

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids

Recomendações para Terapia
Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados
pelos HIV
2006

Brasília – DF
2006

Introdução

Em outubro de 2005, o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids do Ministério da Saúde reuniu o Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral de Adultos e Adolescentes, com o objetivo de discutir os recentes avanços na área e rever estratégias para o tratamento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em adultos e adolescentes. Desta revisão, resultou este documento de recomendações, no qual foram considerados todos os medicamentos anti-retrovirais registrados e disponíveis para uso clínico no País até a data da reunião.

Objetivos do documento de recomendações para terapia anti-retroviral e o papel do comitê assessor

Estabelecer recomendações técnicas consensuais para utilização de medicamentos anti-retrovirais é uma importante estratégia da Política de Medicamentos de Aids do Ministério da Saúde.

A Política de Acesso Universal ao Tratamento tem garantido, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), acesso e gratuidade, bem como importante redução na mortalidade e na ocorrência de manifestações oportunistas em pessoas vivendo com HIV e Aids (PVHA). Sua normatização foi definida pela Lei n.º 9.313/96, sendo responsabilidade do Governo Federal a disponibilização do tratamento anti-retroviral às pessoas que vivem com HIV e Aids, dentro de parâmetros técnicos e científicos estabelecidos pelo Ministério da Saúde, por intermédio do Programa Nacional de DST e Aids. Dentro desta regulamentação, foi instituído o Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes para tratar de forma técnica os aspectos relacionados ao tratamento dos pacientes infectados pelo HIV.

Os principais objetivos da elaboração do documento de recomendações para terapia anti-retroviral são:

- 1) definir condutas clínicas e terapêuticas consideradas seguras e eficazes à luz do conhecimento médico-científico atual, baseadas em resultados de estudos clínicos metodologicamente válidos, publicados em revistas científicas ou apresentados em congressos;
- 2) definir quais são as condutas consideradas pouco avaliadas ou danosas ao paciente e que não devem ser utilizadas;
- 3) facilitar a logística de programação, aquisição, distribuição, dispensação e controle dos medicamentos, de forma a garantir que não haja interrupção do tratamento. O documento é revisado periodicamente, conforme a ocorrência de avanços significativos no conhecimento científico sobre a evolução da doença e seu tratamento.

Após a publicação, novas recomendações que se fizerem necessárias poderão ser divulgadas através de Nota Técnica emitida pelo Programa Nacional de DST-AIDS/SVS/MS, após consulta ao Comitê Assessor Para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes.

O processo de indicação e seleção dos medicamentos segue recomendações técnico-científicas avaliadas e discutidas por especialistas brasileiros integrantes deste comitê. Para garantir a participação da sociedade civil neste processo, foram convidados representantes de organizações não-governamentais para composição do comitê.

Recomendações terapêuticas

A abordagem clínica da infecção pelo HIV e de suas complicações é bastante complexa. Com o advento da terapia anti-retroviral potente, as manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV tornaram-se menos frequentes e houve melhora substancial do prognóstico e da qualidade de vida dos indivíduos que vivem com o HIV. Todavia, a resistência viral, a toxicidade das drogas e a necessidade de elevada adesão ao tratamento permanecem como importantes barreiras ao sucesso prolongado da terapia. Por conseguinte, a avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios da terapia anti-retroviral no momento de sua indicação é crucial. Entretanto, o impacto do acesso universal ao tratamento ainda não é equânime no âmbito do SUS. Evidências recentes demonstram que pessoas menos escolarizadas e usuários de drogas injetáveis (UDI) têm uma tendência a menor sobrevida uma vez iniciada terapia. É essencial que os serviços que atendem PVHA desenvolvam programas e ações específicas direcionadas a estes segmentos populacionais.

A assistência de excelência ao paciente com HIV/aids requer aplicação cotidiana de princípios de cuidado primário, medicina de família e abordagem de doenças crônicas. O conhecimento básico sobre múltiplas especialidades para o manejo adequado das complicações frequentemente associadas à infecção pelo HIV é fundamental, bem como, a atualização contínua sobre a terapia anti-retroviral.

Recomenda-se, portanto, que o tratamento seja, sempre que possível, conduzido por médico experiente no manejo de pacientes infectados pelo HIV, preferencialmente integrado em equipe multidisciplinar.

O principal objetivo da terapia anti-retroviral é, através da inibição da replicação viral, retardar a progressão da imunodeficiência e restaurar, tanto quanto possível, a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa que vive com HIV ou aids. A evolução natural da doença caracteriza-se por intensa e contínua replicação viral em diversos compartimentos celulares e anatômicos, que resulta, principalmente, na destruição e disfunção de linfócitos T que expressam o antígeno de membrana CD4 (linfócitos T-CD4+) e de outras células do sistema imune. A depleção progressiva dos linfócitos T-CD4+ leva à imunodeficiência, que em sua forma mais grave manifesta-se pelo surgimento de infecções oportunistas e neoplasias que caracterizam a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Assim, a supressão máxima e contínua da replicação viral é desejável para reduzir ou reverter o dano imunológico.

Em relação à versão anterior do documento, foram mantidos os critérios para início de tratamento e as definições de esquemas preferenciais e alternativos, com sugestões de drogas de primeira e segunda linha. Houve alteração quanto à definição das drogas de primeira ou segunda linha. O potencial de adesão aos esquemas terapêuticos, a potência e a tolerância aos medicamentos foram os principais parâmetros considerados. Nesta versão, foi incluído também um quadro sobre o custo mensal médio de cada medicamento.

Quando iniciar o tratamento anti-retroviral

Definir o melhor momento para iniciar o tratamento anti-retroviral é uma das mais importantes decisões no acompanhamento do indivíduo que vive com HIV. Os conhecimentos atuais sobre a imunopatogênese da infecção e a existência de reservatórios virais anatômicos e celulares indicam que a erradicação do HIV ainda não é possível. Por outro lado, estima-se que 10 a 20% dos pacientes que iniciam o tratamento não conseguem suprimir a viremia de forma satisfatória após alguns meses de terapia (falha virológica primária) e cerca de 20 a 50% dos que apresentam boa resposta inicial apresentarão falha virológica após um ano de

tratamento (falha virológica secundária), sendo a taxa de resposta virológica a tratamentos subsequentes progressivamente menor.

A terapia anti-retroviral para PVHA não é uma emergência e não deve ser iniciada antes que as devidas avaliações clínica e laboratoriais sejam realizadas para determinar o grau de imunodeficiência existente e o risco de progressão. Vale ressaltar a importância da notificação de caso de aids, conforme a Portaria nº 05/SVS de 21/02/2006 visando, inclusive, subsidiar a sustentabilidade da política de acesso universal aos anti-retrovirais.

O benefício da terapia anti-retroviral potente já foi claramente demonstrado em pacientes com doença sintomática avançada e naqueles que, apesar de assintomáticos, apresentam imunodeficiência acentuada (contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de $200/\text{mm}^3$). Para os assintomáticos e com contagem de linfócitos T-CD4+ acima de $350/\text{mm}^3$, os benefícios parecem ser insuficientes para contrabalançar os potenciais efeitos adversos e o risco de falha terapêutica, que levam à piora na qualidade de vida. Estudos mais recentes demonstraram que não são piores os prognósticos clínico e imunológico quando a terapia é iniciada em fases mais avançadas de imunodeficiência (contagem de linfócitos T-CD4+ próxima a $200/\text{mm}^3$), comparando-se com início em fase mais precoce (contagem de linfócitos T-CD4+ próxima a $350/\text{mm}^3$).

Em síntese, o início da terapia é recomendado para pacientes com manifestações clínicas associadas ao HIV, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+ e da carga viral plasmática, e para aqueles com contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de $200/\text{mm}^3$, independentemente da presença de sintomas ou da magnitude da carga viral. Além de terapia anti-retroviral, quimioprofilaxia para infecções oportunistas, como pneumocistose e toxoplasmose, deve ser indicada sempre que a contagem de linfócitos T-CD4+ estiver próxima ou inferior a $200/\text{mm}^3$ ou quando houver condição clínica sugestiva de imunodeficiência associada ao HIV (quadro I).

Para indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e $350/\text{mm}^3$, o tratamento deve ser considerado, dependendo da evolução dos parâmetros imunológicos (contagem de linfócitos T-CD4+) e virológicos (carga viral) e de outras características do paciente (motivação, capacidade de adesão, co-morbidades). Caso não se inicie o tratamento, as avaliações devem ser realizadas em intervalos mais curtos (no mínimo três vezes ao ano) para que seja instituído logo que ocorra piora imunológica (queda significativa da contagem de linfócitos T-CD4+, isto é, maior que 25%) e, idealmente, antes que ocorram manifestações clínicas. Quando não é possível o acompanhamento frequente da contagem de linfócitos T-CD4+, o início do tratamento é recomendado. Além disso, quanto mais próxima de 200 células/ mm^3 estiver a contagem de linfócitos T-CD4+, especialmente se associada à carga viral plasmática elevada (maior que 100.000 cópias/ mm^3), maior é o risco de progressão. Neste contexto de risco, a terapia anti-retroviral deve ser iniciada.

Em situações excepcionais em que não há possibilidade de realização da contagem de linfócitos T-CD4+, a introdução de terapia anti-retroviral e de quimioprofilaxias para infecções oportunistas deve ser considerada mesmo para pacientes assintomáticos quando o total de linfócitos estiver abaixo de $1.000/\text{mm}^3$ no hemograma, especialmente se a dosagem de hemoglobina estiver abaixo de 13 g/dl. Nesta situação, é grande a probabilidade de a contagem de linfócitos T-CD4+ estar abaixo de 200 células/ mm^3 , uma vez que a contagem de linfócitos T-CD4+ corresponde aproximadamente a 20% dos linfócitos totais.

Como a contagem de linfócitos T-CD4+ é o principal marcador prognóstico de evolução da infecção pelo HIV, não há necessidade de sucessivas avaliações da carga viral plasmática para aqueles que não iniciaram o tratamento (indivíduos com contagens de T-CD4+ muito elevadas). Este exame deve ser reservado para o momento em que se considera o início da terapia para auxiliar na decisão (contagem de T-CD4+ entre 200 e 350) e, caso a terapia seja iniciada, como parâmetro basal.

A carga viral plasmática não deve, em circunstância alguma, ser verificada antes de quatro semanas após a resolução de qualquer infecção intercorrente ou vacinação.

A terapia não deve ser iniciada até que os objetivos e a necessidade de adesão ao tratamento sejam entendidos e aceitos pelo paciente. Entre os fatores que podem levar à baixa adesão, estão a ocorrência de efeitos colaterais, esquemas com posologias incompatíveis com as atividades diárias do paciente, número elevado de comprimidos, necessidade de restrição alimentar, falta de compreensão da prescrição e falta de informação sobre as conseqüências da má adesão. Salientamos que a existência de programas de adesão nos serviços, incluindo atividades na própria comunidade e domicílio, são particularmente importantes para populações com menor potencial para uma boa adesão ao tratamento .

O Quadro II define os critérios para início da terapia em pacientes infectados pelo HIV.

Com que esquemas deve ser iniciada a terapia?

A terapia inicial sempre deve incluir três drogas: dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN) ou a um inibidor da protease (IP). Esquemas duplos (apenas com dois ITRN) são contra-indicados. A única exceção na qual a terapia dupla ainda pode ser utilizada é o caso de exposição ocupacional, ainda assim, em situações específicas (ver fluxograma anexo).

Todos os pacientes que estejam utilizando terapia dupla, mesmo aqueles que se encontram estáveis clínica, imunológica e virologicamente, devem ser reavaliados, pois a terapia dupla é subótima em termos de supressão viral e evolui mais rapidamente para falha, comprometendo, freqüentemente, toda a classe de ITRN e reduzindo a chance de se obter um esquema subsequente potente. Ao se modificar o esquema duplo para triplo deve-se, antes de tudo, considerar as avaliações mais recentes da carga viral do paciente. Caso o paciente apresente cargas virais consistentemente indetectáveis, o esquema triplo a ser iniciado deve seguir as recomendações de esquemas para terapia inicial, discutidas a seguir e representadas nos Quadros IIIa e IIIb. No caso de carga viral detectável, deve-se considerar a situação como falha terapêutica e a troca então deve ser baseada no perfil de resistência das drogas. Nesta situação, a elaboração de um novo esquema deve seguir as orientações para terapia de resgate discutidas adiante e resumidas no quadro IV.

Quanto à opção entre esquemas triplos para indivíduos virgens de tratamento, um ITRNN continua sendo recomendado preferencialmente como a terceira droga a ser associada a dois ITRN, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+. Embora não haja dados na literatura que permitam definir qual é a melhor estratégia em longo prazo, em vários estudos comparativos envolvendo pacientes virgens de tratamento, as taxas de sucesso virológico e imunológico nos grupos que usaram esquemas contendo ITRNN foram, na maioria, equivalentes às obtidas nos grupos que usaram esquemas contendo IP. Cumpre ressaltar que esquemas contendo ITRNN são, em geral, de posologia mais simples, o que, provavelmente, facilita a adesão ao tratamento. Ademais, via de regra, eventos adversos, particularmente metabólicos, como dislipidemias e resistência à insulina, parecem ser menos frequentes com o uso de esquemas contendo ITRNN em relação à maioria dos IP.

Pelo exposto, este Comitê optou por sugerir esquemas com ITRNN como primeira opção e esquemas com IP, preferencialmente com o reforço farmacológico do ritonavir, como alternativa para o início de terapia anti-retroviral em pacientes virgens de tratamento.

A decisão do médico deve considerar o potencial de adesão, o número de comprimidos diários, toxicidade imediata e em longo prazo, e outros fatores, como co-morbidades e uso concomitante de outros medicamentos (ver interações medicamentosas no quadro VII).

Com que drogas deve ser iniciada a terapia?

A associação zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) foi considerada a dupla de análogos de nucleosídeos de primeira escolha para compor o esquema triplo inicial. O perfil favorável de toxicidade de ambos ITRN, a facilidade de adesão à combinação e a larga experiência com ela justificam esta opção.

Nos casos de intolerância ao AZT, os ITRN abacavir (ABC), didanosina (ddI) ou tenofovir (TDF) passaram a ser as alternativas para substituição desse anti-retroviral, sempre combinados com a lamivudina. A estavudina (d4T) passou a ser a última opção para substituir o AZT. Esta modificação se deve ao acúmulo de dados científicos e clínicos confirmando a forte associação entre uso do d4T e desenvolvimento de lipoatrofia e dislipidemia. A dupla ddI/d4T continua excluída da terapia inicial devido ao maior potencial de toxicidade. Um resumo das principais vantagens e desvantagens das associações de ITRN recomendadas para a terapia inicial encontra-se no quadro V.

Quanto aos ITRNN, exceto em gestantes, o efavirenz (EFZ) continua sendo preferencial à nevirapina (NVP) devido à elevada potência, comprovada eficácia em longo prazo e ao menor risco de efeitos adversos sérios em relação à mesma. A NVP está associada a risco elevado de hepatotoxicidade em mulheres com contagem de linfócitos T-CD4+ ≥ 250 células/mm³ e em homens com T-CD4+ ≥ 400 células/mm³ e seu uso nestas situações deve ser evitado.

Dentro do grupo de IP, o atazanavir (ATV) e o lopinavir (LPV) potencializados com ritonavir (ATV/r e LPV/r) foram consideradas como opções preferenciais. A inclusão de ATV/r foi baseada na tendência mundial e em estudos que apontam para menor risco de falha e de mutações de resistência com esquemas iniciais que incluem IP/r quando comparados com aqueles que incluem IP sem potencialização, incluindo estudo comparativo com o próprio medicamento (ATV/r versus ATV). Alerta-se que, quando associado ao ritonavir (100 mg/dia), a dose de atazanavir deve ser de 300 mg por dia (2 cápsulas de 150mg), diferente da dose de 400 mg por dia (2 cápsulas de 200mg), quando a droga é utilizado sem o reforço do ritonavir.

O LPV/r foi mantido como IP preferencial devido à sua alta potência e longa durabilidade dos esquemas que o incluem; e o ATV/r, pela facilidade posológica e baixa toxicidade. A opção entre essas duas associações deve levar em conta as prioridades para cada paciente.

O ATV não-potencializado pelo RTV passa a ser segunda opção de IP, ao lado do nelfinavir (NFV) e da associação saquinavir/ritonavir (SQV/r). A opção de ATV sem ritonavir foi mantida considerando-se os resultados favoráveis de estudos de ATV sem reforço para pacientes virgens de tratamento e, particularmente, o fato de que alguns indivíduos não toleram RTV mesmo na dose baixa de 100 mg por dia.

Devido à potência inferior do nelfinavir para pacientes com carga viral acima de 100.000 cópias/ml, este anti-retroviral foi mantido como primeira opção somente para gestantes. A associação saquinavir/ritonavir (SQV/r) foi mantida como opção de segunda escolha devido ao diferente perfil de toxicidade, à potência similar e à ausência de restrições relacionadas à alimentação. Entretanto, o grande número de comprimidos diários dessa associação pode resultar em baixa adesão. A posologia de 1g de SQV associado a 100mg de RTV duas vezes ao dia parece estar relacionada à menor frequência de efeitos adversos, provavelmente decorrente da menor dose de RTV. No entanto, as doses de 400mg de SQV e

de 400mg de RTV duas vezes ao dia continuam permitidas, já que alguns pacientes não toleram a apresentação de cápsulas moles de SQV na dose de 1000 mg em duas tomadas.

