ser utilizado com antagonistas H2 mas 12h antes ou 4 horas depois</li> <li>- A possibilidade de prescrição em regime de comprimido único contendo a associação RPV/TDF/FTC é uma das vantagens potenciais deste fármaco.</li> <li>- Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de NNITR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</li> <li>- Os dados de utilização de RPV com ABC/3TC são limitados.</li> </ul>
<b>ATV/r</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em doentes intolerantes ou com contraindicações para o tratamento com ITIs ou NNITRs.</li> <li>- Em doentes sem contraindicações para ATV/r, entre as quais interações medicamentosas, história de litíase renal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A informação disponível permite presumir que a escolha de qualquer dos dois IPs, para a prescrição da combinação inicial de ARVs, é igualmente válida, independentemente da ordem em que aparecem na tabela, embora o estudo ACTG 5257 refira uma melhor tolerabilidade do DRV/r relativamente ao ATV/r.</li> </ul>
<b>DRV/r</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em doentes intolerantes ou com contraindicações para o tratamento com ITIs ou NNITRs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A informação disponível permite presumir que a escolha de qualquer dos dois IPs, para a prescrição da combinação inicial de ARVs, é igualmente válida, independentemente da ordem em que aparecem na tabela, embora o estudo ACTG 5257 refira uma melhor tolerabilidade do DRV/r relativamente ao ATV/r.</li> </ul>

<b>RAL</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de ITI, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</li> <li>- Não se recomenda a administração concomitante com antiácidos que contenham alumínio e/ou magnésio, por condicionar redução dos níveis de raltegravir.</li> </ul>
<b>DTG</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- A absorção do DTG pode ser reduzida quando coadministrada com catiões polivalentes, pelo que antiácidos ou laxantes com alumínio/magnésio devem ser tomados separados no tempo da administração de dolutegravir (mínimo 2 horas após ou 6 horas antes). De modo idêntico também os suplementos de cálcio, os suplementos de ferro ou as multivitaminas devem ser tomados separados no tempo da administração de dolutegravir (mínimo 2 horas após ou 6 horas antes).</li> <li>- Dado que o DTG aumenta as concentrações séricas de metformina em cerca de 2 vezes, recomenda-se a monitorização apertada da eficácia e segurança de metformina quando se iniciar ou interromper dolutegravir em doentes a receber metformina.</li> </ul>
<b>EVG/c</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em doentes infetados por VIH-1, intolerantes ou com contra-indicações para o tratamento com EFV, RPV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não deve ser iniciado em pessoas com depuração estimada da creatinina &lt;70mL/min.</li> <li>- Recomenda-se a sua não utilização em pessoas com depuração estimada da creatinina &lt;90mL/min, exceto se este for o regime preferencial para o doente.</li> <li>- Pode ser tomado com um antiácido contendo alumínio ou magnésio, desde que separado pelo menos 4 horas da sua administração.</li> <li>- A prescrição em regime de comprimido único é uma das vantagens potenciais deste fármaco.</li> <li>- Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de ITI, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</li> <li>- Atendendo a que o cobicistato inibe o CYP3A, existem diversas interações medicamentosas com fármacos que são metabolizados por esta enzima.</li> </ul>
<b>TDF/FTC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em doentes com infeção por VIH-1 e/ou por VIH-2, independentemente do valor da carga vírica basal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal (<b>BII</b>).</li> <li>- A utilização de TDF/FTC (ou 3TC) em doentes coinfectados por VHB é analisada no Capítulo 8.</li> </ul>
<b>ABC/3TC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em doentes infetados por VIH-1 e/ou VIH-2, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC).</li> <li>- Em doentes com valores de carga vírica plasmática &lt;10<sup>5</sup> cópias ARN VIH-1/mL.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deve ser prescrito com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular &gt; 20% aos 10 anos.</li> <li>- Em doentes coinfectados com hepatite B, ABC/3TC não deve ser prescrito sem TDF ou Entecavir em simultâneo (ver Capítulo 8).</li> </ul>
<b>EFV/TDF/FTC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em doentes com infeção por VIH-1 (após exclusão de infeção por VIH-1 grupo O), com ARN VIH-1 &lt;50cópias/mL (supressão virológica) há mais de três meses no seu atual regime de terapêutica antirretrovírica combinada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não licenciado na Europa para tratamento inicial de doentes infetados por VIH. Porém, em alguns países, a experiência acumulada de prescrição inicial desta combinação de dose fixa, em doentes com carga vírica não previamente suprimida, tem sustentado a prescrição desta associação nestas circunstâncias. Devem ser mantidas as precauções referidas para cada um dos fármacos que compõem esta combinação de dose fixa.</li> </ul>

### 3.2.2. Outros regimes

Indicam uma recomendação condicional e implica uma opção aceitável de tratamento para alguns doentes.

#### Princípios gerais de prescrição

- Os outros regimes de TARc resultam da associação de um ARV da coluna A com uma das coformulações referidas na coluna B da Tabela 3.2.
- A prescrição inicial de cada uma das classes de fármacos deve ter em atenção os requisitos referidos em apontamento (Tabela 3.2 – Anexo).
- A ordem das opções dos outros regimes para TARc inicial está dependente das características individuais, do contexto clínico e dos fatores que impossibilitam a prescrição dos ARVs preferenciais.

**Tabela 3.2** Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1: outros regimes.

A	B	Observações
IP potenciado com Ritonavir	N(t)ITR	
LPV/r	TDF/FTC ABC/3TC	LPV/r: 400/100 mg bid ou 800/200 mg qd. NVP na formulação XR
NNITR	N(t)ITR	TDF/FTC existe coformulado em comprimido único.
NVP	TDF/FTC	ABC/3TC existe coformulado em comprimido único

Tabela 3.2 – Anexo

**Terapêutica antirretrovírica combinada em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1.  
Regimes alternativos. Fármacos e coformulações**

Fármaco /Associação	Recomendação de utilização	Observações
<b>LPV/r</b>	- Em doentes infetados por VIH1 nos quais não é possível a prescrição dos regimes preferenciais contendo IP.	- Em comparação com FPV/r e SQV/r, é o único IP coformulado com RTV, sem interferência com os alimentos, com posologia cómoda, podendo ser administrado duas vezes ou uma vez por dia.
<b>NVP</b>	- Na ausência de mutações que conferem resistência a NNITRs. - Quando EFV ou RPV está contraindicado ou não é considerado o ARV adequado, de acordo com a situação clínico-epidemiológica do doente. - Em mulheres com contagem inicial de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> <250/mm <sup>3</sup> - Em homens com contagem inicial de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> <400/mm <sup>3</sup> . - Após exclusão de insuficiência hepática moderada a grave (Child-Pug B ou C). - Após exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O.	- Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de NNITR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência. - NVP preferencialmente sob a formulação NVP XR
<b>TDF/FTC</b>	- Em doentes com infeção por VIH-1, independentemente do valor da carga vírica basal.	- Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal ( <b>BII</b> ). - A utilização de TDF/FTC (ou 3TC) em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.
<b>ABC/3TC</b>	- Em doentes infetados por VIH-1, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC). - Em doentes com valores de carga vírica plasmática <10 <sup>5</sup> cópias ARN VIH-1/mL.	- Deve ser prescrito com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular >20% aos 10 anos. - Em doentes coinfectados com hepatite B, ABC/3TC não deve ser prescrito sem TDF ou Entecavir em simultâneo (ver Capítulo 8).

**Tabela 3.3** Fármacos e associações de fármacos cuja utilização não está recomendada em terapêutica inicial ou com utilização limitada a situações específicas.

Fármaco	Observações
<b>Estavudina</b>	Não recomendado em qualquer situação (OMS). Em terapêutica de resgate não apresenta vantagem sobre a zidovudina (igual perfil de resistência) e apresenta maior toxicidade.
<b>Didanosina</b>	Uso apenas admitido em terapêutica de resgate, guiada por teste resistência e quando não existir outra alternativa.
<b>Zidovudina</b>	Uso apenas admitido em terapêutica de resgate, guiada por teste resistência e quando não existir outra alternativa.
<b>Abacavir/3TC/Zidovudina</b>	Menor eficácia virológica.
<b>Etravirina</b>	Dados insuficientes em doentes sem TARc prévia.
<b>Inibidor da protease não potenciado</b>	Inexistência de dados (DRV); Menor potência (ATV); em caso de falência, seleção de de mutações que conferem resistência a FPV/r e DRV/r (FPV).
<b>Fosamprenavir/ritonavir</b>	Menor número de estudos clínicos que para outros IP/r.
<b>Inidinavir/ritonavir</b>	Toxicidade (litíase renal e cristalúria). Necessidade acrescida de aporte de líquidos.
<b>Saquinavir/ritonavir</b>	Risco de prolongamento do espaço aumento do QT e PR. Necessidade de tratamento prévio e monitorização ECG.
<b>Tipranavir/ritonavir</b>	Menor eficácia virológica. Maior toxicidade. Potenciação com maior dosagem de ritonavir, relativamente a outros IP.
<b>Enfuvirtida</b>	Via de administração parentérica.
<b>Maraviroc</b>	Necessidade de avaliação prévia de tropismo para CCR5. Sem benefício relativamente ao outros ARVs.

**Tabela 3.4** Fármacos cuja utilização não está recomendada ou com utilização limitada a situações específicas, em terapêutica inicial ou em pessoas que efetuaram anteriormente TARc.

Fármaco	Observações
<b>Estavudina</b>	Não recomendado em qualquer situação (OMS). Em terapêutica de resgate não apresenta vantagem sobre a zidovudina (igual perfil de resistência) e apresenta maior toxicidade.
<b>Didanosina</b>	Uso apenas admitido em terapêutica de resgate, guiada por teste resistência e quando não existir outra alternativa.
<b>Zidovudina</b>	Uso apenas admitido em terapêutica de resgate, guiada por teste resistência e quando não existir outra alternativa ou em situações específicas (ver Capítulo 9)

## 4. Recomendações para o início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-2.

### 4.1 Que regimes prescrever

Na ausência de resultados de ensaios clínicos controlados que permitem definir o momento ótimo para o início da TARc, ou as combinações de ARVs mais adequadas para a prescrição inicial ou subsequente do tratamento de doentes com infeção por VIH-2, é biologicamente plausível admitir que os objetivos da TARc, nestes doentes, sejam os mesmos que os considerados para a infeção por VIH-1.

Até melhor informação, esta recomendação deve ser seguida pela maioria dos clínicos e dos doentes, a não ser que haja uma justificação objetiva para adotar outros regimes alternativos. Porém, os critérios de escolha dos ARVs para o tratamento de doentes infetados por VIH-2 são menos robustos do que os referidos para a infeção por VIH-1.

As opções terapêuticas recomendadas baseiam-se na melhor evidência científica disponível, recolhida a partir do conhecimento estrutural, molecular e fenotípico de VIH-2, e de estudos de pequenas coortes, estudos de observação e opiniões de peritos.

#### Princípios Gerais de Prescrição

- Atendendo à diferente história natural da infeção por VIH-2 e à ausência de evidência científica, **não deve ser aplicado o princípio de disponibilização de tratamento antirretrovírico para todas as pessoas infetadas por VIH-2, independentemente do valor de linfócitos T CD4<sup>+</sup>.**
- Atendendo à falta de evidência científica robusta que permita sustentar indicações mais precisas, o tratamento das pessoas infetadas por VIH-2 deve ser recomendado nas seguintes situações:<sup>1</sup>
  - Doentes sintomáticos (AIII);
  - Doentes com carga vírica superior a 100 cópias/mL em duas determinações consecutivas, separadas por um mínimo de 4 semanas (AII);
  - Doentes com valores de contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> inferior a 350 céls/mm<sup>3</sup> (BIII)<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Decisão não consensual, havendo elementos que defenderam o início da terapêutica para pessoas infetadas por VIH-2 com valores de linfócitos T CD4<sup>+</sup> < 500 céls/mm<sup>3</sup>.

- O tratamento antirretrovírico dos doentes infetados por VIH-2 deve ser prescrito após discussão do quadro clínico-epidemiológico com os centros com maior experiência no tratamento deste vírus.
- Até melhor informação, os regimes de TARc recomendados resultam da associação de um ARV da coluna A com uma das coformulações da coluna B, referidos na Tabela 4.1.
- O uso de regimes terapêuticos contendo **NNITR e Enfuvirtida estão contraindicados** no tratamento de doentes com infeção por VIH-2, por serem ineficazes.
- Os **inibidores da protease potenciados (IP/r)** apresentam atividade variável contra a protease de VIH-2, pelo que a sua prescrição deve tomar em consideração os apontamentos constantes da Tabela 4.1 - Anexo.
- Os **inibidores de transferência de cadeia da integrase (ITI)** aprovados são **Raltegravir, Dolutegravir e Elvitegravir**, este último potenciado com Cobicistato. Os resultados de estudos com número reduzido de doentes sugerem que estes fármacos são efetivos na inibição da replicação de VIH-2 *in vivo*. A prescrição destes fármacos em doentes infetados por VIH-2 deve tomar em consideração os apontamentos referidos na Tabela 4.1 - Anexo.
- Embora tenha sido demonstrada, *in vitro*, atividade de MVC contra alguns isolados de VIH-2, a informação sobre a efetividade deste fármaco *in vivo* é insuficiente para sustentar qualquer recomendação sobre a indicação terapêutica nestes doentes.

**Tabela 4.1 Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-2: regimes terapêuticos**

A	B	Observações
<b>IP potenciado com Ritonavir</b>	<b>N(t)ITR</b>	
LPV/r SQV/r DRV/r	TDF/FTC ou ABC/3TC	TDF/FTC existe coformulado em comprimido único. ABC/3TC existe coformulado em comprimido único.
<b>ITI</b>	<b>N(t)ITR</b>	
RAL DTG	TDF/FTC ou ABC/3TC	TDF/FTC existe coformulado em comprimido único. ABC/3TC existe coformulado em comprimido único DTG/ABC/3TC existe coformulado em comprimido único
EVG/c	TDF/FTC	EVG/c/TDF/FTC só disponível coformulado em comprimido único.

Tabela 4.1 – Anexo

**Terapêutica antirretrovírica combinada em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-2.**  
**Regimes preferenciais: fármacos e coformulações.**

Fármaco/ Associação	Recomendação de utilização	Observações
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em doentes infetados por VIH-2, regimes contendo este IP/r revelaram resposta virológica e imunológica satisfatórias, de acordo com um estudo europeu.</li> <li>- Em grávidas infetadas por VIH-2 é o IP de eleição, se bem tolerado e na ausência de contra-indicações.</li> </ul>	- É o único IP disponível em coformulação com Ritonavir.
SQV/r	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em doentes infetados por VIH-2, que revelam intolerância ou contra-indicação a LPV/r, ou após insucesso terapêutico com combinações contendo LPV/r.</li> <li>- Em grávidas infetadas por VIH-2 é o IP alternativo em caso de intolerância ou de contra-indicação a LPV/r.</li> </ul>	- A utilização deste fármaco está associada ao prolongamento do intervalo PR e QT no ECG, em indivíduos saudáveis. SQV/r está contra-indicado em doentes com intervalo QT > 450ms, em doentes com hipocaliémia e hipomagnesiémia refratárias, em doentes em tratamento com outros fármacos que prolongam o intervalo QT e em doentes em risco de ou com BAV completo sem <i>pacemaker</i> implantado.
DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em doentes com intolerância ou contra-indicações para o tratamento com LPV/r e SQV/r.</li> <li>- Em grávidas infetadas por VIH-2 intolerantes a LPV/r ou SQV/r, após ponderada a relação risco-benefício em conjunto com a grávida.</li> </ul>	- Na infeção por VIH-2, deverá adotar-se posologia idêntica à utilizada na infeção por VIH-1.
RAL		- Não há, neste momento dados disponíveis acerca das combinações terapêuticas mais eficazes que incluam este fármaco, pelo que a sua prescrição deve ser efetuada, sempre que possível, em protocolos de investigação clínica.
DTG		- Os resultados dos estudos efetuados abrangeram um número reduzido de doentes, pelo que a prescrição deste fármaco deve ser efetuada, sempre que possível, em protocolos de investigação clínica. Quando indicada, a sua prescrição deve ter em consideração as observações referidas na tabela 3.1 Anexo, página 14.
EVG/c		- Os resultados dos estudos efetuados abrangeram um número reduzido de doentes, pelo que a prescrição deste fármaco deve ser efetuada, sempre que possível, em protocolos de investigação clínica. Quando indicada, a sua prescrição deve ter em consideração as observações referidas na tabela 3.1 Anexo, página 14.
TDF/FTC	- Em doentes com infeção por VIH-2, independentemente do valor da carga vírica basal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal (<b>BII</b>).</li> <li>- A utilização de TDF/FTC (ou 3TC) em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.</li> </ul>

<b>ABC/3TC</b>	- Em doentes infetados por VIH-2, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC).	<p>- Esta coformulação deve ser prescrita com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular &gt;20% aos 10 anos.</p> <p>- Em doentes coinfectados com hepatite B, ABC/3TC não deve ser prescrito sem TDF ou Entecavir em simultâneo (ver Capítulo 8).</p>
----------------	---	---

**Notas adicionais**

- Em relação aos restantes IP, salienta-se que, *in vitro*, alguns isolados de VIH-2 revelaram-se resistentes a FPV, parcialmente resistentes a TPV e IDV e com atividade incerta a ATV, pelo que estes IPs não devem ser prescritos no tratamento da infeção por VIH-2.
- De acordo com a informação disponível, o VIH-2 é suscetível a todos os NITR devendo, no entanto, ser evitada a Didanosina pela sua toxicidade e rapidez de seleção de mutantes multirresistentes.