O indinavir (IDV), com ou sem RTV como adjuvante farmacológico, continua não recomendado para início de tratamento devido à alta toxicidade, embora seja possível sua manutenção para pacientes com boa tolerância, adesão e adequada resposta terapêutica que não desejam modificação de seu esquema.

As drogas que compõem o esquema anti-retroviral escolhido devem ser iniciadas ao mesmo tempo e em doses completas. O aumento progressivo ou escalonado de doses pode ser feito apenas para a NVP, para diminuir a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos, iniciando-se com um comprimido ao dia durante 14 dias, seguindo-se da dose plena de um comprimido a cada 12 horas.

No que se refere às interações medicamentosas, é importante que o paciente seja questionado sobre o uso concomitante de outros medicamentos (prescritos ou não, inclusive fitoterápicos e substâncias usadas em terapias complementares) e orientado sobre os riscos de toxicidade ou de perda de eficácia dos medicamentos anti-retrovirais, quando pertinente.

Os Quadros III.a e III.b apresentam as combinações recomendadas para início de tratamento anti-retroviral. O quadro IV lista associações de medicamentos não-aceitáveis, visto que podem ser antagônicas, potencializar toxicidades ou gerar interações medicamentosas indesejáveis. Nas recomendações atuais, foi mantida a contra-indicação da utilização de esquemas com três ITRN em terapia inicial. Há cada vez mais estudos mostrando que esses esquemas contendo exclusivamente ITRN estão associados a menores eficácia e durabilidade.

Os Quadros VI e VII descrevem as apresentações farmacêuticas, posologias, interações e efeitos adversos dos anti-retrovirais. O Quadro X fornece informações sobre conservação e estabilidade dos medicamentos anti-retrovirais. O Anexo 1 fornece informações sobre o custo unitário e mensal dos diversos medicamentos nas diversas apresentações.

Avaliação da resposta ao tratamento

A avaliação da resposta ao tratamento tem como parâmetros a redução da carga viral e o aumento (ou, pelo menos, a interrupção da queda) do número de linfócitos T-CD4+.

Embora um dos principais objetivos da terapia anti-retroviral seja a obtenção de carga viral indetectável dentro de um período de seis meses (abaixo de 50, 80 ou 400 cópias/ml, dependendo do método laboratorial), deve-se considerar como resultado positivo uma grande redução nos seus valores (maior que 1 log ou 90% da carga viral inicial nas primeiras quatro a seis semanas; ou maior que 2 log ou 99%, após 12 a 16 semanas). O impacto inicial da terapia anti-retroviral sobre a carga viral tem relação direta com a carga viral pré-tratamento, o grau de imunodeficiência, a potência do esquema, o grau de adesão e a tolerância do paciente às drogas, assim como com aspectos da farmacocinética (absorção, interações, etc). Sendo assim, a situação individual do paciente pré-terapia deve ser considerada ao se estabelecer o período de seis meses como máximo para atingir níveis indetectáveis da carga viral. Para pacientes com história de falhas terapêuticas prévias e que tenham utilizado diversos medicamentos anti-retrovirais, os objetivos da terapia devem ser modificados, porque pode não ser mais possível atingir ou manter carga indetectável. Nestes casos, o principal objetivo deve ser encontrar um esquema adequado para manter a estabilidade clínica e imunológica.

Alguns pacientes com carga viral indetectável podem apresentar episódios transitórios de viremia detectável em baixos valores (geralmente menor que 1.000 cópias/ml) com subsequente supressão. Esta situação não caracteriza falha terapêutica, mas

deve ser investigada para que eventuais problemas com a adesão à terapia sejam corrigidos ou que a evolução para falha virológica seja detectada precocemente.

Com o tratamento, a recuperação da contagem dos linfócitos T-CD4+ geralmente ocorre de modo mais lento que a redução da carga viral, mas é esperada interrupção da perda destas células com o início de terapia anti-retroviral eficaz.

Caracterização da falha terapêutica

A falha de um esquema anti-retroviral é definida de modo geral como a ocorrência de deterioração clínica e/ou piora dos parâmetros laboratoriais imunológico e/ou virológico. Contudo, nem sempre a definição de falha é simples, motivo pelo qual alguns aspectos serão detalhados a seguir.

A ocorrência de infecção oportunista é, na maior parte das vezes, indicador de falha terapêutica. Entretanto, quando o tratamento é iniciado em fase avançada de imunodeficiência, o aparecimento de infecção oportunista pode ser decorrente apenas do quadro de imunossupressão pré-existente ainda não-revertido. Em alguns casos, também em pacientes com doença avançada, podem surgir manifestações de infecções oportunistas relacionadas à reconstituição imunológica parcial logo após o início da terapia anti-retroviral. Nestas situações, a melhora imunológica pode resultar em resposta inflamatória a infecções oportunistas pré-existentes, anteriormente subclínicas. Estas manifestações não devem ser interpretadas como falha de tratamento, principalmente se ocorrerem até três a quatro meses após o início do tratamento anti-retroviral. Portanto, nestas situações, deve-se tratar a infecção da maneira habitual, sem alterar o esquema anti-retroviral, a menos que haja risco de interações entre os anti-retrovirais e os medicamentos para a infecção oportunista.

Na tabela são listados os diagnósticos envolvidos na Síndrome da Reconstituição Imune descritos na literatura, que provavelmente são devidos à reação inflamatória a agentes já presentes no paciente em início de tratamento ARV ou à produção de linfócitos auto-reativos, no caso de doença de Graves.

Complexo *Mycobacterium avium*

Mycobacterium tuberculosis

Bartonella henselae

Cryptococcus neoformans

Pneumocystis jiroveci

Citomegalovirus

Herpes simplex

Herpes zoster

Vírus JC (Leucoencefalopatia multifocal progressiva)

Hepatite B

Hepatite C

Doença de Graves

Do ponto de vista laboratorial, o principal parâmetro que sugere falha terapêutica é carga viral detectável após 48 semanas de tratamento para pacientes em terapia inicial e, para aqueles que atingiram supressão viral completa, o retorno da detecção de RNA viral em exames repetidos.

Redução significativa da contagem de linfócitos T-CD4+ (maior que 25%) é outro parâmetro laboratorial que indica falha terapêutica. Alguns autores consideram que variações no percentual dos linfócitos T-CD4+ são parâmetros mais significativos que variações na contagem absoluta e sugerem que a análise para tomada de conduta considere ambos.

Não se deve modificar o esquema terapêutico com base em um único exame, seja de carga viral, seja de contagem de linfócitos T-CD4+. No caso de pacientes assintomáticos em uso contínuo e adequado da terapia anti-retroviral, devem ser considerados pelo menos dois exames de contagem de linfócitos T-CD4+ e de carga viral, de forma a confirmar a tendência dos resultados obtidos e minimizar o efeito da variabilidade intertestes. Em pacientes sem nenhuma ocorrência infecciosa relevante ou história de imunização recente, a contagem de linfócitos T CD4+ pode ser confirmada após curto intervalo, conforme a situação específica.

Não é rara a ocorrência de resposta discordante entre contagem de linfócitos T-CD4+ e determinação da carga viral, ou seja, diminuição da carga viral e de linfócitos T-CD4+, ou elevação de ambos. Nesses casos, o tratamento deve ser mantido para que se possa observar a evolução destes parâmetros antes de realizar mudanças no esquema terapêutico. Pacientes com ótima resposta virológica podem não apresentar elevação da contagem de linfócitos T-CD4+ devido ao esgotamento de sua capacidade de regeneração imunológica, mais frequente quando a contagem basal de linfócitos T-CD4+ é muito baixa e no caso de pacientes mais idosos. Essa situação não caracteriza falha terapêutica e a troca do esquema anti-retroviral, em geral, não se associa com aumento da linfometria T-CD4+.

Ao ser diagnosticada falha terapêutica, é importante considerar que as falhas virológica, imunológica e clínica geralmente não têm evolução simultânea. Em geral, primeiro ocorre falha virológica, seguida de imunológica e, por último, clínica. O intervalo entre elas pode ser de meses ou anos, o que explica, em muitos casos, elevação da carga viral, sem queda concomitante da contagem de linfócitos T-CD4+.

Nos casos de pacientes com extensa experiência com drogas anti-retrovirais, nos quais a supressão completa da carga viral é difícil de ser obtida, alguns estudos sugerem que a contagem de linfócitos T-CD4+ é o melhor parâmetro para avaliar a necessidade de troca terapêutica. Nesses casos, o monitoramento deve ser feito em curtos intervalos de tempo para eventual modificação do esquema.

A falha de resposta ao esquema terapêutico pode ocorrer por diferentes motivos, incluindo adesão inadequada, presença de co-morbidades, resistência viral prévia a um ou mais agentes, absorção gastrointestinal alterada, interações medicamentosas e potência baixa do esquema anti-retroviral. Quando possível, a causa da falha deve ser identificada e corrigida. O uso incorreto dos medicamentos (doses subótimas ou uso irregular) acelera o processo de seleção de cepas virais resistentes. Por esse motivo, antes de considerar, definitivamente, que houve falha terapêutica por resistência viral e prosseguir para a mudança do esquema terapêutico, é importante certificar-se de que o paciente está realmente fazendo uso dos medicamentos na posologia adequada. Problemas de adesão motivados por hábitos de vida, aspectos psicológicos ou psiquiátricos ou relacionados com toxicidade ou interações medicamentosas podem interferir na manutenção de níveis adequados das drogas anti-retrovirais no sangue e em outros compartimentos corporais. Caso algum desses problemas

seja identificado, recomenda-se sua correção e nova avaliação clínico-laboratorial após algumas semanas, antes de ser modificado o esquema terapêutico em curso. Como as opções terapêuticas ainda são limitadas, modificações sequenciais do esquema anti-retroviral frequentemente restringem opções futuras. Além disso, qualquer esquema administrado a pacientes experimentados em terapia anti-retroviral está associado a uma menor taxa de resposta virológica que a esperada com os esquemas inaugurais.

Conduta nas situações de falha ou de intolerância ao tratamento

Na escolha de um novo esquema terapêutico, é importante diferenciar entre a necessidade de troca por falha de tratamento daquela por intolerância ou toxicidade aos medicamentos.

No caso de intolerância ou toxicidade é apropriado substituir somente a droga causal (ou suspeita) por outra com potência semelhante e, se possível, da mesma classe. Antes de indicar a substituição de uma ou mais drogas por intolerância, deve-se considerar que os sintomas mais frequentes, tais como cefaléia, náusea, vômito e dor abdominal geralmente são leves, respondem ao tratamento específico e desaparecem após as primeiras semanas de terapia. Além disso, é importante verificar os parâmetros de carga viral e CD4, para não substituir apenas uma droga de um esquema que esteja falhando, especialmente se a troca implicar em iniciar droga de outra classe.

Do mesmo modo que na terapia inicial, também devem ser considerados peso corporal do paciente, presença de disfunção hepática ou renal e interações medicamentosas (quadro VII). Em adolescentes nas fases iniciais da puberdade (classificação Tanner I e II), devem-se seguir as doses e outras recomendações terapêuticas estabelecidas para crianças (ver documento “*Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Pediatria, 2005/6*”, do Ministério da Saúde).

Quando o motivo da troca é falha terapêutica, é importante a distinção entre exposição prévia restrita (em geral, primeira ou segunda falha) e exposição prévia a múltiplos esquemas anti-retrovirais.

Após a primeira ou até a segunda falha terapêutica, o objetivo do tratamento continuará sendo a supressão máxima da viremia (carga viral indetectável). Nestes casos, uma vez estabelecido o diagnóstico de falha terapêutica, a mudança do esquema anti-retroviral deve ser feita o mais precocemente possível para que se previna a seleção adicional de mutações. Recomenda-se que a troca nos casos de falha seja baseada, sempre que possível, no teste de genotipagem.

Nos casos de múltiplas falhas terapêuticas ou evidências de resistência a múltiplas drogas, a supressão viral dificilmente será alcançada com as opções terapêuticas atualmente disponíveis. O objetivo, portanto, passará ser prevenir ou minimizar o dano imunológico e a progressão clínica. Nesta situação, antes de optar-se por mudança de esquema terapêutico, deve-se ponderar o estágio da infecção pelo HIV, as opções terapêuticas disponíveis para estabelecer um esquema de resgate, a adesão a esquemas complexos e a possibilidade do novo esquema adicionar ganho em relação às respostas virológica e imunológica.

A escolha do esquema de resgate deve sempre considerar os medicamentos já utilizados, a possível resistência cruzada entre os anti-retrovirais e a possibilidade do paciente aderir ao novo esquema, particularmente quando são indicados esquemas mais complexos, com potencial emergência de novos efeitos colaterais, interações medicamentosas, restrições alimentares, entre outras.

Na falha de tratamento, o ideal é a troca completa do esquema, incluindo-se, sempre que possível, o uso de drogas anti-retrovirais pertencentes a classes terapêuticas ainda não utilizadas. Caso esta conduta não seja possível, o novo esquema deve ser composto por, pelo

menos, duas drogas provavelmente ativas.

A resistência viral cruzada é um fenômeno esperado durante o tratamento e comum a todas as classes de anti-retrovirais atualmente disponíveis.

Inibidores de Proteases (IP): evidências clínicas e laboratoriais sugerem que as cepas virais que se tornam resistentes a um dos medicamentos pertencentes à classe induzem à redução de susceptibilidade, em grau variável, à maior parte dos outros IP. Desta forma, no caso de se optar por manter um IP no esquema de resgate, recomenda-se que este seja sempre potencializado pelo RTV. O nelfinavir (NFV), devido à potência inferior, não deve ser usado para resgate terapêutico. O atazanavir sem ritonavir não deve ser usado em esquema de resgate em nenhuma situação, mesmo para pacientes virgens de IP. A associação de dois IP potencializados pelo ritonavir é uma das estratégias que nos últimos anos vem ganhando muita atenção. Contudo, as interações medicamentosas decorrentes em especial das atuações no sistema microsomal hepático, têm demonstrado resultados que exigem muita cautela ao associar dois IP. Por isso, a dupla LPV/r e SQV, que é a associação mais estudada e que demonstra melhores resultados em estudos de farmacocinética e em ensaios clínicos, mantém-se como a única opção nas recomendações atuais.

Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos (ITRNN): os ITRNN apresentam barreira genética pequena, provocando elevado grau de resistência cruzada a todos os medicamentos da classe. Por esta razão, a possibilidade de sucesso com um segundo esquema terapêutico contendo outro ITRNN, mesmo trocando-se todas as outras drogas, é limitada. Por outro lado, diversos estudos demonstraram que os ITRNN, quando não usados previamente, são importantes componentes para aumentar a eficácia dos esquemas de resgate de pacientes com experiência prévia a IP.

Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) e de Nucleotídeos (ITRNT): sabe-se que a resistência cruzada no grupo é maior do que anteriormente suposta, particularmente entre o AZT e o d4T, fato que dificulta muito a escolha de dois ITRN ativos para um esquema de resgate. A genotipagem do HIV é muito útil para esta decisão. O 3TC é o ITRN para o qual mais rapidamente o vírus desenvolve resistência completa, pois esta, em grande parte, depende do surgimento de apenas uma mutação, a M184V. É importante notar que a não-detecção desta mutação em exame de genotipagem de vírus de paciente que já apresentou falha com o 3TC, não significa que esta droga seja ativa. Sabe-se que após poucas semanas depois da suspensão do 3TC, a mutação M184V não será mais identificada no exame de genotipagem devido ao predomínio das cepas virais que não contém esta mutação, os quais apresentam melhor capacidade replicativa. Entretanto, caso a droga seja reintroduzida, ocorre rapidamente supressão das cepas sensíveis e ressurgimento das cepas resistentes. Sendo assim, o 3TC não deve ser utilizado pela sua atividade anti-retroviral em pacientes que já falharam com esta droga. Por outro lado, a presença da mutação M184V pode levar, em alguns casos, à reversão da resistência ao AZT, d4T e ao TDF, ainda que parcialmente (sensibilidade intermediária). Nestas situações específicas, apenas demonstráveis pelo teste de genotipagem, em que a sensibilidade ao AZT, d4T ou ao TDF é preservada às custas da presença da mutação M184V, caso se opte pela utilização do AZT, d4T ou do TDF, é essencial a manutenção do 3TC no esquema, com o objetivo de manter a pressão seletiva e, conseqüentemente, a presença desta mutação.

O uso de testes de resistência (genotipagem) para orientar as modificações terapêuticas e a substituição precoce do esquema em casos de falha virológica comprovada, reduzindo a chance de acúmulo progressivo de mutações, são as melhores estratégias para minimizar a ocorrência de resistência cruzada e otimizar a terapia de resgate.

O Quadro IV apresenta os possíveis esquemas de resgate recomendados para situações de falha terapêutica. Como a realização do teste de genotipagem permite maior segurança ao escolher o esquema de resgate, as opções de combinações apresentadas

referem-se à situação na qual este exame não esteja disponível. Nos casos em que o teste de genotipagem tenha sido realizado, a recomendação oferecida pelo médico de referência em genotipagem (MRG) deve prevalecer.

Uma nova classe de anti-retrovirais, os inibidores de fusão, até o momento representada por um único medicamento disponível na prática clínica, a enfuvirtida, passou a ser disponibilizada para terapia de resgate. Devido à característica de administração subcutânea, necessidade de duas aplicações ao dia, efeitos adversos locais, fugaz efetividade se utilizado em monoterapia e alto custo, esta droga só pode ser indicada em esquema de resgate sugerido pela genotipagem. A dispensação do medicamento depende de preenchimento de formulário específico e sua prescrição deve ser baseada nas recomendações descritas a seguir.

Recomendações para uso de Enfuvirtida (ENF)

A Enfuvirtida fica indicada para os pacientes que se encontrem dentro de todos os critérios abaixo:

- Ter realizado teste de genotipagem do HIV nos últimos 12 meses.
- Ter pelo menos uma droga sem resistência detectada na genotipagem, para compor o esquema ARV. Entre as drogas identificadas, devem ser consideradas com muita cautela aquelas com baixa barreira genética à resistência (3TC e ITRNN), se já tiverem sido utilizadas previamente e, particularmente, se não estavam em uso no momento da coleta da amostra para realização do exame. Há grandes chances de resistência, ainda que não detectada, a essas drogas.
- Na proposição de um esquema de resgate, deve-se considerar o histórico de terapia anti-retroviral, a opinião do médico assistente quanto à possibilidade de adesão ao novo esquema e a opinião do MRG (Médico de Referência em Genotipagem).
- Os pacientes com autorização para receberem o medicamento deverão ser acompanhados da seguinte forma:
 1. Após o início do esquema, reavaliar após três e seis meses com os seguintes parâmetros:
 - CD4,
 - Carga Viral e,
 - Bioquímica sanguínea
 2. Notificação a ANVISA (www.anvisa.gov.br) dos eventos adversos considerados sérios;
 3. Os dados deverão ser enviados para as coordenações estaduais logo após a consulta regular do paciente, juntamente com a informação da data de início do esquema contendo ENF. O não encaminhamento desses dados acarretará no não fornecimento da medicação;
 4. Os candidatos à manutenção do esquema, após a avaliação de três e seis meses, devem ser reavaliados com intervalo de quatro meses seguindo os mesmos critérios definidos anteriormente, nos itens de 1 a 3;
 5. Reavaliar a cada consulta de rotina a adesão e a resposta ao esquema de resgate.

Nos casos em que o paciente em uso da Enfuvirtida deixe de usá-lo (abandono por não adesão, efeito adverso ou intolerância, falência terapêutica ou óbito) o médico assistente deverá notificar a instância responsável pela liberação do ARV.

Utilidade da genotipagem do HIV para a avaliação de resistência aos anti-retrovirais

Testes laboratoriais para a identificação genotípica da resistência do HIV aos anti-retrovirais têm sido avaliados em diversos estudos clínicos prospectivos. Em conjunto, os dados têm apontado para benefícios para redução da carga viral, pelo menos em curto prazo, quando as drogas são selecionadas com base no exame de genotipagem, particularmente se este é associado a avaliações da história clínica e da terapia anti-retroviral realizadas por um especialista. Nos últimos anos, a utilidade clínica desses testes vem se consolidando e passaram a ser recomendados nos principais guias terapêuticos, particularmente nas situações de falha virológica.

A Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) do Programa Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde vem sendo expandida progressivamente, permitindo a ampliação do acesso ao exame no Sistema Único de Saúde. A Rede foi implantada inicialmente como “pesquisa operacional” e os critérios de inclusão, avaliação e acompanhamento são frequentemente revistos por comitê técnico. Conta com laboratórios capacitados e médicos treinados para orientar na interpretação do exame (médicos de referência em genotipagem - MRG).

Para realização da genotipagem pela RENAGENO, os pacientes deverão apresentar evidências de falha terapêutica por critérios virológicos definidos (ver “Caracterização da Falha Terapêutica”), com as seguintes características:

- 1- Pacientes em uso regular de TARV há pelo menos 6 meses e com carga viral (CV) detectável acima de 5.000 cópias/ml.
- 2- Gestantes em uso regular de TARV há pelo menos 3 meses e com CV acima de 5.000 cópias/ml.
- 3- Pacientes candidatos ao uso de Enfuvirtida (T-20) desde que haja possibilidade de sua composição com pelo menos uma droga ativa.

Não está indicada a genotipagem para pacientes nas seguintes situações:

- Não-adesão ao tratamento, lembrando que a presença de cargas virais superiores à 500 000 cópias/ml sugere presença de cepa selvagem (nãive) relacionada à interrupção do uso ou má adesão ao tratamento;
- Carga Viral inferior 5.000 cópias/ml;
- Genotipagem anterior já mostrando ausência de drogas capazes de compor esquema eficaz com Enfuvirtida.

Atualmente, o exame de genotipagem somente pode ser realizado em pacientes que apresentem quantificação viral maior ou igual que 5.000 cópias/ml. Portanto, nas situações de identificação de falha virológica com valores ao redor desta faixa, a carga viral deve ser repetida para sua confirmação, evitando solicitações de genotipagem que não possam ser amplificadas pelo método atual da RENAGENO, pois frequentemente ocorrem oscilações na carga viral.

É essencial que a coleta de sangue para teste de genotipagem seja realizada na vigência de terapia, isto é, o esquema anti-retroviral em uso não deve ser interrompido e a necessidade de adesão nas semanas que antecedem a coleta deve ser enfatizada.

Em alguns podem não ser detectadas mutações de resistência que no entanto estão presentes. Isto se deve ao predomínio de vírus selvagem que ocorre após um período de interrupção de uso da(s) droga(s). Este fenômeno, particularmente evidente com a mutação

M184V, que confere resistência ao 3TC, gera um resultado “falso-negativo”, pois assim que o paciente retoma o uso da droga em questão, a população de vírus resistente volta a predominar, não havendo, portanto, resposta terapêutica.

Considerações sobre interrupção e modificações do tratamento

Nos casos de pacientes com falha virológica e sem opções de esquemas anti-retrovirais de resgate, recomenda-se manter o regime terapêutico na expectativa da disponibilidade de novos medicamentos. Existem comprovações de que esses pacientes continuam sendo beneficiados pela terapia anti-retroviral, desde que não estejam apresentando efeitos adversos importantes.

Neste contexto, a manutenção das drogas, em particular da lamivudina, parece contribuir para maior supressão viral, ainda que o teste de genotipagem indique resistência completa. Uma das explicações para este efeito é a baixa capacidade replicativa viral associada à presença da mutação M184V, que confere resistência à lamivudina. Este fato, associado à baixa toxicidade desta droga e ao potencial da mutação M184V de hipersensibilizar o vírus à zidovudina, estavudina e ao tenofovir, faz com que a lamivudina seja freqüentemente incluída nos esquemas para pacientes sem opções terapêuticas. A estratégia de interrupção periódica do tratamento anti-retroviral para estes pacientes, com a expectativa de reverter o perfil de resistência da cepa predominante (“drug holidays”) não é recomendada. Nestes pacientes, que freqüentemente apresentam contagens baixas de linfócitos T-CD4+, a interrupção do tratamento pode levar à queda expressiva da contagem de linfócitos-T CD4+, representando elevado risco de infecções oportunistas e de óbito.

Investigações clínicas bem conduzidas para definir a possibilidade de estratégias de interrupção programada e/ou periódica de tratamento, com objetivo de reduzir a exposição medicamentosa e seus conseqüentes eventos adversos permanece sendo realizadas, no entanto, os mais recentes resultados contra-indicam esta estratégia.

Esquemas de períodos fixos pré-determinados com e sem terapia ou de introdução e retirada de terapia orientada pela contagem de linfócitos T-CD4 têm sido estudados. Entretanto, tais estratégias não devem ser recomendadas fora do contexto experimental. Os riscos de resistência viral, progressão da infecção e ocorrência de manifestações clínicas semelhantes às da fase aguda da infecção pelo HIV após a retirada das drogas não estão bem estabelecidos, mas parecem não ser desprezíveis. Importante ressaltar que em um estudo, eventos cardiovasculares foram mais freqüentes no grupo de pacientes que foram submetidos a interrupções orientadas pelo T-CD4+

Existe ainda um grupo de pacientes para os quais a terapia anti-retroviral foi iniciada muito precocemente em relação aos critérios atualmente preconizados para início de tratamento. Particularmente para aqueles que sempre foram assintomáticos e nunca apresentaram contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a $350/\text{mm}^3$, a suspensão de tratamento pode ser considerada, especialmente havendo dificuldades em relação à terapia, tais como efeitos adversos de difícil controle e má adesão. Os pacientes que se encontram em terapia dupla iniciada precocemente podem se enquadrar nesta situação. Cabe lembrar, entretanto, que os riscos dessa estratégia nesta população também não estão bem estabelecidos. Sendo assim, esta opção deve ser criteriosamente discutida com o paciente e, uma vez estabelecida, seguida de avaliações clínicas e laboratoriais freqüentes. É essencial, portanto, que o serviço possibilite realização regular de contagem de linfócitos T-CD4+ e de carga viral e que a equipe esteja atenta às manifestações relacionadas ao rebote virológico e evolução da infecção, bem como às quedas significativas de CD4.

Diante da necessidade de interromper temporariamente o uso de um ou mais medicamentos integrantes do esquema terapêutico, de modo geral, recomenda-se que todas as drogas sejam suspensas ao mesmo tempo e reiniciadas em conjunto para evitar o desenvolvimento de resistência. Considerando-se estudos de farmacocinética que demonstram que NVP e EFZ podem permanecer circulantes por mais de 21 dias após sua suspensão, tem sido sugerida a retirada dos ITRNN antes do restante do esquema (no mínimo 1 semana, se possível 14 dias) ou que sejam trocados, antecipadamente à suspensão, por um IP. Esta estratégia evitaria a “monoterapia” com ITRNN e minimizaria o risco de emergência de resistência aos ITRNN no período que segue a suspensão do esquema anti-retroviral.

Pacientes com doença sintomática avançada, se possível, devem continuar recebendo terapia anti-retroviral durante o tratamento das doenças oportunistas. Em casos graves (ex: pacientes em unidades de terapia intensiva), é importante avaliar riscos de toxicidade e interações farmacológicas. No caso de desenvolvimento de toxicidade ou de introdução de drogas com interações medicamentosas, como por exemplo, a rifampicina, o esquema anti-retroviral deve ser reavaliado e não interrompido. Orientações para substituição de drogas causadoras de efeitos adversos encontram-se no quadro XII.

Pacientes que atingiram estabilidade clínica e alcançaram carga viral indetectável após início do tratamento, particularmente aqueles cujo esquema inaugural tenha sido complexo, podem ter seu esquema anti-retroviral modificado para associações mais simples e mais bem toleradas para facilitar a adesão em longo prazo.

Recomendações terapêuticas em situações especiais

Infecção Aguda

A infecção aguda pelo HIV pode se manifestar clinicamente algumas semanas após a exposição. O quadro geralmente é inespecífico, autolimitado e muitas vezes oligossintomático, mas pode ocorrer uma síndrome clínica mais exuberante, com febre, astenia, exantema máculo-papular, linfadenopatia, fotofobia e odinofagia. Raramente o diagnóstico é feito, pois o quadro é frequentemente confundido com mononucleose ou com outras doenças virais.

Esta fase da infecção pelo HIV caracteriza-se pela taxa de replicação viral elevada e população viral relativamente homogênea do ponto de vista genotípico. Com o desenvolvimento da resposta imunológica após algumas semanas de infecção, a quantidade de partículas virais circulantes diminui de forma expressiva, atingindo patamar bastante variável em cada indivíduo, o que parece ter grande valor prognóstico quanto à progressão para doença, o que tem motivado alguns pesquisadores a preconizarem o tratamento anti-retroviral nesta fase para diminuir o risco de evolução desfavorável.

Outra justificativa para o tratamento precoce seria a preservação da resposta imune específica contra o HIV, a qual é perdida muito rapidamente após a infecção aguda, mas parece ser mais preservada nos indivíduos tratados muito precocemente, particularmente naqueles que recebem anti-retrovirais antes da soroconversão completa.

Todavia, os estudos atualmente disponíveis não permitem concluir se os benefícios em longo prazo justificam o tratamento nesta fase da infecção pelo HIV. Portanto, a recomendação do Ministério da Saúde, até o presente momento, é não indicar a terapia anti-retroviral nesta fase da infecção.

Terapia Anti-retroviral e Tuberculose

A co-infecção HIV/tuberculose altera de forma expressiva o comportamento clínico e a

história natural de ambas as doenças. Quando ocorre o adoecimento pela tuberculose, observa-se queda significativa da contagem de linfócitos T-CD4+ e aumento da replicação do HIV. Portanto, a quimioprofilaxia, o diagnóstico e o tratamento precoces são fundamentais para o controle da tuberculose em pacientes co-infectados.

Esquemas terapêuticos que incluem rifampicina levam, quando utilizados de forma adequada, a taxas de sucesso de 90% a 95%, tornando-a componente essencial no tratamento. Entretanto, devido ao seu metabolismo através do sistema microsossomal hepático, apresenta interação com a classe dos ITRNN e IP. As conseqüências desta interação são redução significativa dos níveis séricos para ambas classes (IP e ITRNN), com aumento do risco de falha terapêutica e aumento de toxicidade hepática. Esquemas alternativos para tratamento de tuberculose sem rifampicina têm eficácia terapêutica reduzida, implicam no uso de drogas menos ativas, freqüentemente são mais complexos, demandam administração injetável e tempo mais prolongado de tratamento. Para que não ocorra prejuízo no tratamento da tuberculose e da infecção pelo HIV, recomenda-se o uso de esquemas antituberculose que incluam rifampicina (os mesmos recomendados para pacientes não-infectados pelo HIV) e de esquemas anti-retrovirais que incluam drogas que não tenham significativa redução de seus níveis séricos pelo uso concomitante de rifampicina.

Entretanto, frente à oscilação dos níveis séricos de ITRNN e IP provocada pelo uso de rifampicina, a seleção de um esquema ARV potente com as drogas atualmente disponíveis implica em poucas opções reais. Estudos farmacocinéticos e clínicos com dados de resposta virológica, imunológica e clínica, sugerem que o efavirenz, embora pertença a classe de ITRNN possa ser usado com segurança e sem ajuste de doses. Esquemas de 2 ITRN associados a efavirenz, portanto, constituem a opção de primeira escolha de TARV para pacientes em uso de rifampicina.

Nas situações em que o efavirenz não pode ser utilizado (gestação, intolerância ou resistência) não existe uma alternativa terapêutica ideal para o tratamento concomitante das duas condições.

Alguns estudos clínicos demonstram boa eficácia e tolerância da nevirapina quando usada em associação com rifampicina, podendo ser considerada nas situações de contra-indicação do efavirenz (por exemplo em gestantes). Entretanto, os níveis séricos de nevirapina diminuem pelo incremento de sua metabolização hepática, induzido pela rifampicina. Atenção especial deve ser dada para o risco de hepatotoxicidade, particularmente para mulheres com CD4 elevado (Consenso Gestantes 2006), o que torna essencial o monitoramento clínico e laboratorial freqüente.

Não existem interações significativas entre rifampicina e a classe dos ITRN, podendo ser utilizados em combinação. A associação de rifampicina a esquemas contendo três ITRN (abacavir, lamivudina e zidovudina ou estavudina) é uma alternativa para pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ acima de 200 cels/ml e carga viral abaixo de 100.000 mil cópias/ml, na ausência de histórico de falha terapêutica prévia ou resistência com ITRN.

O uso de rifampicina leva a reduções de 75 a 90% nas concentrações séricas dos inibidores da protease, exceto do ritonavir, cuja redução é de apenas 35%. Para reduzir a oscilação de nível sérico dos IP, que está associada à baixa eficácia terapêutica e desenvolvimento de resistência viral, a adição de ritonavir (como booster) para potencializar o IP é uma estratégia que vem sendo investigada. O uso de RTV com SQV foi explorado em alguns estudos pequenos nas seguintes doses: 400 mg de RTV associados a 400 mg de SQV na apresentação de cápsula dura (Invirase®) ou 100 mg de ritonavir associados a 1.000 mg de saquinavir tanto na apresentação de cápsula dura como cápsula mole (Fortovase®). Dados farmacocinéticos sugerem que nestas doses o SQV se mantenha dentro da faixa terapêutica. Dados clínicos sobre a eficácia (tanto anti-micobacteriana quanto antiviral) destes esquemas são mais escassos. Quanto à associação LPV/r com doses adicionais de

RTV, um estudo farmacocinético em indivíduos sadios também sugere que os níveis terapêuticos de LPV podem ser atingidos quando 300 mg de RTV são adicionados duas vezes ao dia às doses habituais de LPV/r. No entanto, neste estudo, 12 de 32 pacientes (37,5%) descontinuaram o tratamento por intolerância, a grande maioria por hepatotoxicidade. Também em relação a esta combinação, há escassez de dados clínicos de eficácia. Recentemente, a associação de rifampicina com IP potencializado com RTV foi desestimulada pela publicação de um estudo em voluntários HIV-negativos sadios, mostrando alta incidência de hepatotoxicidade (39,3%).