## 5. Recomendações para mudança da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes em falência terapêutica.

### 5.1. Definição de falência virológica

- Considera-se falência virológica (FV) quando, num doente que se encontra sob TARc há pelo menos 6 meses, a carga vírica é superior a 50 cópias/mL em duas determinações sucessivas, separadas por um mínimo de 15 dias.
- Esta definição é válida para os regimes terapêuticos iniciais ou de modificação, independentemente da razão que esteve subjacente à mesma. O conceito de baixa carga vírica persistente é definido como carga vírica entre 50-500 cópias/mL, observado constantemente ao longo de um período de tempo prolongado. Esta situação ocorre com maior frequência em doentes em terapêutica com IP/r do que com um NNITR.
- Em relação à infeção por VIH-2, a carga vírica é, naturalmente, cerca de 2-3 log mais baixa. Assim, um valor confirmado de carga vírica >50 cópias/mL é sinal de falência virológica, devendo proceder-se de acordo com esta interpretação.

### 5.2. Medidas gerais a adotar perante um doente em falência virológica

- **Todas as medidas a adotar perante um doente em falência virológica têm como objetivo primário alcançar a supressão virológica (Tabela 5.1).**

**Tabela 5.1 Medidas a adotar perante um doente em falência virológica**

Carga vírica	Atitude a adotar
>50 e ≤500 cópias/mL	<ul style="list-style-type: none"><li>- Avaliar e reforçar a necessidade de adesão à terapêutica.</li><li>- Repetir a carga vírica 1 a 2 meses depois; ter presente que, nos regimes de baixa barreira genética - terceiro fármaco NNITR ou ITI - a possibilidade de seleção rápida de mutações de resistência é real e superior à dos regimes que incluem um IP/r, pelo que se deve ter uma ação mais precoce.</li><li>- Avaliar possíveis interações farmacológicas e alterações da absorção dos fármacos. Ponderar a necessidade de efetuar monitorização da concentração sérica de fármacos.</li><li>- Aumentar PK de um IP/r (se aplicável).</li><li>- Ponderar a mudança terapêutica, sempre que possível sob orientação de teste de resistência aos antirretrovíricos.</li></ul>
> 500 cópias/mL	<ul style="list-style-type: none"><li>- Efetuar, idealmente ainda sob terapêutica ou, no máximo, nas primeiras quatro semanas após a sua suspensão, teste de resistência aos antirretrovíricos.</li><li>- Modificar o regime terapêutico assim que possível.</li><li>- Se não se detetarem mutações de resistência: avaliar a adesão, ponderar TDM.</li><li>- Se forem detetadas mutações de resistência: mudar para um regime eficaz, baseado no resultado do teste atual, de testes anteriores e na história terapêutica; é aconselhada discussão multidisciplinar nestas situações.</li></ul>

**5.3. Recomendações gerais na constituição de um novo regime terapêutico, na presença de mutações de resistência:**

- a) Utilização de 2 ou, preferencialmente, 3 fármacos ativos (incluindo fármacos ativos de classes previamente usadas), sendo pelo menos 1 fármaco de uma classe não utilizada previamente (por exemplo, inibidor da integrase, inibidor do correceptor CCR5 ou inibidor da fusão); se as opções forem limitadas, considerar a inclusão do doente em ensaios clínicos de fármacos experimentais e/ou com novos mecanismos de ação.
- b) Evitar sempre a monoterapia funcional. Assim, deve-se protelar a mudança terapêutica se estão disponíveis <2 fármacos ativos, exceto em doentes com baixa contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (<100 células/mm<sup>3</sup>) ou em alto risco de deterioração clínica. O objetivo desta estratégia é, na impossibilidade de se conseguir construir um esquema eficaz, tentar obter a preservação da função imunológica por intermédio da redução parcial da carga vírica (redução >1log) através da reciclagem de fármacos previamente utilizados.
- c) Evitar utilizar NNITR em doentes com experiência prévia a esta classe de fármacos; a exceção é a etravirina, potencialmente ativa, dependendo do perfil de resistência.
- d) Selecionar, sempre que possível, um IP/r ativo e não utilizar num mesmo regime dois IP.

**Se existirem múltiplas opções terapêuticas, o critério de escolha deve incluir a simplicidade do regime, avaliação dos riscos de toxicidade, avaliação de comorbilidades, interações farmacológicas e preservação de opções terapêuticas futuras.**

**5.4. Definição de *blip***

Entende-se por *blip* a presença de uma carga vírica entre as 50-500 cópias/mL, antecedida e seguida por cargas virais indetetáveis.

Por si só, não deve constituir motivo de preocupação, não se recomendando nenhuma ação específica. No contexto de *blips* de repetição, deve ser tentado a execução de um teste de resistência.

## 6. Recomendações para mudança da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com carga vírica suprimida (ARN-VIH-1 <50 cópias/mL).

### 6.1. Indicações para mudança de TARc em doentes com carga vírica suprimida (ARN VIH-1 <50 cópias/mL):

6.1.1 Para simplificação

6.1.2 Por intolerância a qualquer elemento do regime terapêutico ou para evitar interações medicamentosas

#### 6.1.1 Mudança de TARc para simplificação do regime terapêutico

Os doentes com estabilidade clínica, imunológica e virológica (ARN VIH-1 <50 cópias/mL) há pelo menos 6 meses e adesão >90% à TARc são os melhores candidatos.

##### Objetivos

- Maior comodidade (menor número de comprimidos; menor número de doses).
- Melhor qualidade de vida.
- Menor toxicidade.
- Menor número de efeitos adversos no médio e longo prazo, decorrentes dos vários elementos terapêuticos.

##### Abordagens

#### a) Redução do número de comprimidos e/ou do número de doses:

- Uso de coformulações: as associações de TDF/FTC com EFV e TDF/FTC com RPV poderão ser substituídas pelas coformulações de EFV/FTC/TDF e FTC/RPV/TDF, respetivamente (um comprimido uma vez por dia). A associação de RAL e TDF/FTC (3 comp/dia) pode ser substituída por EVG/C/FTC/TDF (1 comp/dia) mantendo-se a mesma classe terapêutica de inibidores da integrase.
- Utilização de nevirapina 400mg XR, uma vez por dia, em substituição da nevirapina 200mg, duas vezes por dia.

#### b) Redução das classes terapêuticas:

- Opções terapêuticas em doentes que tenham contra-indicações a curto ou médio prazo na utilização de uma classe terapêutica
  - 1) **Biterapia (IP+1NITR)** ou (IP+ITI): existem alguns estudos que demonstraram eficácia sobreponível à TARc tripla (**ATLAS; SALT; HARNESS; PROGRESS**), pelo que poderão vir a ser opções a ponderar, em grupos particulares de

doentes especialmente naqueles em que não pode ser utilizada uma classe terapêutica e que estavam em supressão virológica aquando da mudança

- 2) **Monoterapia:** apesar de não ser uma estratégia recomendada no tratamento da infeção por VIH, tanto nas recomendações europeias como nas americanas, a sua utilização poderá ser ponderada em circunstâncias particulares, com base em vários estudos com duração superior a 3 anos (**MONET, MONOI e KALMO**), indicando haver segurança na sua aplicação com IP potenciados com ritonavir (darunavir e lopinavir), bem como eficácia sobreponível à TARc tripla. O darunavir/r deverá ser utilizado na dose 800mg/100mg uma vez/dia, e o lopinavir/r na dose 400mg/100mg duas vezes por dia. No entanto, a utilização da monoterapia na prática clínica deve ser limitada e respeitar, cumulativamente, os seguintes parâmetros:

- |  |
|--|
| 1. Doentes em supressão virológica pelo menos há 1 ano (sob NNITR ou IP/r e com contagem de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> >200 céls/mm <sup>3</sup> ). |
| 2. Conhecimento prévio do doente (características de adesão ao plano terapêutico).   |
| 3. Conhecimento do histórico de toda a TARc bem como dos testes de resistência (sem história de falência prévia a IP).                                 |
| 4. Sem coinfeção por VHB.  |
| 5. Geralmente, doentes com <i>nadir</i> de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> <200 céls/mm <sup>3</sup> não deverão ser considerados.                       |
| 6. Sem história prévia de encefalopatia.   |

Doentes com insuficiência renal, atrofia facial, ou com perda da densidade mineral óssea poderão ser candidatos a um regime poupador de NUCS, no qual a monoterapia poderá ser selecionada, dependendo da decisão criteriosa do clínico.

### 6.1.2 Mudança de TARc por intolerância a qualquer elemento do regime terapêutico ou para evitar interações medicamentosas

#### Abordagens

##### a) Substituição de classes terapêuticas

- O inibidor da protease (IP) poderá ser substituído por um inibidor da integrase (ITI) desde que os 2 NITR que compõem a combinação inicial permaneçam ativos; os objetivos desta mudança podem ser minorar efeitos metabólicos (intolerância) ou evitar interações medicamentosas.

- O IP poderá ser substituído por um NNITR, para alterar o perfil de tolerabilidade, como a rilpivirina (melhor perfil lipídico e, ao mesmo tempo, melhor posologia e possibilidade de uso de uma coformulação).
- O NNITR poderá ser substituído por um inibidor da integrase, havendo neste caso múltiplos ensaios que confirmaram a persistência da carga suprimida com a mudança e a melhoria em termos de tolerabilidade.

## 7. Recomendações sobre a terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) na infeção primária por VIH.

No contexto dos resultados mais recentes apresentados pelos estudos HTPN 052, START e TEMPRANO, **a terapêutica antirretrovírica deve ser disponibilizada a todas as pessoas diagnosticadas com infeção primária por VIH**, embora não exista consenso em relação à evidência científica do benefício a longo prazo desta opção, exceto em relação a situações específicas. Tal como na doença crónica por VIH, a decisão sobre o início da terapêutica antirretrovírica na infeção primária deve ter sempre em conta a opinião do doente, essencial para a adesão ao esquema terapêutico.

### 7.1 Definição

Entende-se por infeção primária, aquela que ocorre num período estimado de 6 meses após o episódio provável de transmissão do vírus e que se traduz em:

- virémia detetável (Ag p24 e/ou ARN VIH) e/ou
- teste serológico que evolui de negativo ou indeterminado (ELISA negativo ou fracamente positivo associado a uma banda no WB) para positivo acompanhada ou não de sintomas clínicos (presentes em cerca de 40% dos casos).

### 7.2 Abordagem da infeção primária por VIH

- No contexto dos resultados mais recentes apresentados pelos estudos HTPN 052, START e TEMPRANO, **a terapêutica antirretrovírica deve ser disponibilizada a todas as pessoas diagnosticadas com infeção primária por VIH.**
- **Existem formas de apresentação clínica da infeção primária em que o início, assim que possível, de TARc se encontra particularmente recomendado (Tabela 7.1),** pelo facto de qualquer uma dessas situações se encontrar associada a maior morbidade ou mais rápida progressão da doença.
- **O teste de resistência deve ser realizado sempre,** independentemente da decisão de início da terapêutica ou, pelo menos, deve proceder-se a uma colheita de amostra de plasma para ser congelado e eventual análise posterior.
- Entre outros, apontam-se como benefícios do diagnóstico e tratamento de Infeção aguda do VIH:
  - a) A nível individual: redução da gravidade dos sintomas, preservação da função imunitária e diminuição dos fenómenos de imunoativação e

inflamatórios, diagnóstico precoce e seguimento adequado do doente; diagnóstico de outras doenças sexualmente transmissíveis.

- b) A nível de saúde pública: redução da propagação da infeção e/ou reconhecimento dos que já estão infetados.

**Tabela 7.1 Abordagem terapêutica na infeção primária por VIH**

Situações específicas com forte indicação para iniciar TARc	Regimes de TARc	Duração da TARc
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Doentes com eventos definidores de SIDA. (AI)</li><li>2. Doentes com linfócitos T CD4<sup>+</sup> &lt;350 céls/mm<sup>3</sup> ou ARN VIH &gt; 100.000 cópias/mL. (AII)</li><li>3. Sintomas graves ou prolongados sobretudo com atingimento do SNC. (AIII)</li><li>4. Diagnóstico de infeção primária nas 12 semanas seguintes a um teste negativo. (AII)</li></ol>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Devem ser instituídos os mesmos regimes da terapêutica inicial tendo em conta as características do doente.</li><li>- Na ausência de resultado do teste de resistência deve optar-se por um regime terapêutico contendo um IP potenciado ou DTG</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Permanente. Após o início da terapêutica, esta deve ser considerada, potencialmente, para toda a vida.</li></ul>

## 8. Recomendações sobre a abordagem terapêutica em doentes com infeção por VIH e com outras coinfeções.

### 8.1 Vírus das Hepatites

#### 8.1.1. Indicações gerais para a observação de doentes coinfectados por vírus das hepatites

- Após diagnóstico de infeção por VIH deve proceder-se ao rastreio de eventuais infeções por VHA, VHB e VHC.
- No caso de positividade do antigénio HBs (HBsAg) deve quantificar-se o ADN-VHB e ponderar a necessidade de tratamento (ver adiante). Nos casos em que o HBsAg é negativo mas o anti-HBc é positivo (sobretudo se as aminotransferases estão elevadas), deve avaliar-se também o ADN-VHB para afastar a hipótese de infeção oculta. Em todos os casos de positividade do HBsAg deve avaliar-se a presença de VHD.
- O diagnóstico de infeção por VHC faz-se, inicialmente, pela deteção de anticorpos para o vírus (anti-VHC). A positividade do anti-VHC obriga à quantificação do ARN-VHC e, se este for positivo, à determinação posterior do genótipo. No caso de suspeita de infeção aguda e nos imunodeprimidos, em que o anti-VHC pode estar negativo, a quantificação do ARN-VHC deve fazer parte do diagnóstico. Em indivíduos que mantêm práticas de risco para aquisição do VHC (uso continuado de drogas injetáveis, sexo anal desprotegido, práticas sexuais traumáticas, infeção sexual recente), a deteção de valores elevados de aminotransferases, mesmo perante anti-VHC negativo, deve obrigar à quantificação do ARN-VHC para diagnosticar eventual infeção recente.
- Na ausência de IgG anti-VHA ou de anti-HBs deve fazer-se vacinação para estes vírus para evitar possíveis infeções.
- A resposta à vacina para o VHB é influenciada pela contagem de linfócitos T CD4+ e pela replicação do VIH. Nos doentes com contagens de linfócitos inferiores a 200/mm<sup>3</sup> deve iniciar-se TARc antes da vacinação para melhorar a imunidade e, conseqüentemente, a taxa de resposta. Nos casos em que a resposta à vacina é insuficiente (anti-HBs < 10 UI/L) deve fazer-se revacinação com dose dupla em 3 a 4 momentos diferentes (meses 0, 1, 6 e 12).
- Os doentes com cirrose e as pessoas infetadas por VHB, qualquer que seja o estágio

de fibrose, devem realizar, de 6 em 6 meses, ecografia e quantificação da alfafetoproteína (atualmente controversa) para avaliar presença eventual de carcinoma hepatocelular (CHC). A suspeição da presença de nódulos intra-hepáticos deve levar à realização de TC. Nos doentes com cirrose hepática deve ainda proceder-se à avaliação da presença de varizes esofágicas, sobretudo se houver sinais de hipertensão portal.

### 8.1.2. Coinfeção por VHB

A instituição precoce de TARc facilita a reconstituição do sistema imunitário e o controlo da carga vírica do VIH o que permite a redução da progressão da fibrose hepática. Todos os infetados por VHB devem iniciar TARc após o diagnóstico do VIH, com fármacos com atividade para ambos os agentes.

#### 8.1.2.1. Tratamento da hepatite B crónica em doentes coinfetados por VIH

De acordo com a recomendação de tratar todos os infetados por VIH, todos os coinfetados devem iniciar tratamento antirretrovírico que deve conter tenofovir e lamivudina (ou emtricitabina), aos quais se combina um terceiro fármaco (ITI, EFV ou IP). Em situações particulares (ex. VHB de genótipo A, ALT elevada e ADN-VHB <10.000UI/mL) e, na impossibilidade de utilização de regimes de nucleosídeos de longa duração, pode utilizar-se interferão peguilado (pegIFN) durante 12 meses no tratamento do VHB e acrescentar um regime adequado para o controlo da infeção por VIH.

**Tabela 8.1 - Regimes de TARc em doentes coinfectados por VHB: comentários**

Regime	Comentário
Contendo TDF + FTC ou 3TC	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dado que o TDF e o FTC/3TC têm atividade sobre o VIH e o VHB, esta associação deve fazer parte do regime de TARc em doentes coinfectados.</li> <li>– A elevada taxa de resistência, a médio prazo, ao 3TC e, eventualmente, ao FTC desaconselha o uso isolado destes fármacos.</li> <li>– Embora rara, a toxicidade a médio prazo do TDF (renal ou outra) pode obrigar, numa primeira fase, ao ajustamento da dose de TDF ao índice de depuração da creatinina.</li> <li>– Se o uso de TDF estiver contraindicado devem associar-se, a um esquema de TARc eficaz, um fármaco potente contra o VHB (entecavir) para suprimir simultaneamente ambos os vírus.</li> <li>– A interrupção de TARc que inclua TDF e FTC pode, particularmente nos doentes com cirrose, desencadear a reemergência da replicação do VHB, acompanhada de elevação aguda das transaminases, com consequente lesão hepática, a qual pode ter evolução grave ou mesmo fatal. Para evitar este problema, aquando da falência de um destes fármacos, deve acrescentar-se ao regime em uso, fármaco(s) eficaz(es) contra o VHB. Se este vírus se mantiver controlado por alguns meses deve, então, retirar-se o antirretrovírico em falência.</li> </ul>
Qualquer regime	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se houver falência na supressão do VIH com manutenção da eficácia do tratamento para o VHB devem manter-se os fármacos com atividade para VHB e prescrever um regime eficaz para o VIH (de acordo, se possível, com os resultados de teste de resistência). O mesmo princípio deve aplicar-se na situação inversa – falência do regime anti-VHB com eficácia da TARc.</li> </ul>

### 8.1.3 Coinfeção por VHC

#### 8.1.3.1. Objetivo do tratamento

O objetivo do tratamento da hepatite C crónica é a erradicação do vírus que é conseguida com obtenção de resposta virológica sustentada (RVS) definida como a indetetabilidade do ARN-VHC 12 (RVS12) ou 24 semanas (RVS24) após o doente ter completado o tratamento previsto, com duração, em geral, de 12 a 24 semanas (AI). O alcance da RVS diminui a possibilidade de desenvolvimento de manifestações extra-hepáticas severas e reduz a probabilidade de evolução para cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) ou morte (AI). Em doentes cirróticos o risco de CHC ou de mortalidade por outras causas é reduzido com a erradicação do vírus, mas não é completamente eliminado, obrigando a maior vigilância após tratamento.