Em resumo, frente à escassez de dados sobre eficácia e segurança, ausência de estudos controlados e existência de alguns dados conflitantes, o uso concomitante de SQV potencializado com RTV deixou de ser recomendado em alguns documentos de referência internacionais (“Consensos” norte-americano e britânico de 2005) e é contra-indicada pela indústria multinacional produtora do SQV. Entretanto, devido à paucidade de opções, o subcomitê brasileiro de tratamento de TB em co-infectados, optou por manter esta alternativa para pacientes sem outras opções de terapia anti-retroviral, para os quais o uso de IP seja considerado essencial e urgente. Reforça-se que a co-administração de SQV/RTV e rifampicina deve ser cuidadosamente monitorada, tanto do ponto de vista de toxicidade, como de eficácia antiviral.

A ocorrência de tuberculose com padrão clínico-radiológico típico (acometimento pulmonar apical) não caracteriza necessariamente falha da terapia anti-retroviral. Portanto, o esquema anti-retroviral deverá ser modificado somente para evitar interações indesejáveis com a rifampicina.

O adoecimento por tuberculose, assim como outras infecções (oportunistas ou não oportunistas) e imunizações, freqüentemente promove o fenômeno de *transativação heteróloga* do HIV, que provoca elevação transitória da carga viral e diminuição da contagem de linfócitos T-CD4+, dificultando a interpretação destes parâmetros para início e/ou seleção do esquema anti-retroviral. Estudos recentes sugerem que o tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados com o HIV e sem a utilização de anti-retrovirais reduz, por si só, a carga viral plasmática do HIV.

Assim, considerando-se que a terapia anti-retroviral não é uma emergência médica, sugere-se aguardar a estabilização do quadro clínico após o início do tratamento antituberculose (cerca de 30 a 60 dias), para, então, realizar a avaliação da contagem de linfócitos T-CD4+ e da quantificação de carga viral e, eventualmente, a indicação da terapia anti-retroviral. Para a escolha do esquema anti-retroviral, deve-se sempre avaliar o risco de intolerância e toxicidade, e capacidade de adesão do paciente ao tratamento, considerando a possibilidade de utilizar esquemas menos complexos ou mesmo adiar o início da terapia anti-retroviral naqueles com quadro de imunodeficiência menos grave.

Não sendo possível utilizar esquemas anti-retrovirais compatíveis com rifampicina, a opção é escolher um esquema alternativo para pacientes intolerantes à rifampicina conforme recomendações da Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária/Ministério da Saúde.

É importante considerar que a adesão adequada aos dois esquemas, antituberculose e anti-retroviral, é um grande desafio devido à elevada quantidade de comprimidos e à ocorrência de efeitos colaterais, particularmente nas primeiras semanas de tratamento. Portanto, vale ressaltar mais uma vez que deve ser considerada a possibilidade de ser adiado o início de tratamento anti-retroviral em pacientes com co-infecção HIV-tuberculose que apresentam quadros de imunodeficiência menos avançados. O Quadro VIII apresenta as recomendações terapêuticas para ambas infecções conforme a situação clínico-laboratorial do paciente.

Destacamos a importância da quimioprofilaxia da tuberculose em pacientes infectados pelo HIV, devido ao risco aumentado de adoecimento por tuberculose. O paciente deve ser

submetido ao teste tuberculínico logo após o diagnóstico da infecção pelo vírus, independentemente da contagem de linfócitos T CD4⁺ e carga viral. O exame deve ser repetido anualmente nos indivíduos não reatores e seis meses após o início da terapia anti-retroviral, devido à possibilidade de reconstituição imunológica e restauração da resposta tuberculínica. A profilaxia da tuberculose não é contra-indicada durante a gestação. As indicações do uso da profilaxia encontram-se no Quadro IX.

Interrupção da profilaxia para infecções oportunistas após reconstituição imune parcial causada pela terapia anti-retroviral potente

A terapia anti-retroviral potente reduziu drasticamente a ocorrência de processos oportunistas, devido à recuperação parcial da função imunológica após supressão da viremia, redução da destruição celular causada pelo HIV e possivelmente ao efeito antiapoptose de algumas drogas, particularmente dos IP. Assim, após alguns meses de terapia efetiva, observa-se elevação progressiva da contagem de linfócitos T-CD4⁺ e melhoria de diversos parâmetros imunológicos qualitativos. Ocorrendo a reconstrução imunológica, é possível a suspensão das profilaxias primárias e secundárias das infecções oportunistas para a maioria das infecções, quando a contagem de linfócitos T-CD4⁺ permanece acima de 200/mm³ por um período de cerca de seis meses.

Diversos estudos controlados demonstraram que as profilaxias primária e secundária para pneumocistose podem ser interrompidas em indivíduos infectados pelo HIV em uso de terapia anti-retroviral potente quando a contagem de linfócitos de T-CD4⁺ se mantém de forma sustentada acima de 200/mm³ (e acima de 15% em valores percentuais) por um período de três meses. Em relação à toxoplasmose, a profilaxia primária pode ser suspensa quando a contagem de linfócitos de T-CD4⁺ estiver acima de 200/mm³ durante pelo menos três meses, enquanto para suspensão da profilaxia secundária o período mínimo de contagem de linfócitos de T-CD4⁺ acima de 200/mm³ deve ser de seis meses. No caso de micobacteriose do complexo *avium-intracellulare*, as profilaxias primária e secundária podem ser suspensas quando a contagem de linfócitos T-CD4⁺ estiver acima de 100/mm³, sendo o período mínimo de três meses para a suspensão da profilaxia primária e de seis meses para a secundária, desde que o paciente tenha cumprido pelo menos um ano de terapia. Em relação à citomegalovirose, a suspensão da profilaxia secundária pode ser indicada após pelo menos seis meses de contagem de linfócitos de T-CD4⁺ acima de 100-150/mm³. A suspensão da profilaxia secundária de criptococose pode ser indicada quando contagem de linfócitos de T-CD4⁺ estiver acima de 100-200/mm³ durante pelo menos seis meses. Quanto à histoplasmose, não há dados até o presente que permitam a recomendação de suspensão da profilaxia secundária. Vale lembrar que em qualquer situação em que o paciente volte a apresentar redução dos valores de linfócitos T-CD4⁺, deve-se reiniciar a profilaxia e mantê-la até nova recuperação (ver critério de reinício no Quadro XI).

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Ainda não existe qualquer tipo de quimioprofilaxia absolutamente segura em caso de exposição ao HIV, o que reforça a necessidade do rigoroso estabelecimento de normas universais de biossegurança para diminuir o risco desta exposição. A exposição ocupacional ao HIV deve ser tratada como emergência médica, uma vez que a quimioprofilaxia deve ser iniciada o mais rapidamente possível, preferencialmente nas primeiras horas após o acidente e no máximo até 72 horas.

A indicação da quimioprofilaxia para a exposição ocupacional deve ser avaliada com cuidado, considerando-se o risco do paciente-fonte estar ou não infectado pelo HIV, a gravidade

da exposição e o potencial benefício da medicação anti-retroviral. O teste rápido anti-HIV do paciente-fonte deve ser realizado sempre que possível, quando não se souber a condição sorológica anti-HIV do paciente-fonte a fim de facilitar a decisão de indicar ou não a quimioprofilaxia.

As recomendações para a quimioprofilaxia após exposição ocupacional ao HIV encontram-se no fluxograma anexo. Quando indicada, a duração da quimioprofilaxia é de 28 dias. O profissional exposto deve ser submetido à sorologia anti-HIV o mais breve possível para verificar sua condição sorológica basal, que se refere à sua condição prévia ao acidente. Em caso negativo, deve-se repetir após seis e doze semanas e após seis meses. Não há indicação para a realização do teste rápido no profissional exposto.

Recomenda-se em situações de menor risco de transmissão o uso de duas drogas anti-retrovirais ITRN, preferencialmente a associação de zidovudina com lamivudina, se possível combinadas na mesma formulação. Em situações de maior risco, recomenda-se o uso de esquemas potentes, com a adição de um IP (indinavir associado ao ritonavir como adjuvante farmacológico, lopinavir/r ou nelfinavir). O uso de nevirapina, não é recomendado em esquemas de profilaxia pós-exposição ocupacional, devido aos relatos de reações adversas graves, particularmente rash cutâneo e hepatotoxicidade, inclusive com a necessidade de transplante hepático.

Medicamentos anti-retrovirais diferentes do esquema preconizado podem ser indicados quando há suspeita de exposição a cepas virais resistentes, como no caso da fonte tratar-se de um paciente multi-experimentado. Nesse caso a avaliação criteriosa deve ser feita por médico especialista.

A falta do especialista no momento do atendimento não deve ser razão para retardar o início da quimioprofilaxia com o esquema indicado pelo fluxograma.

Tendo em vista a alta taxa de abandono observada em vários estudos, é fundamental o monitoramento da toxicidade e da adesão à profilaxia, independentemente do esquema escolhido. Se possível, agendar consultas semanais enquanto durar a profilaxia.

Para mais informações, consultar o documento *“Recomendações para Atendimento e Acompanhamento de Exposição Ocupacional a Material Biológico: HIV e Hepatites B e C, 2004*, do Ministério da Saúde, em www.aids.gov.br.

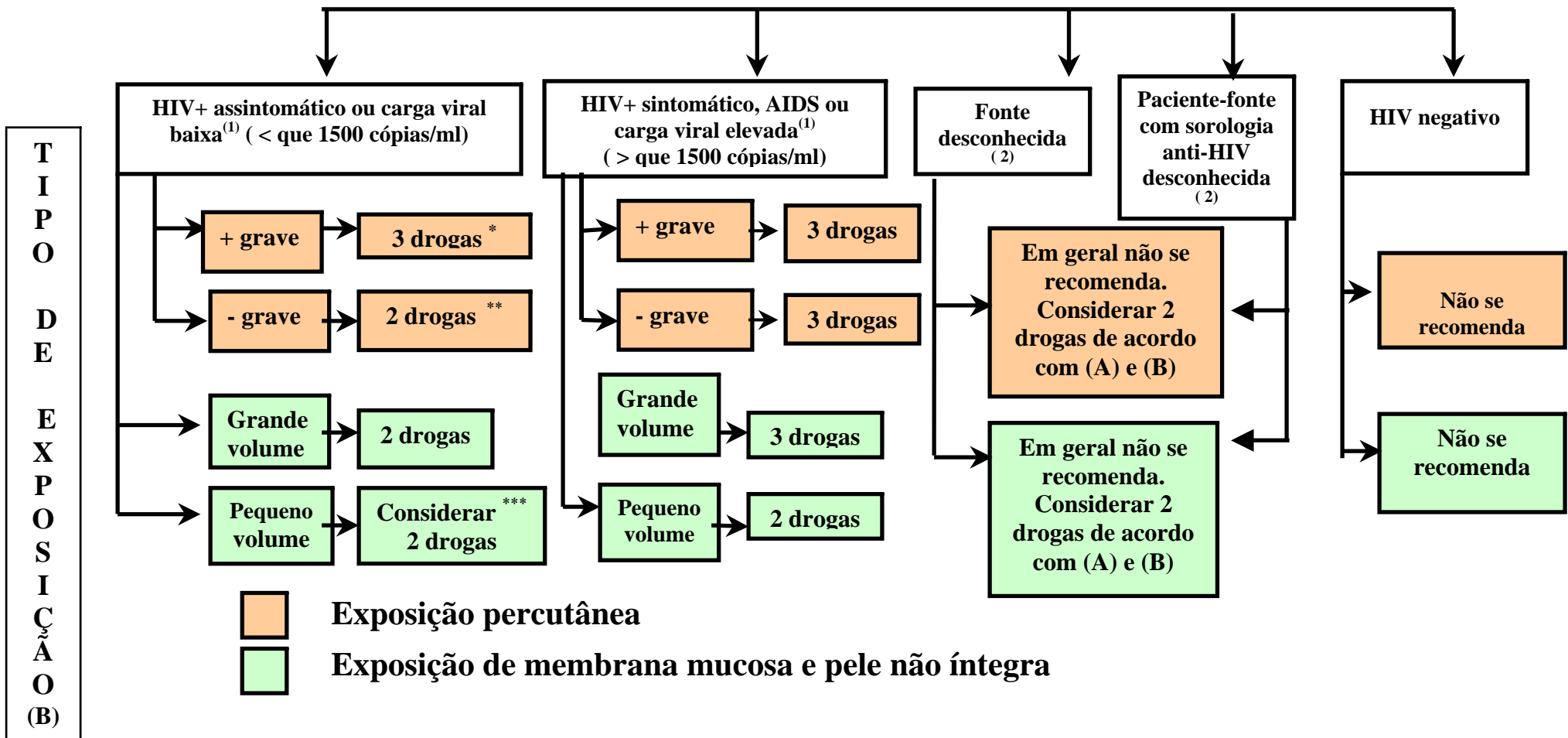
<p>A realização do teste anti-HIV no paciente-fonte deve ser feita sempre que possível, mesmo após o início da quimioprofilaxia, com o objetivo de suspender a medicação anti-retroviral caso a sorologia seja negativa.</p>

Sugestões terapêuticas

ESQUEMA	2 DROGAS	3 DROGAS
1ª escolha:	- AZT + 3TC	- AZT + 3TC + EFZ ¹ - AZT + 3TC + IDV/r - AZT + 3TC + LPV/r - AZT + 3TC + NFV ²
2ª escolha: (contra-indicação ao AZT ³)	- d4T + 3TC	- d4T+3TC + EFZ ¹ - d4T+3TC + IDV/r - d4T+3TC + LPV/r - d4T+3TC + NFV ²
Alternativa: (contra-indicação ao AZT e d4T ⁴)	- TDF ⁵ + 3TC	- TDF+3TC + EFZ ¹ - TDF+3TC + IDV/r - TDF+3TC + LPV/r Considerar outros esquemas anti-retrovirais, em função da possibilidade de exposição a vírus resistente quando o paciente-fonte for multi-experimentados em TARV.
<p>1- O EFZ <u>não deve ser utilizado em mulheres grávidas</u> ou com possibilidade de gravidez durante o período de quimioprofilaxia, pela possibilidade de efeito teratogênico.</p> <p>2- A dose do NFV é de 9 ou 10 comprimidos/dia, entretanto pode ser o medicamento de escolha para gestantes.</p> <p>3- Contra-indicação ao AZT entendido como: hemoglobina <8,0g % e/ou contagem de neutrófilos < 500/mm³.</p> <p>4- Contra-indicação ao d4T entendido como: pancreatite e/ou neuropatia periférica.</p> <p>5- O TDF pode ser indicado em casos de intolerância ou resistência presumida ao AZT e ao d4T para maiores de 18 anos e que não tenham lesão renal prévia, embora haja menor experiência clínica de seu uso em situações de profilaxia pós-exposição ocupacional ao HIV (em relação ao uso de AZT). Para seu uso, deve-se considerar também a dificuldade logística e incremento potencial no custo.</p>		

Fluxograma 1: PROFILAXIA ANTI-RETROVIRAL APÓS EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A MATERIAL BIOLÓGICO COM RISCO# PARA TRANSMISSÃO DO HIV

SITUAÇÃO DO PACIENTE-FONTE (A)



+ **GRAVE** → agulhas com lúmen/grosso calibre, lesão profunda, sangue visível no dispositivo usado ou agulha usada recentemente em artéria ou veia do paciente

- **GRAVE** → lesão superficial, agulha sem lúmen

PEQUENO VOLUME → poucas gotas de material biológico de risco, curta duração

GRANDE VOLUME → contato prolongado ou grande quantidade de material biológico de risco

(1) Estudos em exposição sexual e transmissão vertical sugerem que indivíduos com carga viral < 1500 cópias/ml apresentam um risco muito reduzido de transmissão do HIV.

(2) Quando a condição sorológica do paciente-fonte não é conhecida ou o paciente fonte é desconhecido, o uso de PEP deve ser decidido em função da possibilidade da transmissão do HIV que depende da gravidade do acidente e da probabilidade de infecção pelo HIV deste paciente (locais com alta prevalência de indivíduos HIV+ ou história epidemiológica para HIV e outras DST). Quando indicada, a PEP deve ser iniciada e reavaliada a sua manutenção de acordo com o resultado da sorologia do paciente-fonte (nos casos que envolverem pacientes-fonte conhecidos).

* **3 drogas** = esquema de 2 drogas + inclusão 1 IP (geralmente IND/r ou LPV/r ou NFV).

** **2 drogas** = 2 ITRN (geralmente AZT+3TC). Considerar, naqueles indivíduos assintomáticos e sem nenhuma informação complementar laboratorial, a possibilidade de utilizar três drogas

*****Considerar** – indica que a PEP é opcional e deve ser baseada na análise individualizada da exposição e decisão entre o acidentado e o médico assistente.

*Material biológico **com** risco de transmissão do HIV:* sangue, sêmen, secreção vaginal, líquido, tecidos, exsudatos inflamatórios, cultura de células, líquidos: pleural; pericárdico; peritoneal; articular; amniótico.

*Materiais **sem** risco de transmissão do HIV:* urina, fezes, escarro, vômitos, lágrima – a presença de sangue nestes materiais, tornam o material como sendo de risco.

Exposições Não Ocupacionais Ao HIV

1) Violência sexual

Em situações de exposição sexual que envolva violência, como estupro e outras formas de agressão sexual, a quimioprofilaxia com anti-retrovirais deve ser indicada quando há exposição oral com ejaculação, vaginal e anal.