#### **8.1.3.2. Avaliação dos doentes antes do tratamento**

- Nos doentes com infeção por VIH é recomendada a avaliação clínica desta infeção, nomeadamente sob o ponto de vista imunológico e a realização de análises para diagnóstico de infeção por VHC e de outros vírus hepatotrópicos. (AI)
- Antes do tratamento devem ser investigadas e corrigidas possíveis comorbilidades e quantificado o uso de bebidas alcoólicas.
- A fibrose hepática deve ser avaliada por elastografia e/ou por métodos bioquímicos. A biopsia deve ser reservada para situações em que há dúvidas no diagnóstico ou diferenças na avaliação pelos métodos não invasivos. A avaliação da fibrose deve ser feita mesmo em doentes com valor normal de ALT. A identificação de casos de cirrose altera o prognóstico e pode implicar ajustamento do tratamento. (AI)
- Antes do tratamento é imprescindível quantificar o ARN-VHC por método sensível (limite inferior de deteção  $\leq 15\text{UI/ml}$ ) e identificar o genótipo. (AI)
- A determinação do genótipo da IL28B e a realização sistemática de testes de resistência não estão indicados nesta fase. (AI)

#### **8.1.3.3. Contraindicações para o tratamento**

- Os regimes contendo interferão peguilado (pegIFN) e ribavirina (RBV) são contraindicados em doentes com depressão não controlada, psicose, epilepsia, patologia severa da retina, doença autoimune da tiroide e doença hepática descompensada. Este regime não deve ser usado na mulher grávida e em casos de ausência de contraceção adequada. O pegIFN não deve usar-se em casos com neutrófilos  $<1500/\text{mm}^3$  e/ou plaquetas  $\leq 90.000/\text{mm}^3$ .
- Não há contraindicações absolutas para o uso dos antivíricos de ação direta (AADs) mas o uso de sofosbuvir (SOF) com ou sem ledipasvir (LDV) deve ser evitado em casos de insuficiência renal com depuração de creatinina  $<30\text{ml/min}$ . A utilização da combinação de paritaprevir/ritonavir (PTV/RTV), ombitasvir (OBV) e dasabuvir (DSV) está contraindicada em doentes com Child-Pugh B e o mesmo acontece com a utilização do simeprevir (SMV) na cirrose descompensada.

#### **8.1.3.4. Candidatos ao tratamento**

- O tratamento da hepatite C crónica está indicado para todos os portadores desta infeção (AI) com exceção dos casos em que a esperança de vida estimada

relacionada com comorbilidades não associadas a doença hepática, seja inferior a 12 meses.

– O planeamento e a avaliação para início do tratamento do VHC devem considerar como prioritária a resolução das situações clínicas que apresentam risco de complicações mais graves; maior risco de complicações; e maior risco de transmissão da infeção <sup>(1,2,4-18)</sup>. Nesta situação, pelo maior risco de complicações, incluem-se a coinfeção por VIH ou por VHB.

#### **8.1.3.5. Como e quando tratar a hepatite crónica C em coinfetados:**

– O tratamento dos infetados por VIH ou por VHC deve ser considerado nos portadores destes vírus (AI).

– Os coinfetados por VHC e VIH, tendo em conta a melhoria da imunossupressão e a redução da fibrose induzida pelos fármacos, devem ser considerados como grupo prioritário de tratamento, independentemente da contagem de linfócitos CD4.

– Os doentes com contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> <200/mm<sup>3</sup> apresentam má resposta à terapêutica do VHC. Por isso, estes doentes devem iniciar TARc e só começar a tratar o VHC quando se registar melhoria imunológica (CIII).

– O regime de tratamento do VHC em infetados por VIH é o mesmo que o utilizado em monoinfetados porque os resultados obtidos nos dois grupos são idênticos (AI).

– O tratamento da infeção por VIH segue os mesmos princípios e esquemas usados em indivíduos sem outras infeções.

– O tratamento combinado de ambos os vírus pode induzir interações medicamentosas, aumento do número de comprimidos e maior toxicidade. Por isso, quando tratamos ambos os vírus, o regime antirretrovírico deve ser ajustado para evitar potenciais interações entre os fármacos ou a indução de maior toxicidade.

– Nas tabelas abaixo, indicam-se os regimes preferenciais e alternativos para tratamento do VHC em doentes sem experiência de tratamento prévio (sem cirrose, com cirrose compensada e com cirrose descompensada), reservando a abordagem dos esquemas terapêuticos a utilizar em doentes com experiência prévia de tratamento para o VHC (com interferão e ribavirina) ou para retratamento de doentes, previamente tratados com AADs (que não diferem, igualmente, dos esquemas terapêuticos em doentes monoinfetados por VHC) para recomendações mais específicas da infeção por VHC.

**Tabela 8.2 – Regimes terapêuticos indicados em doentes sem experiência de tratamento prévio**

Genótipo		Regime terapêutico	
		Sem cirrose	Com cirrose compensada
Genótipo 1	1a	SOF/LDV 8-12 semanas (BI/AI)	SOF/LDV+RBV 12 semanas (AI) SOF/LDV 24 semanas (BI) SOF/LDV + RBV 24 semanas*(BII)
		OBV/PTV/r + DSV + RBV 12 semanas (AI)	OBV/PTV/r + DSV + RBV 24 semanas (AI)
	1b	SOF/LDV 8-12 semanas (AI)	SOF/LDV + RBV 12 semanas (AI) SOF/LDV 24 semanas (BI) SOF/LDV + RBV 24 semanas* (BII)
		OBV/PTV/r + DSV 12 semanas (AI)	OBV/PTV/r + DSV + RBV 12 semanas (AI)
Genótipo 2		SOF + RBV 12 semanas (AI)	SOF + RBV 16-20 semanas (BI) SOF/DCV 12 semanas (BI)
Genótipo 3		SOF + RBV 24 semanas (AI)	
		pegIFN + RBV + SOF 12 semanas (BI)	pegIFN + RBV + SOF 12 semanas (BI)
		SOF + DCV 12 semanas (AI) <sup>1</sup>	SOF + DCV + RBV 24 semanas (BI) <sup>1</sup>
Genótipo 4		SOF/LDV 12 semanas (AI) SOF + DCV 12 semanas (BII) <sup>1</sup>	SOF/LDV + RBV 12 semanas (BI) SOF/LDV 24 semanas (BI) SOF/LDV + RBV 24 semanas *(BI) SOF + DCV + RBV 12 semanas (BII) SOF + DCV 24 semanas (BII) <sup>1</sup>
		OBV/PTV/r + RBV 12 semanas (BI)	OBV/PTV/r + RBV 24 semanas (BI)

<sup>1</sup> DCV (mecanismo AUE); \* perante a existência de preditores de resposta virológica sustentada desfavorável

**Tabela 8.3 – Regimes terapêuticos alternativos em doentes sem experiência de tratamento prévio**

Genótipo		Regime terapêutico	
		Sem cirrose	Com cirrose compensada
Genótipo 1	1a	SOF + DCV 12 semanas (AI) <sup>1**</sup>	SOF + DCV + RBV 12 semanas (BI). SOF + DCV 24 semanas (BI) <sup>1</sup>
		SOF + SIM 12 semanas (AI) pegIFN +RBV + SOF 12 semanas (BI) pegIFN + RBV + SIM 12 semanas (AI) <sup>**</sup>	SOF + SIM + RBV 12 semanas (BI). SOF + SIM 24 semanas (BI). pegIFN +RBV + SOF 12 semanas (BI) pegIFN + RBV + SIM 12 semanas (BI)
	1b	SOF + DCV 12 semanas (AI) <sup>1**</sup>	SOF + DCV + RBV 12 semanas (BI) SOF + DCV 24 semanas (BI) <sup>1</sup>
		SOF + SIM 12 semanas (AI) <sup>2</sup>	SOF + SIM + RBV 12 semanas (BI) SOF + SIM 24 -semanas (BI) <sup>2</sup>
Genótipo 2		pegIFN + RBV + SOF 12 semanas (BI)	pegIFN + RBV + SOF 12 semanas (BI)
Genótipo 3		SOF + RBV 24 semanas (BI)	SOF + RBV 24 semanas (BI)
Genótipo 4		SOF + SIM 12 semanas (BII) <sup>2</sup>	SOF + SIM + RBV 12 semanas (BII) SOF + SIM 24 semanas
		pegIFN + RBV + SOF 12 semanas (BI) pegIFN + RBV + SIM 12 (BI)	pegIFN + RBV + SOF 12 semanas (BI) pegIFN + RBV + SIM 12 (BI)

<sup>1</sup> DCV (mecanismo AUE); <sup>2</sup> SMV (mecanismo AUE); \*\* não usar em gen 1a com polimorfismo Q80K

**Tabela 8.4 - Esquemas terapêuticos indicados em doentes com cirrose hepática descompensada**

Genótipo	Regime terapêutico
Genótipo 1	SOF/LDV + RBV 24 semanas (C)
Genótipo 2	SOF + RBV 24 semanas (C)
Genótipo 3	SOF/LDV + RBV 24 semanas (C) SOF + DCV + RBV 24 semanas (C) <sup>1</sup>
Genótipo 4	SOF /LDV + RBV 24 semanas (C) SOF + DCV + RBV 24 semanas (C) <sup>1</sup>

<sup>1</sup>DCV (mecanismo AUE)

#### **8.1.3.6. Monitorização do tratamento**

- Para avaliar a eficácia do tratamento deve proceder-se à quantificação seriada do ARN-VHC por método sensível e, se possível, sempre no mesmo laboratório.
- Para todos os doentes é imprescindível a avaliação antes e no fim do tratamento e 12 ou 24 semanas após a cessação da terapêutica.
- Para os doentes tratados com regimes livres de interferão, (12 ou 24 semanas) alguns autores recomendam a avaliação da carga vírica do VHC às duas (avaliação da adesão) e às quatro semanas (All) para verificarmos a descida da carga vírica, pois caso essa descida não se registre a terapêutica deve ser interrompida visto que não existe adesão ao esquema terapêutico
- Nos regimes com duração de 12 ou 24 semanas, mesmo quando é utilizado pegIFN é usual quantificar o ARN-VHC na semana quatro de tratamento. Em regimes com uso mais longo de interferão, os momentos de avaliação são adequados ao tempo de tratamento.
- De momento, não estão definidas regras de paragem dos esquemas de tratamento exceto para a combinação de pegIFN, RBV e SMV em que uma carga vírica  $\geq 25\text{UI/ml}$  na semana quatro ou posteriores deve obrigar à alteração do regime inicial (All).

#### **8.1.3.7. Interações e contraindicações**

Os novos AAD não são isentos de interações com outros fármacos e, nomeadamente, com os ARVs. Dada a especificidade destas Recomendações apenas são referidas as interações dos novos AAD com os ARV destinados ao tratamento da infeção por VIH

(Tabela 8.5). Para identificar possíveis interações com outros fármacos e condições de utilização deve ser consultada literatura específica.

#### **Sofosbuvir (SOF)**

- O sofosbuvir não deve ser usado em doentes com clearance de creatinina <30ml/min e nos doentes com doença renal terminal. A concentração plasmática do SOF não é alterada em doentes com doença hepática ligeira mas pode aumentar cerca de 2 a 3 vezes em indivíduos com doença hepática moderada. O SOF não tem interações significativas com os antirretrovíricos.

#### **Sofosbuvir e ledipasvir - associação em comprimido único**

- A sua concentração plasmática não é alterada mesmo perante lesão hepática severa. O uso da combinação é contraindicada na doença renal grave (clearance da creatinina <30ml/min)

A combinação de SOF/LDV pode ser usada com todos os ARVs. Contudo, se a TARc contém um potenciador (ritonavir, cobicistato) a concentração do TDF vai aumentar pelo que estes regimes devem ser usados com precaução. O mesmo se pode dizer de regimes com EFV.

#### **Simeprevir (SMV)**

A sua concentração aumenta com o agravamento das lesões hepáticas. Por esta razão o SIM não é recomendado em doentes com doença hepática avançada.

Está contraindicado o uso de diversos ARVs como efavirenze, etravirina, nevirapina, todos os inibidores da protease e os regimes contendo ritonavir ou cobicistato.

#### **Daclatasvir (DCV)**

Não é necessário fazer ajustamento de doses mesmo em doentes com lesão hepática severa ou com doença renal.

Os inibidores da CYP3A aumentam a exposição ao fármaco o que obriga a reduções da dose de DCV nomeadamente com atazanavir/ritonavir e com os regimes de ARVs contendo cobicistato. A dose de DCV deve ser aumentada para 90 mg/dia (dose normal de 60 mg) se é usado simultaneamente com efavirenze.

#### **Paritaprevir/ritonavir, ombitasvir e dasabuvir (PTV, OBV, DSV - 3D)**

Em doentes com doença hepática avançada a concentração de PRT e de DSV aumenta de forma significativa pelo que a combinação dos três fármacos está

contraindicada em doentes com Child-Pugh C. Não há necessidade de ajustamento de doses em doentes com insuficiência renal severa.

Vários antirretrovíricos estão contraindicados – efavirenze, nevirapina, etravirina (rilpivirina pode usar-se com monitorização eletrocardiográfica frequente). O atazanavir e o darunavir devem ser tomados sem potenciador (RTV) e os restantes inibidores da protease não devem ser usados. O elvitegravir, devido à presença de cobicistato como potenciador, também está contraindicado.

**Tabela 8.5 - Interações entre os novos AADs e ARVs.**

ARV		AAD				
		SMV	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
NITR	Abacavir	●	●	●	●	●
	Didanosina	●	●	●	●	●
	Emtricitabina	●	●	●	●	●
	Estavudina	●	●	●	●	●
	Lamivudina	●	●	●	●	●
	Tenofovir	●	●	●	●	●
	Zidovudina	●	●	●	●	●
NNITR	Efavirenze	●	●	●	●*	●
	Etravirina	●	●	●	●	●
	Nevirapina	●	●	●	●	●
	Rilpivirina	●	●	●	●*	●
IP	Atazanavir; Atazanavir/r	●	●	●	●*	●
	Darunavir/r; Darunavir/c	●	●	●	●*	●
	Fosamprenavir	●	●	●	●*	●
	Lopinavir	●	●	●	●*	●
	Saquinavir	●	●	●	●*	●
ITI	Dolutegravir	●	●	●	●	●
	Elvitegravir/c	●	●	●	●*	●
	Raltegravir	●	●	●	●	●
IF	Maraviroc	●	●	●	●	●

(baseado em [www.Hep-druginteractions.org](http://www.Hep-druginteractions.org) (Universidade de Liverpool))

Legenda:

	Sem interação esperada clinicamente significativa.		Interação potencial. Pode motivar ajuste posológico, alteração de administração, monitorização adicional.		Estes fármacos não devem ser coadministrados
---	--	---	---	---	--

\* Elevação conhecida ou previsível da concentração sérica de TDF com regimes potenciados (com ritonavir ou cobicistato) ou contendo rilpivirina ou efavirenze. Aconselha-se precaução na utilização conjunta e monitorização frequente da função renal.

- Alguns destes fármacos podem necessitar de ajuste posológico de acordo com a função hepática. Deve ser consultada a informação disponível referente a cada fármaco, para eventual modificação da posologia.
- Informação mais detalhada sobre interações medicamentosas (incluindo fármacos não ARVs), interações farmacocinéticas, ajuste posológico e contraindicações, está disponível em [www.Hep-druginteractions.org](http://www.Hep-druginteractions.org)

## 8. Recomendações sobre abordagem terapêutica em doentes com infecção por VIH e com outras coinfeções.

### 8.2 Tuberculose

#### 8.3.1 Quando começar a TARc

O momento ideal para início da TARc na presença de uma coinfeção VIH/TB depende da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e da gravidade da doença.

Tabela 8.6 – Quando iniciar a TARc em doentes com tratamento da tuberculose

CD4 <sup>+</sup> /mm <sup>3</sup>	Indicação	Evidência
< 100 <sup>1</sup>	Iniciar TARc nas duas semanas após o início do tratamento da TB.	AI
≥ 100 <sup>1</sup>	Iniciar TARc até 8-12 semanas após o início do tratamento da TB.	AI

<sup>1</sup> Embora o estudo fundamentador tenha utilizado o cut-off de de linfócitos T CD4 < 50/mm<sup>3</sup>, adotou-se a posição também assumida pela BHIVA e EACS, atendendo à variabilidade diária deste parâmetro, nomeadamente quando o seu valor é baixo.

#### 8.3.2 Regime de TARc

Tabela 8.7 – Regimes preferenciais de TARc em doentes com tratamento da tuberculose (AI)

TARc	Anti-TB	Comentários
EFV + TDF/FTC ou ABC/3TC	HRZE	- Os fármacos antirretrovíricos e antituberculosos não necessitam de ajuste posológico.

Nota: Em relação aos ARV, deve complementar-se a informação com a leitura da Tabela 3.1 - Anexo.