Recomenda-se que a quimioprofilaxia com anti-retrovirais seja iniciada preferencialmente dentro das primeiras horas após o episódio de violência em um prazo máximo de 72 horas. A pessoa exposta deve ser orientada sobre os possíveis efeitos colaterais e sobre a necessidade de adesão estrita ao esquema. Deve-se esclarecer que a proteção conferida pela profilaxia não é absoluta nem mesmo com início precoce e adesão completa ao esquema.

Embora não exista nenhum esquema anti-retroviral devidamente avaliado nestas situações, recomenda-se que seja potente do ponto de vista virológico, com baixo potencial de toxicidade e com boa capacidade de adesão.

São recomendados esquemas com três drogas:

ESQUEMA	3 DROGAS
1ª escolha:	- AZT + 3TC + IDV/r - AZT + 3TC + LPV/r - AZT + 3TC + NFV ¹
2ª escolha (contra-indicação ao AZT ²)	- d4T + 3TC + IDV/r - d4T + 3TC + LPV/r - d4T + 3TC + NFV ¹
Alternativas: (contra-indicação ao AZT e d4T ³)	- TDF ⁴ + 3TC + IDV/r - TDF + 3TC + LPV/r

* *Efavirenz*: Pode ser utilizado em substituição ao IP em homens em situação de violência sexual, mas não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou com possibilidade de gravidez durante o período de quimioprofilaxia, pela possibilidade de efeito teratogênico.

1. A dose do NFV é de 9 ou 10 comprimidos/dia, entretanto pode ser o medicamento de escolha para gestantes.

2. Contra-indicação ao AZT entendido como: hemoglobina < 8,0g % e/ou contagem de neutrófilos < 500/mm³.

3. Contra-indicação ao d4T entendido como: pancreatite e/ou neuropatia periférica.

4. O TDF pode ser indicado em casos de intolerância ou resistência presumida ao AZT e ao d4T para maiores de 18 anos e que não tenham lesão renal prévia, embora haja menor experiência clínica de seu uso em situações de profilaxia pós-exposição ocupacional ao HIV (em relação ao uso de AZT). Para seu uso deve-se considerar também a dificuldade logística e incremento potencial no custo.

Em diversos estudos tem sido observada alta frequência de abandono, devido principalmente à ocorrência de efeitos colaterais. O acolhimento no primeiro momento e o aconselhamento são os principais responsáveis pela adesão e retorno para o acompanhamento adequado. Adicionalmente, pode-se empregar o tratamento supervisionado, com acompanhamento clínico-psicológico e a dispensação dos medicamentos em caráter semanal. Serviços especializados no atendimento às

vítimas de violência sexual estão particularmente capacitados para isto, envolvendo ainda outras profilaxias igualmente importantes.

Todas as possíveis interações medicamentosas devem ser previamente avaliadas, tanto em relação a medicamentos de uso regular pelo exposto como em relação às outras profilaxias (contracepção de emergência pelo regime de Yuzpe e profilaxia de doenças sexualmente transmissíveis não-virais e hepatite B). A anticoncepção de emergência com levonorgestrel, método de escolha definido pela Norma Técnica, não sofre interação com os ARV.

Para maiores informações sobre rotinas de investigação laboratorial e acompanhamento clínico, bem como aspectos psicossociais, éticos e legais, recomendamos a leitura do documento “*Norma Técnica de Prevenção e Tratamento dos Agravos Resultantes da Violência Sexual contra Mulheres e Adolescentes*”, do Ministério da Saúde, disponível em www.aids.gov.br.

2) Exposição sexual acidental

Para fonte sabidamente HIV positivo (casais soro-discordantes), recomenda-se a quimioprofilaxia com esquema de 3 drogas.

Nas situações de exposição sexual em que a sorologia do parceiro é desconhecida, a quimioprofilaxia deve ser muito bem avaliada, medindo-se riscos e benefícios de sua indicação, conforme o tipo de exposição e risco potencial da contaminação. Devem ser considerados os fatores clínico-epidemiológicos envolvidos.

Muitas pessoas que procuram os serviços após possível exposição ao HIV, o fazem por não realizar ou não manter práticas efetivas de redução de risco. Desta maneira, é importante que o profissional reforce a manutenção das práticas seguras durante a quimioprofilaxia e também a posteriori, evitando assim futuras exposições.

3) Outras situações de exposição

Considerando-se a exposição a material biológico, com risco de transmissão do HIV, em populações com maior vulnerabilidade, como por exemplo: populações institucionalizadas e carcerárias, a quimioprofilaxia deve ser individualizada conforme avaliação do profissional.

A história de uso de drogas injetáveis não deve impedir a prescrição de quimioprofilaxia, pois é uma oportunidade de reduzir o risco de uma infecção pelo HIV. Deve-se observar as recomendações anteriormente descritas para decisões de quimioprofilaxia nessas situações específicas, reforçar o uso de insumos de prevenção como seringas descartáveis e preservativos.

QUADROS

Quadro I. Manifestações clínicas de imunodeficiência em pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV

- Perda de peso > 10% do peso corporal.
- Diarréia crônica sem etiologia definida, com duração de mais de um mês.
- Febre (intermitente ou constante), sem etiologia definida, por mais de um mês.
- Linfadenopatia (≥ 1 cm, 2 ou mais sítios extra-inguinais, por ≥ 1 mês)
- Dermatite persistente
- Anemia (hematócrito < 30% em homens, <25% em mulheres)
- Linfopenia (<1000/mm³), plaquetopenia (<100.000/mm³)
- Candidíase oral, esofágica, vaginal recorrente, de traquéia, de brônquios ou de pulmões.
- Leucoplasia pilosa oral.
- Herpes zoster (antes dos 60 anos)
- Infecções recorrentes do trato respiratório (pneumonia, sinusite)
- Criptococose extrapulmonar.
- Criptosporidíase com diarréia persistente, por mais de um mês.
- Doença por citomegalovírus de um órgão que não seja o fígado, o baço ou os linfonodos.
- Histoplasmose extrapulmonar ou disseminada.
- Infecção pelo vírus herpes simples, com acometimento mucocutâneo, por mais de um mês, ou visceral de qualquer duração.
- Isosporíase com diarréia persistente, por mais de um mês.
- Leishmaniose visceral em adulto.
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva.
- Linfoma primário do cérebro.
- Micobacteriose atípica disseminada.
- Outros linfomas não-Hodgkin de células B.
- Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*).
- Reativação da doença de Chagas (miocardite e ou meningoencefalite)
- Sarcoma de Kaposi.
- Sepses recorrentes por salmonela (não-tifóide).
- Toxoplasmose cerebral.
- Tuberculose extrapulmonar ou disseminada.
- Carcinoma invasivo de cérvix
- Carcinoma ano-retal invasivo.
- Paracoccidiodomicose disseminada

Quadro II: Recomendações para início de terapia anti-retroviral	
Assintomáticos sem contagem de linfócitos T-CD4+ disponível ou CD4+ > 350	Não tratar ⁽¹⁾
Assintomáticos com CD4 entre 200 e 350 células/mm³	Considerar tratamento ^(2,3)
Assintomáticos com CD4 <200 células/mm³	Tratar + quimioprofilaxia para IO ⁽⁴⁾
Sintomáticos ⁽⁵⁾	Tratar + quimioprofilaxia para IO ⁽⁴⁾

1. Na impossibilidade de acesso à contagem de linfócitos T-CD4+, a terapia anti-retroviral e as profilaxias primárias devem ser consideradas para pacientes com menos de 1.000 linfócitos totais/mm³, especialmente se hemoglobina < 13g/dl, pela grande probabilidade da contagem de linfócitos T-CD4+ ser < 200/mm³.
2. Tendo em vista que o risco de desenvolvimento de infecções oportunistas em curto prazo é baixo, a maioria dos especialistas prefere não iniciar o tratamento e monitorar o paciente com contagens de linfócitos T-CD4+ e quantificação da carga viral plasmática. Na impossibilidade da realização freqüente (no mínimo três vezes ao ano) de contagens de linfócitos T-CD4+, o tratamento deverá ser iniciado. No caso de se optar pelo início do tratamento, é de grande importância considerar a motivação do paciente e a probabilidade de adesão antes de iniciar o tratamento.
3. Quanto mais próxima de 200 células/mm³ for a contagem de linfócitos T-CD4+ e/ou maior a carga viral (particularmente > 100.000 cópias/ml), mais forte será a indicação para início da terapia anti-retroviral.
4. IO = infecções oportunistas: pneumonia por *P. jiroveci* (*carinii*) quando CD4<200 células/mm³ e toxoplasmose quando CD4<100 células/mm³.
5. Ver manifestações de imunodeficiência no Quadro I

Quadro III.a. Esquemas preferenciais para terapia inicial

Preferencial	2 ITRN + ITRNN
Alternativo	2 ITRN + IP/r ou IP

Quadro III.b. Drogas e combinações preferenciais e alternativas

Grupo farmacológico	1.^a escolha	2.^a escolha
2 ITRN	AZT+3TC	ABC + 3TC ou ddI +3TC ou TDF + 3TC^{1,2}
ITRNN	EFZ³	NVP⁴
IP	LPV/r ou ATV/r	ATV ou NFV⁵ ou SQV/r
Abreviaturas		
ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo AZT = zidovudina; ddI = didanosina; d4T = estavudina; 3TC = lamivudina; TDF = tenofovir		
ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo EFZ = efavirenz; NVP = nevirapina		
IP = inibidor da protease; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; IDV = indinavir; NFV = nelfinavir; LPV = lopinavir; ATV = atazanavir		

1. Caso a alternativa TDF + 3TC seja utilizada com IP, somente opções de IP potencializados com ritonavir devem ser considerados.
2. O esquema AZT + ddI é uma opção para pacientes com intolerância ao 3TC ou que tenham feito uso prévio de 3TC para tratamento de hepatite B.
3. O EFZ deve ser prescrito preferencialmente à NVP, exceto em gestantes.
4. A NVP deve ser usada com cautela em mulheres com CD4 \geq 250 células/mm³ devido ao risco elevado de hepatotoxicidade.
5. O NFV não deve ser indicado em caso de carga viral > 100.000 cópias/ml, com exceção de gestantes em que é o IP preferencial.

Quadro IV: Esquemas de tratamento anti-retroviral para pacientes em falha terapêutica (a melhor forma de orientar um novo tratamento, especialmente na primeira falha, é com o resultado da genotipagem) - Primeiro resgate -	
Tratamento anterior	Tratamento recomendado ⁽¹⁾ sem genotipagem disponível (escolher ITRN ainda com possibilidade de eficácia)
2 ITRN ou AZT+3TC+ ABC	2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 1 IP (ATV/r ou LPV/r)
2 ITRN+1 ITRNN	2 ITRN + 1 IP (ATV/r ou LPV/r ou APV/r ou SQV/r) ou 2 ITRN + 2 IP ⁽³⁾ (LPV/r + SQV)
2 ITRN associados a indinavir ou indinavir/r ou nelfinavir ou ritonavir	2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 1 IP (LPV/r ou APV/r ou SQV/r) ou 2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 2 IP ⁽³⁾ (LPV/r +SQV)
saquinavir ou saquinavir/r ou atazanavir ou atazanavir/r	2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 1 IP (LPV/r ou APV/r) ou 2 ITRN+ 1 ITRNN ⁽²⁾ + 2 IP ⁽³⁾ (LPV/r +SQV)
amprenavir	2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + IP (LPV/r) ou 2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 2 IP ⁽³⁾ (LPV/r +SQV)
Lopinavir/ritonavir	2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + IP (APV/r ou SQV/r) ou 2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 2 IP ⁽³⁾ (LPV/r +SQV)
ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo AZT = zidovudina; ddi = didanosina; d4T = estavudina; 3TC = lamivudina; ABC = abacavir; TDF = tenofovir	
ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo EFZ = efavirenz; NVP = nevirapina	
IP = inibidor da protease ; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; IDV = indinavir; ATV= atazanavir; NFV = nelfinavir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; APV = amprenavir; LPV = lopinavir	

(1) Para doses, ver quadro VI.

(2) EFZ é o ITRNN preferencial, exceto em gestantes. Lembrar que ITRNN só pode ser incluído em esquemas de resgate na ausência de falha prévia com droga deste grupo.

(3) Em alguns casos em que há risco alto de resistência a todos ITRN, o uso de somente um IP no esquema de resgate, embora facilite a adesão, pode resultar em baixa potência, menor barreira ao desenvolvimento de resistência e menor durabilidade do esquema. Nesses casos, a associação de dois IP potencializados com ritonavir pode ser indicada.

Quadro V. Vantagens e Desvantagens das Associações de ITRN e ITRNt Recomendadas para Terapia Inicial

Associação de ITRNs	Vantagens	Desvantagens
AZT + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Mais estudada e utilizada • Disponíveis separadamente ou em co-formulação • Desenvolvimento de mutações “TAM” gradual e seqüencial • Boa eficácia por tempo prolongado • Baixo custo 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 tomadas diárias • Embora não haja restrições alimentares, a tolerância é maior quando ingeridos com alimentos • Efeitos colaterais do AZT: náuseas, cansaço, anemia • Toxicidade mitocondrial, incluindo lipoatrofia e hiperlactatemia/ acidose láctica.
ABC + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade de uso em co-formulação* • Possibilidade de uso em dose única diária • Resposta virológica = AZT + 3TC, com melhor resposta imunológica • Sem restrições alimentares • Baixa toxicidade em longo prazo; ausência de toxicidade mitocondrial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reação de hipersensibilidade do ABC • Seleção de mutação K65R reduz sensibilidade também a TDF e ddI, embora mantenha ou aumente sensibilidade ao AZT
ddI + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> • possibilidade de baixo número de comprimidos e dose única diária. 	<ul style="list-style-type: none"> • menos estudada, falta de dados de estudos comparativos • ddI exige jejum, o que dificulta associação com algumas drogas • Toxicidade do ddI: pancreatite, neuropatia periférica, hiperlactatemia/ acidose láctica.
TDF + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade de dose única diária; • Boa eficácia • Ausência de toxicidade mitocondrial; • Perfil favorável de resistência. 	<ul style="list-style-type: none"> • Possível nefrotoxicidade do TDF; • Interações medicamentosas do TDF: ddI, atazanavir, lopinavir • Redução da densidade óssea (?) • Seleção de mutação K65R reduz sensibilidade também a ABC e ddI, embora mantenha ou aumente sensibilidade ao AZT

*co-formulação ainda não disponível no PN

Quadro VI-a. Anti-retrovirais: apresentação, posologia e interação com alimentos

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO E NUCLEOTÍDEO

Nome Genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida plasmática	Posologia na insuficiência renal ou hepática <i>(Experiência limitada. Mesmo quando não há indicação de ajuste de dose, recomenda-se uso cauteloso)</i>	Interação com alimento
ABACAVIR	ABC	Comprimido 300mg	300mg 2x/dia	1,5h	Não necessita de ajuste na posologia	Administrar com ou sem alimentos.
DIDANOSINA	ddI	Comprimidos tamponados 25 e 100mg	≥60kg: 200mg 2x/dia ou 400mg 1x/dia < 60kg: 125 mg 2x/dia ou 250-300mg 1x/dia	1,6h	Cl Creatinina (ml/min): 30-59: ≥ 60 Kg: 200mg/dia < 60Kg: 150mg/dia 10 -29: > 60 Kg: 150mg/dia < 60Kg: 100mg/dia <10 ou diálise: ≥ 60Kg: 100mg/dia < 60Kg: 75mg/dia (administrar após a diálise)	Administrar ≥ 30 minutos antes ou ≥ 2 horas após alimentação. Deve ser dissolvido em água ou mastigado.

		Cápsulas revestidos para liberação entérica (EC = “enteric coated”) de 250 e 400 mg	≥ 60kg: 400mg 1x/dia* ou < 60kg: 250mg 1x/dia*	1,6h	Cl Creatinina (ml/min): 30-59: ≥ 60 Kg: 200mg/dia e < 60Kg: 125mg/dia 10 -29: ≥ 60 Kg: 125mg/dia e < 60Kg: 125mg/dia <10 ou diálise: ≥ 60Kg: 125mg/dia e < 60Kg: não usar EC.	Administrar ≥ 30 minutos antes ou ≥ 2 horas após alimentação. Não precisa ser dissolvido nem mastigado.
ESTAVUDINA	d4T	Cápsula 30 e 40mg	≥ 60kg: 40mg 2x/dia < 60kg: 30mg 2x/dia	1,0 h	Cl Creatinina (ml/min): 26-49: ≥ 60 Kg: 20mg 2x/dia e < 60Kg: 15 mg 2x/dia ≤ 25: 20mg/dia e 15mg 2x/dia para < 60kg. Hemodiálise: ≥ 60 Kg: 20mg/dia e < 60Kg: 15 mg/dia Diálise peritoneal: dose desconhecida.	Administrar com ou sem alimentos.

LAMIVUDINA	3TC	Comprimido 150mg	150mg 2x/dia ou 300 mg 1x/dia <50kg: 2mg/kg 2x/dia	3-6 h	Cl Creatinina (ml/min): ≥ 50: dose usual. 30-49: 150mg/dia 15-29: 150mg na primeira e depois 100mg/dia 5 a 14: 150mg na primeira dose e depois 50mg/dia < 5 ou hemodiálise ou peritonia: 50mg na primeira dose e depois 25mg/dia após a diálise	Administrar com ou sem alimentos.
		Em associação: comprimido de AZT 300mg +3TC 150mg	1 cp 2x/dia			
TENOFOVIR	TDF	Comprimido 300mg	300mg/dia	17 h	≥ 50: dose usual. 30-49 ml/min: 300mg cada 48 horas. 10-29: 300mg cada 72 horas. < 10: não há recomendação disponível. Hemodiálise: 300mg cada 7 dias. Diálise peritonia: dose desconhecida (evitar uso).	Administrar de preferência com alimentos

ZIDOVUDINA	AZT ou ZDV	Cápsula 100mg	300mg 2x/dia	1,1h	Cl Creatinina (ml/min): 30-59: 300mg 2x/d < 10-29: 300mg 1x/d Insuficiência Hepática: 200mg 2x/dia	Administrar com ou sem alimentos.
		Em associação: comprimido de AZT 300 mg +3TC 150 mg	1 cp 2x/dia		Não recomendada a associação em dose fixa em caso de insuficiência renal.	
<p>*A didanosina EC, quando excepcionalmente utilizada junto com o tenofovir, pode ser administrada junto com alimentos, e deve ter sua dose reduzida de 400 para 250 mg/dia. Quando a dose preconizada já é a de 250mg/dia (peso corporal <60 kg), não há recomendações disponíveis que permitam orientar o reajuste das doses.</p>						

Quadro VI-b. Anti-retrovirais: apresentação, posologia e interação com alimentos

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO

Nome Genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida Plasmática	Posologia na insuficiência renal ou hepática <i>(Experiência limitada. Mesmo quando não há indicação de ajuste de dose, recomenda-se uso cauteloso)</i>	Interação com alimento
EFAVIRENZ	EFZ	Comprimidos de 600mg	600mg 1x/dia	40 – 55h	Não necessita de ajuste (dialisável)	Administrar com ou sem alimentos, evitando somente refeições muito gordurosas.
NEVIRAPINA	NVP	Comprimido 200mg	200mg 2x/dia. Iniciar com 200mg/dia durante 14 dias, e, na ausência de exantema, ↑ para dose total. Se interrupção > 7 dias, reiniciar com 200mg/dia.	25 – 30h	Não necessita de ajuste (não dialisável)	Administrar com ou sem alimentos.

Quadro VI-c. Anti-retrovirais: apresentação, posologia e interação com alimentos

INIBIDORES DA PROTEASE e FUSÃO

Nome Genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida Plasmática	Posologia na insuficiência renal ou hepática <i>(Experiência limitada. Mesmo quando não há indicação de ajuste de dose, recomenda-se uso cauteloso)</i>	Interação com alimento
AMPRENAVIR	APV	Cápsula de 150 mg	APV 600mg 2x/dia + RTV 100mg 2x/dia	7 – 10,5h	Insuficiência renal: Não necessita de ajuste (não dialisável) Insuficiência hepática: 300-450mg 2x/d (não associar ao RTV)	Administrar com ou sem alimentos, evitando somente refeições muito gordurosas.
ATAZANAVIR	ATV	Cápsulas de 150 e 200mg	400mg 1x/dia (dose somente para virgens de terapia) ou associado ao RTV: ATV 300mg + RTV 100mg 1x/dia	6,5 – 8,0 h	Não há dados suficientes, mas a droga é primariamente eliminada pelo fígado, apenas 7% é eliminada inalterada pelos rins. Deve ser evitada em insuficiência hepática.	Administrar com alimentos.

INDINAVIR	IDV	Cápsula 400mg	IDV 800mg + RTV 100-200mg 2x/dia ou IDV 800mg 3x/dia	1,5 – 2h	Insuficiência renal: Não necessita de ajuste Insuficiência hepática: 600mg 3x/dia (não associar ao RTV)	Administrar ≥ 1 hora antes ou ≥ 2 horas após alimentação quando usado sem ritonavir. Associado ao RTV: administrar com ou sem alimento.
LOPINAVIR/r	LPV/r	Cápsula 133,3/33,3mg	400/100mg (3 cápsulas) 2x/dia Associado com EFZ ou NVP: ajustar a dose para 533/133mg (4 cápsulas) 2x/dia Associado com SQV: 400/100mg (3cápsulas) + 1.000mg SQV 2x/dia	5 – 6h	Não necessita de ajuste (não dialisável)	Administrar com alimentos.
NELFINAVIR	NFV	Comprimido 250mg	1.250mg 2x/dia ou 750mg 3x/dia (dose menos indicada devido à pior adesão).	3,5 – 5h	Não necessita de ajuste (não dialisável)	Administrar com alimentos.

RITONAVIR	RTV	Cápsula 100mg	<p>Associado com outro IP: vide IP em questão</p> <p>RTV isolado (uso raro): 600mg 2x/dia: iniciar com dose de 300mg 2x/dia e ↑ 100mg 2x/dia, a cada 3 ou 4 dias, até atingir 600mg, no máximo, em 14 dias.</p>	3 – 5h	<p>Insuficiência renal: não necessita de ajuste (não dialisável).</p> <p>Insuficiência hepática: evitar uso.</p>	Administrar, preferencialmente, com alimento para melhorar a tolerância.
SAQUINAVIR	SQV	Cápsula 200mg cápsula “dura” ou “gelatinosa”	<p><i>Associado com RTV:</i> SQV 1.000mg 2x/dia + RTV 100mg 2x/dia <i>ou</i> SQV 400mg 2x/dia + RTV 400mg 2x/dia</p> <p><i>Associado com LPV:</i> SQV 1.000mg 2x/dia + LPV/r 400/100mg (3 cápsulas) 2x/dia</p>	1 – 2h	Não necessita de ajuste (não dialisável)	Quando associado ao RTV, não é necessário administrar com alimentos gordurosos.

Enfuvirtida (T20)	ENF	Frascos descartáveis com 108mg para reconstituição em 1,1 ml de água	90 mg (1ml) SC 2x/dia na parte superior do braço, superfície anterior da coxa ou no abdome (exceto região periumbilical)	3,8 h	Cl. creatinina > 35ml/min: não necessita de reajuste Cl. creatinina < 35ml/min: não utilizar* Insuficiência hepática: provavelmente mesmas doses habituais, porém não há dados*	Administração independente da alimentação.
-------------------	-----	--	--	-------	---	--

*dados insuficientes para recomendar doses nessas circunstâncias.

Uso de ARV na Gestação: estudos experimentais demonstraram efeitos teratogênicos e/ou embriotóxicos graves associados ao efavirenz e hidroxiuréia. A apresentação oral do amprenavir, que contém propilenoglicol, pode induzir acidose láctica grave com risco fetal, deficiência na ossificação e alterações tímicas. Esses anti-retrovirais são, portanto, contra-indicados na gestação e devem ser utilizados com precaução nas mulheres em idade fértil, garantindo-lhes o acesso a métodos contraceptivos seguros.

Também são contra-indicados na gestante o indinavir (risco elevado de hiperbilirrubinemia e nefrolitíase) e a associação d4T/ddI (risco de acidose láctica, esteatose hepática e pancreatite) .

A enfuvirtida, pela ausência de estudos em seres humanos nessa situação, somente deve ser usada na gravidez se imprescindível.

A nevirapina só deverá ser empregada em terapia tripla, pois o uso em monoterapia leva freqüentemente ao desenvolvimento de resistência viral.

Quadro VII-a. Efeitos adversos mais freqüentes e interações medicamentosas mais importantes dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo e nucleotídeo

ABACA VIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Reação de hipersensibilidade com sintomas sistêmicos respiratórios e/ou gastrintestinais, em geral com febre e sem acometimento de mucosas. Apresentação inicial pode ser confundida com “vírose”. Em caso de reações, nunca fazer reexposição pelo risco de morte.</p>	<p>Tenofovir: mesmo sem alterações de níveis séricos, há estudos mostrando desenvolvimento de resistência precoce quando associados (evitar co-administração e nunca usar sem IP/r no mesmo esquema).</p>	<p>Etanol: aumenta em 41% níveis séricos (AUC) em 26% a meia-vida de abacavir (ABC): significado clínico desconhecido e não é necessário ajuste de dose.</p> <p>Metadona: ↑ <i>clearance</i> de metadona em 22% e ↓ AUC podendo causar abstinência (monitorizar).</p> <p>Ribavirina: pode ocorrer acidemia ou acidose láctica.</p>

DIDANOSINA		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Intolerância gastrointestinal (náusea e diarreia), neuropatia periférica, pancreatite, acidemia láctica, lipoatrofia. Mais raramente pode ocorrer acidose láctica, com esteatose hepática que pode ser grave, especialmente quando associado à estavudina.</p>	<p>Estavudina: maior toxicidade (neurotoxicidade, pancreatite, acidose láctica, lipoatrofia): somente indicar se os benefícios superarem os riscos. Não usar em gestantes.</p> <p>Tenofovir: ↑ AUC ddI (maior toxicidade do ddI; reduzir ddI para dose única diária de 250mg). Há estudos mostrando desenvolvimento de resistência precoce quando associados (evitar co-administração e nunca usar sem IP/r no mesmo esquema).</p> <p>Efavirenz/Nevirapina: elevado risco de falha precoce com o uso da associação tenofovir/ddI/efavirenz ou nevirapina em pacientes virgens de terapia.</p> <p>Inibidores da protease: Administrar com intervalo mínimo de 2 horas.</p>	<p>Álcool: ↑ toxicidade (pancreatite, neuropatia periférica).</p> <p>Alimentos: tanto o ddI tamponado como o “ddI-ec” devem ser administrados 1 hora antes ou 2 horas após qualquer alimento.</p> <p>Alopurinol: aumento considerável dos níveis séricos e da concentração máxima de ddI com elevado risco de toxicidade: não co-administrar ou reduzir dose do ddI em 50%.</p> <p>Cetoconazol, itraconazol: redução níveis séricos dos antifúngicos se administrados com ddI tamponado (intervalo mínimo de 2 horas).</p> <p>Ciprofloxacina: administrar 6 horas após ou 2 horas antes do ddI tamponado.</p> <p>Dapsona: perda de eficácia da dapsona se administrados com ddI tamponado (intervalo mínimo de 2 horas).</p> <p>Fluconazol: redução de níveis séricos de fluconazol por possível alteração da absorção (monitorizar resposta clínica).</p> <p>Ganciclovir (↑ níveis de ddI): maior toxicidade (pancreatite, neuropatia periférica).</p> <p>Hidroxiuréia: maior risco de pancreatite (casos fatais) e de hepatotoxicidade.</p> <p>Metadona (↓ ddI): Considerar aumento de dose de ddI.</p> <p>Pentamidina: maior risco de pancreatite (monitorizar).</p> <p>Ribavirina: não co-administrar (risco elevado de toxicidade mitocondrial).</p> <p>Tetraciclina: não co-administrar.</p> <p>Medicamentos que podem causar neuropatia periférica, tais como etambutol, etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetimida, isoniazida, vincristina e cisplatina devem ser evitados ou administrados com precaução.</p>

ESTAVUDINA		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Neuropatia periférica, pancreatite, acidemia láctica, lipoatrofia. Raro: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal).	<p>Didanosina: maior toxicidade (neurotoxicidade, pancreatite, acidose láctica, lipoatrofia). Evitar co-administrar (somente se não há outra opção). Proibida esta associação em gestantes.</p> <p>Zidovudina: potencial redução da atividade anti-retroviral por antagonismo. Contra-indicado uso concomitante.</p> <p>Atazanavir: pode haver redução de níveis séricos de atazanavir (não está estabelecido se necessita ajuste de doses).</p>	<p>Doxorrubicina: reduz eficácia da estavudina (evitar co-administração pelo risco potencial de falha).</p> <p>Ganciclovir: maior toxicidade (pancreatite, neuropatia periférica).</p> <p>Metadona (↓ d4T em 23%). Não há necessidade de ajuste de dose.</p> <p>Ribavirina: risco de acidose láctica e redução de eficácia da estavudina (não co-administrar).</p> <p>Medicamentos que podem causar neuropatia periférica, tais como isoniazida, etambutol, etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetimida, vincristina e cisplatina devem ser evitados ou administrados com precaução.</p>
LAMIVUDINA		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Raramente associado a efeitos adversos.		Cotrimoxazol: ↑ nível sérico de 3TC em 44% (não há necessidade de ajuste de doses).
TENOFOVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Em geral, bem tolerado e pouco associado a efeitos adversos. Raros relatos de insuficiência renal.	<p>ddI: ↑ AUC ddI (maior toxicidade do ddI; reduzir ddI para dose única diária de 250mg para pacientes com mais de 60Kg). Há estudos mostrando desenvolvimento de resistência precoce quando associados (evitar co-administração e nunca usar sem IP/r no mesmo esquema).</p> <p>Abacavir: mesmo sem alterações de níveis séricos, há estudos mostrando desenvolvimento de resistência precoce quando associados (evitar co-administração e nunca usar sem IP/r no mesmo esquema).</p> <p>Inibidores da protease: TDF pode reduzir AUC de diversos IP. Usar com IP/r (com ritonavir associado).</p>	<p>Aciclovir, ganciclovir, foscarnet, valaciclovir e valganciclovir: aumento da toxicidade (monitorizar).</p> <p>Amicacina: maior toxicidade (não co-administrar).</p> <p>Anfotericina B: maior toxicidade (não co-administrar).</p> <p>Cidofovir: maior toxicidade (não co-administrar).</p> <p>Gentamicina: maior toxicidade (não co-administrar).</p> <p>Pentamidina (IV): maior toxicidade (não co-administrar).</p> <p>Tobramicina: maior toxicidade (não co-administrar).</p>

ZIDOVUDINA		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Mielossupressão, particularmente anemia e neutropenia. Náusea e vômito. Astenia, mal estar geral, cefaléia, insônia. Hiperpigmentação cutânea, ungueal e de mucosas. Raro: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal).</p>	<p>Estavudina: Contra-indicado uso concomitante (antagonismo).</p>	<p>Acetaminofen: maior risco de neutropenia e hepatotoxicidade (evitar co-administração). Ácido valpróico: ↑ níveis séricos de AZT (monitorizar). Anfotericina B: maior risco de mielotoxicidade (monitorizar). Claritromicina: reduz níveis séricos de AZT (considerar intervalo mínimo de 2 horas). Clotrimoxazol: mielotoxicidade (monitorizar). Dapsona: mielotoxicidade (monitorizar). Doxorrubicina: reduz eficácia e aumenta mielotoxicidade (evitar co-administrar). Fenitoína: pode haver redução de níveis séricos de ambas as drogas. Fluconazol: risco de maior toxicidade de ambas as drogas. Ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, pirimetamina, citostáticos, sulfadiazina: ↑ mielotoxicidade (monitorizar). Interferon: ↑ mielotoxicidade (monitorizar ou reduzir dose do AZT em pelo menos 50%). Metadona: aumenta níveis séricos de AZT (maior toxicidade). Probenecida: ↑ níveis séricos de AZT (monitorizar e avaliar redução de dose do AZT). Ribavirina: inibe a fosforilação do AZT (não co-administrar).</p>

Quadro VII-b: Efeitos adversos mais freqüentes e interações medicamentosas mais importantes dos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo

EFAVIRENZ		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Exantema, síndrome de Stevens-Johnson, distúrbios do sono (sono agitado, insônia, sonolência, pesadelos, sonhos vívidos), tonturas, vertigem, irritabilidade, agitação, depressão, euforia, dificuldade de concentração, sensação de estranhamento, alterações de pensamento, dificuldade de concentração, amnésia, alucinações. Elevação das enzimas hepáticas. Dislipidemia. Teratogenicidade.</p>	<p>Tenofovir/didanosina: elevado risco de falha precoce com a associação tenofovir/ddI/efavirenz ou nevirapina em pacientes virgens de terapia.</p> <p>Nevirapina: contra-indicada a associação.</p> <p>Amprenavir: ↓ APV. Quando associado ao RTV, a dose do APV pode ser reduzida para 600mg 2x/dia.</p> <p>Indinavir: ↓ IDV. Aumentar a dose de IDV para 1.000mg 8/8h (ou na dose usual da associação com ritonavir).</p> <p>Lopinavir/r: ↓ LPV. Aumentar a dose de LPV/r para 533/133mg 2x/dia.</p> <p>Saquinavir: ↓ SQV e EFZ. Administrar somente associado com RTV.</p>	<p>Alimentos: aumentam a biodisponibilidade em até 50%, aumentando efeitos adversos.</p> <p>Astemizol, Terfenadina: não co-administrar.</p> <p>Atorvastatina, lovastatina, sinvastatina: redução da concentração sérica dos hipolipemiantes (monitorizar níveis séricos).</p> <p>Bupropiona: redução de cerca de 50% da concentração sérica de bupropiona, mas sem evidência de síndrome de abstinência em dependentes de heroína em tratamento. Os níveis de efavirenz se mantêm em níveis terapêuticos.</p> <p>Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína: potencial risco ↓ níveis séricos de EFZ e dos anticonvulsivantes (considerar alternativas terapêuticas).</p> <p>Cetoconazol e Itraconazol: redução de níveis séricos dos antifúngicos (não co-administrar).</p> <p>Cisaprida: não co-administrar.</p> <p>Claritromicina: redução dos níveis séricos de claritromicina em cerca de 40% (evitar co-administrar).</p> <p>Ecstasy (metilenodioximetanfetamina): aumento dos níveis séricos da MDMA e risco de <i>overdose</i> (há relato de óbito com IP).</p> <p>Ergotamina e outros derivados do ergot: não co-administrar.</p> <p>Etinilestradiol: aumento dos níveis séricos do hormônio</p>

(implicações pouco claras; considerar método alternativo).