**Tabela 8.8 – Regimes alternativos de TARc em doentes com tratamento da tuberculose**

TARc <sup>1</sup>	Anti-TB	Comentários
IP/r + ABC/3TC ou TDF/FTC	H+Rifabutina+Z+E	- Ajustar a posologia da rifabutina: a) Rifabutina: 150mg <i>qd</i> ou 300mg 3x/semana <sup>3</sup> - Monitorizar cuidadosamente os tratamentos da tuberculose e antirretrovírico. - Considerar o recurso à monitorização da concentração sérica dos fármacos utilizados.
RAL + ABC/3TC ou TDF/FTC	HRZE ou H+Rifabutina+Z+E	Com Rifampicina: - RAL: 800mg <i>bid</i> ; Rifampicina: dose <i>standard</i>  Com Rifabutina - RAL: 400mg <i>bid</i> ; Rifabutina: dose <i>standard</i>

Notas:

1 Em relação aos ARV, deve complementar-se a informação com a leitura da Tabela 3.1 - Anexo e Tabela 3.2 - Anexo.

2 Estudos documentam aquisição de resistência a rifamicinas com a posologia de Rifabutina 300mg 2x/semana (DHHS 2013).

3 Em caso de impossibilidade de utilização dos regimes apresentados, outros regimes terapêuticos poderão recorrer à utilização de Nevirapina e Dolutegravir (associados a regime contendo Rifampicina ou Rifabutina) e de Etravirina (não associada a IP/r) e Elvitegravir (associados a regimes contendo Rifabutina). Nestes casos, contudo, deve recorrer-se à orientação de centros especializados no tratamento de Tuberculose e da infeção por VIH.

Deve ter-se presente que o risco de síndrome de reconstituição imunológica é superior nos doentes com contagens baixas de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (particularmente se linfócitos T CD4<sup>+</sup><50 células/mm<sup>3</sup>), que iniciam TARc nos primeiros trinta dias de tratamento da tuberculose. Nos casos ligeiros, o tratamento deverá ser sintomático ou com recurso a anti-inflamatórios não esteróides e, nos casos mais graves, com corticóides. O tratamento antibacilar e a TARc não devem ser interrompidos, por forma a não comprometer o sucesso dos tratamentos (AIII).

O tratamento da tuberculose sob observação direta (TOD) é fortemente recomendado nos doentes coinfectados por VIH (AII).

### 8.3.2 TARc e Tuberculose latente

O rastreio da tuberculose nas pessoas infetadas por VIH deve ser efetuado, tão precocemente quanto possível, após o diagnóstico desta infeção.

Este rastreio deve ser efetuado através da realização do teste de sensibilidade à tuberculina (TST) e/ou IGRA.

Devem iniciar tratamento da TB latente todas as pessoas infetadas por VIH que apresentem os critérios referidos na Tabela 8.9:

**Tabela 8.9 – Indicações para início de tratamento de tuberculose latente**

<p>TST &gt; 5mm ou IGRA Positivo</p> <p><i>OU</i></p> <p>Rx com sequelas e sem história de tratamento adequado</p> <p><i>OU</i></p> <p>História prévia de tuberculose sem tratamento completo</p> <p><i>OU</i></p> <p>História de contacto recente com caso de tuberculose (independentemente de resultado de TST ou IGRA)</p> <p><i>E</i></p> <p>Ausência de sintomatologia sugestiva de TB (no indivíduo com imunossupressão avançada, a exclusão de tuberculose ativa pode ser mais difícil pela inespecificidade de sintomas).</p>
--

### 8.3.2 Tuberculose latente e TARc: regimes terapêuticos

**Tabela 8.10 – Regimes disponíveis para tratamento de TB latente e associação com TARc**

Anti-TB	Posologia diária	Comentários	Regime TARc <sup>1</sup>
<b>9 H</b>	5mg/Kg (máx: 300 mg)	<b>Regime preferencial.</b> Associar Piridoxina (25mg/dia)	A associação com ddi ou d4T (raramente usados) não está indicada, por poder potenciar a toxicidade neurológica da isoniazida.
<b>4R</b>	10mg/Kg (máx: 600 mg)	Se toxicidade/intolerância ou resistência à isoniazida (H).	Interação com inibidores da protease do VIH.
<b>3HR</b>	10mg/Kg (máx: 600 mg)	Se hipótese de má adesão ao tratamento.	Interação com IP e INTR (ddi e d4T).

<sup>1</sup> Em relação aos ARV, deve complementar-se a informação com a leitura da Tabela 3.1 - Anexo e Tabela 3.2 - Anexo.

Perante o diagnóstico de tuberculose latente ou quando da instituição de tratamento da tuberculose latente, em pessoas sob terapêutica antirretrovírica ou que iniciam terapêutica antirretrovírica, deve ter-se em atenção que:

- A TARc pode, por si, ao permitir restaurar a resposta imunológica, evitar a progressão de tuberculose latente para doença ativa.
- Após o início de TARc, uma tuberculose subclínica pode tornar-se clinicamente evidente, traduzindo uma melhoria da resposta imunológica.
- No doente com infeção por VIH e com imunossupressão avançada (CD4<sup>+</sup> <200/mm<sup>3</sup>) o tratamento da TB latente deve ser protelado cerca de 3 meses após o início da TARc, reduzindo, assim, o risco de tratamento de um eventual caso de tuberculose ativa como um caso tuberculose latente.

### Capítulos 1-8

### Capítulo 11

1. DGS. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Relatório “Portugal: Infecção VIH, SIDA e Tuberculose em números 2015”. Disponível em <http://pnvihsida.dgs.pt/estudos-e-estatisticas111111/relatorios1/portugal-infecao-vih-sida-e-tuberculose-em-numeros-2015.aspx>. Acedido em 26.11.2015.
2. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe. Versão 8.0, outubro 2015. Disponível em [http://www.eacsociety.org/files/2015\\_eacsguidelines\\_8\\_0-english\\_rev-20160124.pdf](http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf). Acedido em 08.02.2016.
3. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de Consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2016). Disponível em <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf>. Acedido em 08.02.2016.
4. Foreman C, Gazzard B, Johnson M, Sharott P, Collins S. Maintaining cost-effective access to antiretroviral drug therapy through a collaborative approach to drug procurement, consensus treatment guidelines and regular audit: the experience of London HIV commissioners and providers. *Sex Transm Infect.* 2012 Mar;88(2):112-5.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 1–277. 2015. Disponível em <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Acedido em 08.02.2016.
6. HIV Clinical Resource. New York State Department of Health AIDS in collaboration with Johns Hopkins University division of Infectious Diseases. Update: antiretroviral therapy (September 2015 update). Disponível em <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/antiretroviral-therapy/>. Acedido em 24.09.2015.
7. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015. Disponível em <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2015/2015-treatment-guidelines.pdf>. Acedido em 27.11.2015
8. U.S. Department of Health and Human Services. Statement by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents Regarding Results from the START and TEMPRANO Trials. Disponível em <https://aidsinfo.nih.gov/news/1592/statement-from-adult-arv-guideline-panel--start-and-temprano-trials>. Acedido em 24.09.2015.
9. Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PLoS One.* 2014;9(5):e97482.
10. Landovitz RL, Ribaud HJ, Ofotokun I, et al. Efficacy and tolerability of atazanavir, raltegravir, or darunavir with FTC/tenofovir: ACTG 5257. In: Program and abstracts of the 2014 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2014; Boston. Abstract 85.
8. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013 Mar 2;381(9868):735-43.
9. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795-807

10. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373:808-822.
11. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* .2014;383(9936):2222-2231.
12. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* . 2013;369(19):1807-1818.
13. Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F, et al. Dolutegravir (DTG) plus abacavir/lamivudine once daily superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz in treatment-naïve HIV subjects: 144-week results from SINGLE (ING114467). Apresentado em: 54rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2014. Washington D.C.
14. Feinberg J, Clotet B, Khuong-Josses MA, al. E. Once-daily dolutegravir (DTG) is superior to darunavir/ritonavir (DRV/r) in antiretroviral-naïve adults: 48 week results from FLAMINGO (ING114915). Apresentado em: 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2013. Denver, CO.
15. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc* . 2014;17(4 Suppl 3):19490.
19. Soriano V, Gomes P, Heneine W, *et al.* Human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) in Portugal: clinical spectrum, circulating subtypes, virus isolation and plasma viral load. *J Med Virol* 2000;61:111-16.
20. Witvrow M, Pannecouque C, Switzer WM, *et al.* Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther* 2004;9:57-65.
21. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, *et al.* Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. *Chem Biol Drug Des* 2008;71:298-305.
22. Roquebert B, Damond F, Collin G, *et al.* HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir *in vitro*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:914-20.
23. Bernard A, Damond F, Campa P, *et al.* Good response to lopinavir/ritonavir - containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve HIV-2 infected patients. *AIDS* 2009;23:1171-79.
24. Bernard A, van Sighem A, Taieb A, *et al.* Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2 infected patients: the ACHIEVE2. *Clin Infect Dis* 2011;52:1257-66.