Fluconazol: não há dados que contra-indiquem a associação (não necessita de ajuste de doses).

Metadona (↓ metadona): considerar ajuste da dose de metadona pelo risco de síndrome de abstinência.

Midazolam, Triazolam: não co-administrar.

Progesterona: não necessita de ajuste de doses.

Rifabutina (↓ rifabutina). Ajustar a dose de rifabutina para 450 a 600mg/dia ou 600mg 2x/semana.

Rifampicina (↓ níveis de EFZ em 26%). Apesar de alguns estudos sugerirem o aumento da dose de EFZ para 800 mg/dia, não se recomenda o ajuste de dose rotineiramente.

Varfarina: monitorizar níveis séricos do anticoagulante (maior toxicidade).

Voriconazol: não co-administrar (redução de 77% dos níveis séricos de voriconazol e perda de eficácia).

NEVIRAPINA		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Exantema, síndrome de Stevens-Johnson. Elevação das enzimas hepáticas, hepatite (tóxica ou no contexto de reação de hipersensibilidade grave).	<p>Tenofovir/ddI: elevado risco de falha precoce com a associação tenofovir/ddI/efavirenz ou nevirapina em pacientes virgens de terapia.</p> <p>Efavirenz: não associar.</p> <p>Amprenavir: não co-administrar.</p> <p>Indinavir: ↓ IDV. Considerar ajuste da dose de IDV para 1.000mg 8/8h (ou na dose usual da associação com ritonavir).</p> <p>Lopinavir/r: ↓ LPV. Aumentar a dose de LPV/r para 533/133mg 2x/dia.</p> <p>Nelfinavir: ↑ NFV. Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p>Ritonavir: ↓ RTV. Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p>Saquinavir: ↓ SQV. Administrar somente associado com RTV.</p>	<p>Cetoconazol: não co-administrar (reduz concentração sérica de cetoconazol em mais de 60%).</p> <p>Claritromicina: redução dos níveis séricos de claritromicina em 30% (evitar co-administrar pelo risco de falha).</p> <p>Ecstasy (metilenedioximetanfetamina): aumento dos níveis séricos da MDMA e risco de <i>overdose</i> (há relato de óbito com IP).</p> <p>Etinilestradiol: redução de níveis séricos do hormônio (usar método contraceptivo alternativo ou adicional).</p> <p>Fluconazol: aumento da concentração máxima de NVP em 100% (risco de hepatotoxicidade). Se o uso for imprescindível, monitorar enzimas hepáticas.</p> <p>Itraconazol: maior toxicidade do itraconazol (não usar dose > 200mg/dia).</p> <p>Metadona (↓ metadona): considerar ajuste da dose de metadona pelo risco de síndrome de abstinência.</p> <p>Progesterona: aumento dos níveis de nevirapina sem aparente significado clínico (não necessita de ajuste de doses).</p> <p>Rifabutina: não precisa de ajuste de dose de rifabutina (evitar associação).</p> <p>Rifampicina: reduz níveis séricos da nevirapina com risco de falha virológica. Aumento da hepatotoxicidade.</p> <p>Varfarina: interação complexa com risco tanto de aumento como de redução do efeito anticoagulante (monitorar com grande cautela o tempo de protrombina).</p> <p>Voriconazol: não co-administrar.</p>

Quadro VII-c: Efeitos adversos mais freqüentes e interações medicamentosas mais importantes dos inibidores da protease

AMPRENAVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Intolerância gastrointestinal (diarréia, náusea, vômito, flatulência). Parestesia oral, exantema, aumento das enzimas hepáticas, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes. Acidose láctica em gestantes e crianças abaixo de dois anos induzida por propilenoglicol (solução oral).	<p>Didanosina tamponada: ↓ absorção de APV. Administrar com intervalo de 2 horas.</p> <p>Efavirenz: ↓ APV. Associar RTV 100 mg 2x/dia ao esquema (dose de APV 600 mg 2x/dia).</p> <p>Lopinavir: risco de redução de níveis séricos de ambas as drogas (doses ainda pouco conhecidas para indicar esta associação).</p> <p>Ritonavir: ↑ APV. Utilizar 100mg RTV com 600 mg APV.</p>	<p>Álcool: aumento do risco de eventos adversos com a formulação oral.</p> <p>Amiodarona: maior risco de toxicidade (monitorar níveis séricos).</p> <p>Antiácidos: pode reduzir níveis séricos do amprenavir (intervalo mínimo de 1 a 2 horas).</p> <p>Antidepressivos tricíclicos: ↑ toxicidade (monitorizar).</p> <p>Astemizol, terfenadina: não co-administrar.</p> <p>Atorvastatina: aumento da concentração sérica em até 150% (maior toxicidade).</p> <p>Bepridil: não co-administrar.</p> <p>Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína: redução de níveis séricos das drogas com risco de perda de eficácia do anti-retroviral e dos anticonvulsivantes (monitorar concentrações séricas ou não associar).</p> <p>Cetoconazol, itraconazol e voriconazol: risco de toxicidade (monitorar e considerar redução de dose do antifúngico).</p> <p>Cisaprida: não co-administrar.</p> <p>Clozapina, lidocaína, quinidina, dissulfiram: monitorar (maior toxicidade).</p> <p>Ecstasy (metilenodioximetanfetamina): aumento dos níveis séricos da MDMA e risco de <i>overdose</i> (há relato de óbito com IP).</p> <p>Ergotamina, ergonovina: ↑ toxicidade (não co-administrar).</p>

Eritromicina: ↑ níveis séricos de ambas as drogas (maior risco de toxicidade).

Erva de São João (*Hypericum perforatum*), cápsulas de alho, *echinacea*, *ginseng*, *ginkgo-biloba*: não co-administrar.

Etinilestradiol (↓ níveis séricos de etinilestradiol): usar método contraceptivo alternativo ou adicional.

Fentanil: redução do *clearance* do fentanil (maior toxicidade): monitorar ou reduzir dose do fentanil.

Metronidazol: não usar com a solução oral de amprenavir.

Midazolam, triazolam: não co-administrar.

Rifabutina (↓ APV e ↑ rifabutina): ajustar dose de rifabutina para 150 mg/dia ou 300 mg 3x/semana.

Rifampicina: não co-administrar.

Sildenafil: ↑ níveis séricos (não exceder a dose de 25 mg em 48 horas).

Sinvastatina, lovastatina: não co-administrar.

Tadalafil: não exceder a dose de 10 mg em 72 horas.

Vardenafil: não exceder a dose de 2,5 mg em 72 horas.

Varfarina: aumento do efeito anticoagulante (monitorar e considerar redução de dose da varfarina).

Vitamina E: maior risco de hemorragia (não co-administrar).

ATAZANAVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Hiperbilirrubinemia (bilirrubina indireta) é o principal efeito adverso, mas não indica suspensão.</p> <p>Risco de distúrbio de condução cardíaca.</p>	<p>Didanosina tamponada: o antiácido reduz eficácia do atazanavir (administrar no mínimo duas horas antes ou pelo menos 1 hora após o ddi).</p> <p>Tenofovir: TDF reduz AUC do ATV. O atazanavir deverá ser sempre associado ao ritonavir (doses de 300 mg e 100 mg/dia respectivamente).</p> <p>Efavirenz: ↓ AUC ATV; administrar somente associando ritonavir ao esquema (doses de 300 mg e 100 mg/dia respectivamente).</p> <p>Indinavir: adição de toxicidade (hiperbilirrubinemia); associação contra-indicada.</p> <p>Saquinavir: ↑ saquinavir, não há recomendação para uso combinado.</p>	<p>Antiácidos (inclui ddi tamponado): risco de interação (administrar ATV no mínimo duas horas antes ou 1 hora após o antiácido).</p> <p>Astemizol, terfenadina, cisaprida, flecainida, propafenona, erva de São João cápsulas de alho, <i>echinacea, ginseng e ginkgo-biloba</i>: não co-administrar.</p> <p>Amiodarona: maior toxicidade da amiodarona (monitorar).</p> <p>Atorvastatina: maior toxicidade (se usar deve ser monitorizado nível sérico do hipolipemiante).</p> <p>Apomorfina: risco potencial de maior toxicidade.</p> <p>Benzodiazepínicos: aumento dos níveis séricos e da toxicidade dos diazepínicos (evitar co-administração ou monitorar efeitos).</p> <p>Bepridil: não usar.</p> <p><i>Cannabis</i> (maconha): reduz níveis séricos de ATV.</p> <p>Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital: risco de redução níveis de ambas as classes de drogas. Considerar alternativas terapêuticas.</p> <p>Cetoconazol, itraconazol, voriconazol: risco de ↑ toxicidade.</p> <p>Cimetidina, ranitidina e similares: risco de interação (se o uso for imprescindível, deve haver intervalo de 12 horas entre as drogas).</p> <p>Claritromicina: aumento da concentração sérica em 94% e prolongamento do intervalo QT (reduzir dose da claritromicina em 50% ou usar medicação alternativa).</p> <p>Diltiazem: aumento da concentração sérica (↑ 125%): reduzir dose do diltiazem em 50% e monitorizar com ECG.</p> <p><i>Ecstasy</i> (metilenodioximetanfetamina): aumento dos níveis séricos da MDMA e risco de <i>overdose</i> (há</p>

		<p>relato de óbito com IP).</p> <p>Ergotamina: não usar.</p> <p>Etinilestradiol e noretindrona: potencial risco de maior toxicidade pelo aumento dos níveis séricos (considerar alternativas).</p> <p>Fentanil: redução do <i>clearance</i> do fentanil (maior toxicidade): monitorizar ou reduzir dose do fentanil.</p> <p>Lovastatina, sinvastatina: aumento nível sérico dos hipolipemiantes e maior toxicidade (não co-administrar).</p> <p>Midazolam, triazolam: não usar.</p> <p>Omeprazol e demais inibidores da bomba de prótons (lansoprazol, pantoprazol e similares): Não co-administrar (perda de eficácia do ATV).</p> <p>Quinidina: maior toxicidade (não usar ou avaliar redução de dose).</p> <p>Rifabutina (↓ ATV e ↑ rifabutina): reduzir dose de rifabutina para 150 mg em dias alternados ou 3x/semana.</p> <p>Rifampicina: não co-administrar.</p> <p>Sildenafil: risco de maior toxicidade (dose máxima 25 mg cada 48h).</p> <p>Tadalafil: risco de maior toxicidade (dose máxima 10 mg cada 72h).</p> <p>Vardenafil: risco de maior toxicidade (dose máxima 2,5 mg cada 72h).</p> <p>Varfarina: aumento do efeito anticoagulante (monitorar e considerar redução de dose da arfarina).</p>
--	--	--

INDINAVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Intolerância gastrointestinal (náusea, vômito, distúrbios do paladar, dor abdominal), nefrolitíase (hematúria, piúria estéril, cólica nefrética), astenia, fadiga, alopecia, alteração dos pelos e unhas, xerodermia, hiperbilirrubinemia indireta (sem conseqüências). Possível aumento de sangramentos em hemofílicos. Aumento das enzimas hepáticas, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.</p>	<p>Didanosina tamponada: ↓ absorção de IDV. Administrar com intervalo mínimo de 2 horas.</p> <p>Efavirenz ou nevirapina: ↓ IDV. Considerar ajuste da dose de IDV para 1.000 mg 8/8h (ou na dose usual da associação com ritonavir).</p> <p>Ritonavir: ↑ IDV. Ajustar as doses: IDV 800 mg 2x/dia + RTV 100 a 200 mg 2x/dia.</p> <p>Saquinavir: não associar.</p>	<p>Aciclovir: maior risco de nefrolitíase.</p> <p>Apomorfina: risco potencial de maior toxicidade.</p> <p>Astemizol, terfenadina, cisaprida, erva de São João, cápsulas de alho, <i>echinacea</i>, <i>ginseng</i> e <i>ginkgo-biloba</i>: não co-administrar.</p> <p>Atorvastatina: maior toxicidade (evitar co-administrar; monitorizar).</p> <p>Cetoconazol e itraconazol: ↑ IDV (considerar redução dose do IDV para 600mg 8/8h).</p> <p>Ecstasy (metilenodioximetanfetamina): aumento dos níveis séricos da MDMA e risco de <i>overdose</i> (há relato de óbito com IP).</p> <p>Ergotamina, ergonovina: maior toxicidade (não co-administrar).</p> <p>Etinilestradiol: aumento níveis séricos do hormônio (evitar co-administração e monitorizar).</p> <p>Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina: ↓ AUC de ambas as classes (considerar alternativas terapêuticas).</p> <p>Fluconazol: redução de níveis séricos de IDV em cerca de 20% (não necessita de ajuste de dose).</p> <p>Lovastatina, sinvastatina: maior toxicidade (não co-administrar).</p> <p>Midazolam, triazolam: não co-administrar.</p> <p>Rifabutina: ↓ IDV e ↑ rifabutina (ajustar dose de IDV para 1g 3x/dia e de rifabutina para 150mg/dia ou 300mg 3x/semana).</p> <p>Rifampicina: não co-administrar.</p> <p>Sildenafil: risco de maior toxicidade (dose máxima 25 mg cada 48h).</p> <p>Tadalafil: risco de maior toxicidade (dose máxima 10 mg cada 72h).</p> <p>Vardenafil: risco de maior toxicidade (dose máxima 2,5 mg cada 72h).</p> <p>Varfarina: aumento do efeito anticoagulante (monitorar e considerar redução de dose da varfarina).</p>

LOPINA VIR / r		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Intolerância gastrointestinal (diarréia, náusea e vômito). Parestesias (perioral e de extremidades). Possível aumento de sangramentos espontâneos em hemofílicos. Aumento das enzimas hepáticas, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.</p>	<p>Didanosina tamponada: ↓ absorção. Administrar com intervalo de 2 horas.</p> <p>Efavirenz ou nevirapina: ↓ LPV. Aumentar a dose de LPV/r para 533/133mg 2x/dia.</p> <p>Amprenavir: risco de redução de níveis séricos de ambas as drogas (doses ainda pouco conhecidas para indicar esta associação).</p>	<p>Ácido Valpróico: redução de níveis séricos do ácido valpróico (monitorar perda de eficácia do ácido valpróico).</p> <p>Alprazolam, clonazepam e diazepam: aumento dos níveis séricos de alprazolam (maior toxicidade).</p> <p>Amiodarona: aumento dos níveis séricos de amiodarona com risco de hipotensão, bradicardia e arritmia (ajustar dose).</p> <p>Astemizol e Terfenadina: não co-administrar.</p> <p>Atorvastatina: aumento importante dos níveis de atorvastatina com risco de toxicidade elevada (evitar co-administrar ou monitorizar).</p> <p>Bepridil: aumento importante do risco de toxicidade (não co-administrar).</p> <p>Bupropiona: maior toxicidade pelo aumento dos níveis séricos da bupropiona (pode ser necessária redução de dose).</p> <p>Cannabis (maconha): pode reduzir eficácia do IP (monitorar).</p> <p>Carbamazepina: ↓ LPV e aumenta níveis séricos da carbamazepina com aumento da toxicidade: não co-administrar ou monitorizar níveis séricos de ambas as classes de drogas.</p> <p>Cetoconazol: aumento níveis séricos do cetoconazol (maior toxicidade – não usar dose acima de 200mg/dia).</p> <p>Claritromicina: aumento níveis séricos da claritromicina com risco de toxicidade, especialmente quando há alterações renais.</p> <p>Ecstasy (metilendioximetanfetamina): aumento dos níveis séricos da MDMA e risco de <i>overdose</i> (há relato de óbito com IP).</p> <p>Ergotamina: não co-administrar.</p> <p>Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>) e suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: redução dos níveis séricos dos IP (não co-administrar).</p> <p>Etinilestradiol: redução de cerca de 40% dos níveis séricos de etinilestradiol (não associar).</p> <p>Fenitoína: redução níveis de fenitoína (não co-administrar ou monitorizar níveis</p>

séricos).

Fenobarbital: redução níveis do LPV (não associar).

Fentanil: redução do *clearance* do fentanil (maior toxicidade – monitorar e ajustar dose).

Fluconazol: não necessita de ajuste de doses.

Fluoxetina: risco de alterações cardíacas e neurológicas por mecanismo não esclarecido (monitorar).

Itraconazol: aumento dos níveis séricos de itraconazol (maior toxicidade - não usar dose acima de 200mg/dia).

Lovastatina e Sinvastatina: não co-administrar.

Meperidina: não co-administrar.

Midazolam, triazolam: não usar.

Metronidazol: efeito antabuse com solução oral pela presença de álcool.

Paroxetina e sertralina: aumento níveis séricos e da toxicidade da paroxetina e da sertralina (pode ser necessário reduzir dose).

Pravastatina: não necessita de ajuste de doses.

Rifabutina (↑ rifabutina). Reduzir dose de rifabutina para 150mg em dias alternados ou 3x/semana.

Rifampicina: redução de níveis séricos do LPV (estudos avaliam ajuste de dose, mas não há dados suficientes para recomendar esta associação).

Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25 mg em 48 horas.

Tadalafil: não exceder a dose de 10 mg em 72 horas.

Tramadol: aumento níveis séricos e de toxicidade do tramadol (pode necessitar de redução de dose).