## Documentos de referência específicos

### Capítulo 5 **Recomendações para mudança da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes em falência terapêutica.**

1. Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, *et al.* Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 2002;16(7):1039-1044.
2. Cohen C. Low-level viremia in HIV-1 infection: consequences and implications for switching to a new regimen. *HIV Clin Trials* 2009; 10: 116–124.
3. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, *et al.* Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*. 2001;344(7):472-480.
4. Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, *et al.* Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(3):699-704.
5. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, *et al.* Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16(14):1967-1969.

6. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, *et al.* Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001; 286(2):171-179.
7. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(5):803-805.
8. Macias J, Palomares JC, Mira JA, *et al.* Transient rebounds of HIV plasma viremia are associated with the emergence of drug resistance mutations in patients on highly active antiretroviral therapy. *J Infect* 2005; 51(3):195-200.
9. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, *et al.* Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005;293(7):817-829.
10. Nettles RE, Kieffer TL. Update on HIV-1 viral load blips. *Curr Opin HIV AIDS* 2006; 1: 157–161.
11. Prosperi MCF, Mackie N, Di Giambenedetto S *et al.* Detection of drug resistance mutations at low plasma HIV-1 RNA load in a European multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1886–1896.
12. Raffanti SP, Fusco JS, Sherrill BH, *et al.* Effect of persistent moderate viremia on disease progression during HIV therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(1):1147-1154.
13. Taiwo B, Gallien S, Aga E *et al.* Antiretroviral drug resistance in HIV-1 infected patients experiencing persistent low-level viraemia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011; 204: 515–520.

## **Capítulo 6    Recomendações para mudança da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com carga vírica suprimida (ARN-VIH-1 <50cópias/mL)**

1. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF *et al.* Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2012; 308:387-402.
2. JR Arribas, N Clumeck, M Nelson, A Hill, Y van Delft and C Moecklinghoff. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load <50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Medicine* (2012), 13, 398–405.
3. UK Medical Research Council. A randomized controlled trial of a strategy of switching to boosted protease inhibitor monotherapy versus continuing combination antiretroviral therapy for the long-term management of HIV-1 infected patients who have achieved sustained virological suppression on highly-active antiretroviral therapy C PIVOT trial [online].2011. Available at [www.controlled-trials.com/ISRCTN04857074](http://www.controlled-trials.com/ISRCTN04857074) (accessed 10 March 2012).The MONET trial: darunavir/r monotherapy 405.
4. Nachega JB, Mugavero MJ, Zeier M, Vitória M, Gallant JE. Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:357-67. Epub 2011 Jul 18.
5. Nunes EP, Santini de Oliveira M, Merçon M, Zajdenverg R, *et al.* Monotherapy with Lopinavir/Ritonavir as maintenance after HIV-1 viral suppression: results of a 96-week randomized, controlled, open-label, pilot trial (KaMo study). *HIV Clin Trials*. 2009 Nov-Dec;10(6):368-74.
6. Reynes J, Lawal A, Pulido F *et al.* Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the progress study, 48-week results. *HIV Clin Trials* 2011 Sep-Oct;12(5):255-67.
7. F Palella, P Tebas, B Gazzard, *et al.* SPIRIT study: switching to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF (FTC/RPV/TDF) single-tablet regimen (STR) from a ritonavir-boosted protease inhibitor and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIS) maintains HIV suppression. XIX International AIDS Conference (AIDS 2012). Washington, DC, July 22-27, 2012.

## **Capítulo 7    Recomendações sobre a terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) na infeção primária por VIH.**

1. Melanie AT, Judith AA, Jennifer FH, *et al.* Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2012. Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2012;308(4):387-402.
2. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, *et al.* Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS*. 2010 Jun 19; 24(10):1598-601.
4. Bell SK, Susan J, Little SJ, Rosenberg ES. Clinical Management of Acute HIV Infection: Best Practice Remains Unknown. *J Infect Dis*. (2010) 202 (Supplement 2): S278-S288.
5. Goujard C, Bonarek M, Meyer L *et al.* CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis* 2006. 42: 709–715.

## Capítulo 8    **Recomendações sobre abordagem terapêutica em doentes com infeção por VIH e com outras coinfeções**

2. European Association for the Study of The Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015*. Disponível em <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf> Acedido em 02.05.16.
3. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. August 2015. Acedido em 18-9-15 <http://www.hepatitisc.uw.edu/level3.php?level3=58>
4. Myers R, Shah H, Burak K, Cooper C, Feld J. *An update on the management of Chronic hepatitis C: 2015 consensus guidelines from the Canadian Association for the study of the liver*. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015, vol 1;29:19-34
4. AFEF Clinical Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. Jun 2015. Disponível em [http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws\\_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20Hépatite%20C%20Juin%202015.pdf](http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20Hépatite%20C%20Juin%202015.pdf)
5. Direção-Geral da Saúde. Norma de Orientação Clínica nº 11/2012, atualizada em 30/04/2015. Tratamento da Hepatite C Crónica no Adulto. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112012-de-16122012.aspx>
6. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponível em [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).
7. Recomendaciones de Gesida/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero de 2013). Disponível em <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2013/gesidadcyr2013-DocumentoConsensoTB-VIH.pdf>
8. Documento de Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas y Otras Coinfecciones en Pacientes com Infección por VIH. Mayo 2015. Infecciones por micobacterias. Disponível em <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-InfeccionesOportunistasyCoinfeccionesVIH.pdf>
9. WHO. Guidelines for treatment of tuberculosis (fourth edition). 2010. Disponível em <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>
10. Manual de tuberculose e micobacterias não tuberculosas. Raquel Duarte, Maria do Céu Brito, Miguel Vilar, Ana Maria Correia. 2015. Disponível em <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/tuberculose1/normas.aspx>
11. Lawn SD, Wood R, De Cock KM *et al.* Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 489–98

## Lista de siglas e acrônimos

<b>3TC</b>	Lamivudina
<b>ABC</b>	Abacavir
<b>ABC/3TC</b>	Abacavir + Lamivudina
<b>ARV</b>	Antirretrovírico
<b>ATV</b>	Atazanavir
<b>ATV/r</b>	Atazanavir/Ritonavir
<b>AUE</b>	Autorização de Utilização Especial
<b>AZT</b>	Zidovudina
<b>AZT/3TC</b>	Zidovudina + Lamivudina
<b>bid</b>	Duas vezes/dia
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>DRV</b>	Darunavir
<b>DRV/r</b>	Darunavir/Ritonavir
<b>DCV</b>	Daclatasvir
<b>DSV</b>	Dasabuvir
<b>DTG</b>	Dolutegravir
<b>EFV</b>	Efavirenz
<b>EFV/FTC/TDF</b>	Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato
<b>EVG/c</b>	Elvitegravir/cobicistato
<b>EVG/c/FTC/TDF</b>	Elvitegravir/cobicistat + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato
<b>FPV</b>	Fosamprenavir
<b>FPV/r</b>	Fosamprenavir/Ritonavir
<b>FTC</b>	Emtricitabina
<b>IP/r</b>	Inibidor da protease potenciado
<b>IST</b>	Infeção sexualmente transmissível
<b>ITI</b>	Inibidor de transferência de cadeia da integrase
<b>LPV</b>	Lopinavir
<b>LPV/r</b>	Lopinavir/Ritonavir
<b>MVC</b>	Maraviroc
<b>NUCS</b>	Análogos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa
<b>NNRTI</b>	Análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa
<b>N(t)RTI</b>	Análogo nucleósido/nucleótido inibidor da transcriptase reversa
<b>NVP</b>	Nevirapina
<b>OBV/PTV/r</b>	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
<b>ONG</b>	Organização Não-Governamental
<b>PegIFN</b>	Interferão peguilado
<b>PN VIH/SIDA</b>	Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA
<b>PrEP</b>	Profilaxia pré-exposição
<b>qd</b>	Uma vez/dia
<b>qod</b>	Uma vez em dias alternados
<b>RAL</b>	Raltegravir
<b>RBV</b>	Ribavirina
<b>RPV</b>	Rilpivirina
<b>RTV</b>	Ritonavir
<b>SIDA</b>	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
<b>SMV</b>	Simeprevir
<b>SNS</b>	Serviço Nacional de Saúde
<b>SOF</b>	Sofosbuvir
<b>SOF/LDV</b>	Sofosbuvir associado a Ledipasvir
<b>SQV</b>	Saquinavir

<b>SQV/r</b>	Saquinavir/Ritonavir
<b>TARc</b>	Terapêutica antirretrovírica combinada
<b>TDF</b>	Tenofovir disoproxil fumarato
<b>TDF/FTC</b>	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina
<b>VHB</b>	Vírus de hepatite B
<b>VHC</b>	Vírus de hepatite C
<b>VIH</b>	Virus de imunodeficiência humana
<b>VIH-1</b>	Virus de imunodeficiência humana de tipo 1
<b>VIH-2</b>	Virus de imunodeficiência humana de tipo 2