Vardenafil: não exceder a dose de 2,5 mg em 72 horas.

Varfarina: maior risco de perda de eficácia da varfarina.

Zolpidem: maior toxicidade do zolpidem (pode ser necessário reduzir dose).

NELFINAVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Diarréia (frequente) e outros sintomas de intolerância gastrointestinal (mais raros).</p> <p>Aumento das enzimas hepáticas, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.</p>	<p>Didanosina tamponada: ↓ absorção de NFV. Administrar com intervalo mínimo de 2 horas.</p> <p>Efavirenz ou nevirapina: ↑ NFV. Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p>Amprenavir: não associar.</p> <p>Saquinavir: ↑ SQV e NFV. Poucos dados para indicar esta associação.</p> <p>Lopinavir/r: contra-indicada a co-administração.</p>	<p>Alimentos: aumentam os níveis séricos (administrar sempre com alimentos).</p> <p>Amiodarona: aumento da toxicidade da amiodarona (não co-administrar).</p> <p>Apomorfina: risco potencial de maior toxicidade.</p> <p>Astemizol e terfenadina: cardiotoxicidade (não co-administrar).</p> <p>Atorvastatina: maior toxicidade (monitorar com cautela).</p> <p>Azitromicina: maior toxicidade (monitorar função auditiva; não necessita de ajuste de dose).</p> <p>Bloqueadores de cálcio: aumento de níveis séricos dos bloqueadores (monitorar toxicidade).</p> <p><i>Cannabis</i> (maconha): reduz níveis séricos dos IP (monitorar eficácia do nelfinavir).</p> <p>Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína: ↓ níveis séricos de ambas as classes. Considerar alternativas terapêuticas.</p> <p>Cetoconazol: não necessita de ajuste de doses.</p> <p>Cisaprida: não co-administrar.</p> <p>Ecstasy (metilenodioximetanfetamina): aumento dos níveis séricos da MDMA e risco de <i>overdose</i> com ITRNN e IP (há relato de óbito).</p> <p>Ergotamina: não co-administrar.</p> <p>Erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e ginkgo-biloba: não co-administrar.</p> <p>Etinilestradiol e noretindrona: ↓ níveis séricos dos hormônios (evitar co-administrar; usar método contraceptivo alternativo ou adicional).</p> <p>Fentanil: aumento dos efeitos do fentanil (monitorar ou reduzir dose).</p> <p>Lovastatina, sinvastatina: contra-indicado o uso.</p> <p>Midazolam, triazolam: não usar.</p> <p>Rifabutina: ↓ NFV e ↑ rifabutina (ajustar dose de rifabutina para 150mg/dia ou 300mg</p>

		3x/semana). Rifampicina: contra-indicada a associação. Sildenafil: risco de maior toxicidade (dose máxima 25 mg cada 48h). Tadalafil: risco de maior toxicidade (dose máxima 10 mg cada 72h). Vardenafil: risco de maior toxicidade (dose máxima 2,5 mg cada 72h).
RITONAVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Intolerância gastrointestinal (diarréia, náusea e vômito, flatulência, alteração do paladar, anorexia). Parestesias (perioral e de extremidades). Cefaléia, astenia, tonturas, insônia, parestesias (perioral e de extremidades). Elevação de CPK e ácido úrico. Possível aumento de sangramentos em hemofílicos. Aumento das enzimas hepáticas, hepatite clínica. Dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.	Didanosina tamponada: ↓ absorção de RTV. Administrar com intervalo mínimo de 2 horas. Efavirenz: ↑ RTV em 18% e EFZ em 21%. Em caso de intolerância, considerar redução de dose de RTV para 500mg 2x/dia (não reduzir dose do efavirenz). Nevirapina: ↓ RTV em 11%. Não há necessidade de ajuste de doses. Risco de hepatotoxicidade. Amprenavir: ↑ APV. Utilizar RTV na dose de 100mg 2x/dia e APV 600mg 2x/dia. Indinavir: ↑ IDV. Ajustar as doses para: IDV 800mg 2x/dia + RTV 100 a 200mg 2x/dia Saquinavir: ↑ SQV. Ajustar as doses para: SQV (cápsula dura ou cápsula gel) 400mg 2x/dia + RTV 400mg 2x/dia.	Ácido Valpróico: redução de níveis séricos do ácido valpróico (monitorar perda de eficácia do ácido valpróico). Alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam: aumento dos níveis séricos dos sedativos (maior toxicidade). Amiodarona: aumento dos níveis séricos de amiodarona com risco de hipotensão, bradicardia e arritmia (não usar). Astemizol e Terfenadina: não co-administrar. Atorvastatina: aumento importante dos níveis de atorvastatina com risco de toxicidade elevada (evitar co-administrar ou monitorizar). Bepridil: aumento importante do risco de toxicidade (não co-administrar). Bupropiona: maior toxicidade pelo aumento dos níveis séricos da bupropiona (monitorar; pode ser necessária redução de dose). Cannabis (maconha): pode reduzir eficácia do IP (monitorar). Carbamazepina: ↓ LPV e aumenta níveis séricos da carbamazepina com aumento dos efeitos adversos: não co-administrar ou monitorizar níveis séricos de ambas as classes de drogas. Cetoconazol: aumento níveis séricos do cetoconazol (maior

toxicidade – não usar dose superior a 200mg/dia).

Citalopram: aumento dos níveis séricos (pode ser necessária redução da dose de citalopram).

Claritromicina: aumento níveis séricos da claritromicina em 77% com risco de toxicidade, especialmente na presença de alterações renais.

Codeína: possível redução dos níveis séricos da codeína.

Digoxina: aumento dos níveis séricos da digoxina (monitorar toxicidade).

Diltiazem: redução dos níveis de diltiazem (buscar alternativas ou monitorar possível perda de eficácia).

Ecstasy

(metilenodioximetanfetamina): aumento dos níveis séricos da MDMA e risco de *overdose* (há relato de óbito com IP).

Ergotamina: não co-administrar.

Erva de São João (*Hypericum perforatum*) e suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba,

echinacea: redução dos níveis séricos dos IP (não co-administrar).

Etinilestradiol: redução considerável dos níveis séricos de etinilestradiol (não usar).

Fenitoína: redução níveis de fenitoína (não co-administrar ou monitorar).

Fenobarbital: redução níveis do IP (não associar).

Fentanil: redução do *clearance* do fentanil (aumento do nível sérico; monitorar). Pode necessitar de redução de dose.

Fluconazol: aumento níveis séricos do IP (maior toxicidade hepática). Não necessita de ajuste de doses.

Fluoxetina: risco de alterações

		<p>cardíacas e neurológicas (monitorar).</p> <p>Itraconazol: aumento dos níveis séricos de itraconazol (maior toxicidade - não usar dose acima de 200mg/dia).</p> <p>Lovastatina e Sinvastatina: não co-administrar.</p> <p>Meperidina: não co-administrar por tempo prolongado.</p> <p>Metronidazol: efeito antabuse com solução oral pela presença de álcool.</p> <p>Midazolam, triazolam: não usar.</p> <p>Paroxetina e sertralina: aumento níveis séricos e da toxicidade da paroxetina e da sertralina (pode ser necessário reduzir dose).</p> <p>Pravastatina: não necessita de ajuste de doses.</p> <p>Rifabutina (↑ rifabutina). Reduzir dose de rifabutina para 150mg em dias alternados ou 3x/semana.</p> <p>Rifampicina: redução de níveis séricos do RTV e maior toxicidade hepática (não co-administrar).</p> <p>Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25 mg em 48horas.</p> <p>Tadalafil: não exceder a dose de 10 mg em 72 horas.</p> <p>Tramadol: aumento níveis séricos e de toxicidade do tramadol (pode necessitar de redução de dose).</p> <p>Vardenafil: não exceder a dose de 2,5 mg em 72 horas.</p> <p>Varfarina: risco de perda da eficácia da varfarina (monitorar).</p> <p>Vitamina E: maior risco de hemorragia (não usar).</p> <p>Zolpidem: maior toxicidade do zolpidem (pode ser necessário reduzir dose).</p>
SAQUINAVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações

<p>Intolerância gastrointestinal (diarréia, náusea, dor abdominal), mais intensa com a formulação de cápsulas moles. Cefaléia. Possível aumento de sangramentos em hemofílicos. Aumento das enzimas hepáticas, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.</p>	<p>Didanosina tamponada: ↓ absorção de SQV. Administrar com intervalo mínimo de 2 horas. Efavirenz: SQV e EFZ. Administrar somente associados com RTV. Nevirapina: ↓ SQV. Administrar somente associado com RTV. Amprenavir: contra-indicada co-administração. Indinavir: não associar. Ritonavir: ↑ SQV. Ajustar doses para SQV 400 mg 2x/dia + RTV 400 mg 2x/dia ou SQV 1.000 mg + RTV 100 mg 2x/dia.</p>	<p>Alprazolam: aumento dos níveis séricos de alprazolam (monitorar). Amiodarona: contra-indicado o uso. Astemizol, terfenadina: cardiotoxicidade (não usar). Atorvastatina: grande aumento dos níveis séricos de atorvastatina (evitar co-administração). Bepridil: não usar. Cannabis (maconha): reduz níveis séricos do IP (monitorar). Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína: ↓ níveis séricos de ambas as classes. Considerar alternativas terapêuticas. Cetoconazol: não necessita de ajuste de doses. Cisaprida: não co-administrar. Dapsona: aumento dos níveis séricos da dapsona (maior toxicidade; pode ser necessário ajuste da dose). Ecstasy (metilenodioximetanfetamina): aumento dos níveis séricos da MDMA e risco de <i>overdose</i> com ITRNN e IP (há relato de óbito). Ergotamina: não usar. Erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e ginkgo-biloba: não recomendados. Etinilestradiol e noretindrona: ↓ níveis séricos dos hormônios (evitar co-administrar; usar método contraceptivo alternativo ou adicional). Fentanil: aumento dos efeitos do fentanil (monitorar ou reduzir dose). Lovastatina, sinvastatina: contra-indicado o uso. Midazolam, triazolam: não usar. Rifabutina: ajustar dose de rifabutina para 150mg dias alternados ou 3x/semana (associar ritonavir ao saquinavir). Rifampicina: recentemente foi contra-indicada a associação. Sildenafil: risco de maior toxicidade (dose máxima 25 mg cada 48h). Tadalafil: risco de maior toxicidade (dose máxima 10 mg cada 72h). Vardenafil: risco de maior toxicidade (dose máxima de 2,5mg</p>
--	---	--

Quadro VII-d: Efeitos adversos mais freqüentes e interações medicamentosas dos inibidores da fusão		
ENFUVURTIDA		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Reações de hipersensibilidade sistêmica (rubor, febre, náuseas, vômitos, calafrios, tremores, hipotensão, elevação de enzimas hepáticas, reação primária de imunocomplexos, distúrbio respiratório e glomerulonefrite); reações no local de administração (dor, nódulos, abscesso e celulite), pneumonias, linfadenopatias, diarreia, náuseas	Ainda não existem relatos de interações com outros ARV. A Enfuvurtida não é metabolizada pelo sistema hepático CYP450	Ainda não foram descritas.

Quadro VIIIa. TARV para Pacientes em Tratamento de Tuberculose com Rifampicina

TARV de escolha

2 ITRN + EFZ *

Alternativa

CV <100.000 cp/ml, CD4 >200 cels/ml, ausência de falha ou resistência a ITRN

3 ITRN

Cautela: potencialmente maior risco de falha anti-retroviral

* Contra-indicado para gestantes e mulheres que possam engravidar durante o uso.

Quadro VIIIb. Recomendações Terapêuticas para Pacientes HIV+ com Tuberculose

SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Paciente virgem de tratamento para tuberculose	Tratar TB por seis meses com esquema I (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde. Após a estabilidade clínica ⁽²⁾ , determinar contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral para avaliar necessidade de TARV ⁽³⁾ . Caso indicada TARV, seguir recomendações do Quadro VIIIa
Meningoencefalite tuberculosa	Tratar TBC por nove meses, com esquema II (E-2) ⁽⁴⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir a TARV por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina, conforme Quadro VIIIa.
Retratamento para tuberculose	Tratar TB por seis meses, com esquema I reforçado – IR (E-1R) ^(5,6) , recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir a TARV por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina, conforme Quadro VIIIa.
Falha ao tratamento para tuberculose	Tratar TB por 12 meses, com esquema III (E-3) ^(7,8) recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir TARV pelo esquema considerado mais adequado do ponto de vista imunológico e virológico.
Tuberculose multidroga-resistente	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose, para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais.

1. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguidos de quatro meses com R+H (2RHZ/4RH).
2. A tuberculose frequentemente promove elevação da carga viral e diminuição da contagem de células T-CD4+ em pacientes HIV+, daí a recomendação de aguardar 30 a 60 dias para a avaliação imunológica e virológica.
3. A terapia anti-retroviral (TARV) está indicada para todos os pacientes sintomáticos em relação ao HIV (ver quadro III) ou que tenham contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200/mm³. Para assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e 350/mm³, considerar início da TARV, ponderando risco de evolução da infecção pelo HIV (particularmente se carga viral acima de 100.000 cópias/ml), risco de toxicidade e capacidade de adesão relacionados a ambos tratamentos. Considerar adiamento do início da TARV em casos de imunodeficiência menos graves. Ver indicações de TARV no quadro I.
4. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguidos de sete meses com R+H (2RHZ/7RH). Observar que doses mais elevadas de rifampicina e isoniazida são recomendadas nessa situação.
5. Dois meses iniciais com R+H+Z+E, seguidos de quatro meses com R+H+E (2RHZE/4RHE).
6. Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e coletar material para teste de sensibilidade aos medicamentos antituberculose.
7. Três meses iniciais com S+Et+E+Z, seguidos de nove meses com Et+E (3SEtEZ/9EtE).
8. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguidos de quatro meses com R+H (2RHZ/4RH).

A tuberculose frequentemente promove elevação da carga viral e diminuição da contagem de T-CD4+.

Quadro VIIIc. Doses das Drogas Antituberculose Utilizadas no Tratamento de Tuberculose em Pacientes Adultos e Adolescentes com HIV/Aids			
MEDICAMENTO	DOSE RECOMENDADA (mg/kg/dia)	DOSE MÁXIMA POR PESO DO PACIENTE (mg/dia)	
		35-45 kg	> 45 kg
rifampicina ⁽¹⁾	10	450	600
isoniazida ⁽¹⁾	10	300	400
pirazinamida ⁽²⁾	25 – 35	1500	2000
estreptomicina	20	1000	1000
etambutol	25	800	1200
etionamida	12	500	750

- (1) Pacientes com meningoencefalite tuberculosa deverão utilizar doses mais elevadas de rifampicina (20mg/kg, com dose máxima de 600mg/dia) e isoniazida (20mg/kg, com dose máxima de 400mg/dia), mesmo com peso corporal abaixo de 45kg.
- (2) Devido ao uso freqüente e concomitante de outras drogas potencialmente hepatotóxicas (ex.: sulfamídicos, imidazólicos, inibidores de protease, etc.), a dose de pirazinamida poderá ser reduzida em pacientes HIV+ até o limite mínimo de 25mg/kg/dia, respeitando-se os limites máximos de dose diária estabelecidos conforme o peso corporal do paciente.
- ABREVIATURAS UTILIZADAS PARA MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSE: RMP (R) = rifampicina; INH (H) = isoniazida; PZA (Z) = pirazinamida; EMB (E) = etambutol; SM (S) = estreptomicina; ETH (Et) = etionamida

Quadro IX. Quimioprofilaxia para Tuberculose em Pacientes HIV +	
Indicações⁽¹⁾	<p>Indivíduo sem sinais ou sintomas sugestivos de tuberculose:</p> <p>A. Com radiografia de tórax normal, e: 1) reação ao PPD maior ou igual a 5mm⁽²⁾; 2) contatos intradomiciliares ou institucionais de tuberculose bacilífera; ou 3) PPD não-reator ou com endureção entre 0-4 mm, com registro documental de ter sido reator ao teste tuberculínico e não submetido a tratamento ou a quimioprofilaxia na ocasião.</p> <p>B. Com radiografia de tórax anormal: presença de cicatriz radiológica de TB sem tratamento anterior (afastada possibilidade de TB ativa por meio de exames de escarro e de radiografias anteriores), independentemente do resultado do teste tuberculínico (PPD).</p>
Esquema⁽³⁾	Isoniazida , VO, 5-10 mg/kg/dia (dose máxima: 300mg/dia), por seis meses consecutivos.

1. A quimioprofilaxia com isoniazida (INH) reduz o risco de adoecimento a partir da reativação endógena do bacilo, mas não protege contra infecção exógena após a sua suspensão. Portanto, em situações de possível re-exposição ao bacilo da tuberculose, o paciente deverá ser reavaliado quanto à necessidade de prolongamento da quimioprofilaxia (caso esteja em uso de INH) ou de instauração de nova quimioprofilaxia (caso esta já tenha sido suspensa).
2. Recomenda-se investigar cuidadosamente tuberculose ativa (pulmonar ou extrapulmonar), antes de se indicar a quimioprofilaxia.
3. Indivíduos HIV + contatos de pacientes bacilíferos com tuberculose resistente devem ser monitorados durante o uso da isoniazida, devido ao maior risco de falha dessa profilaxia. Não está recomendado esquema alternativo de profilaxia com rifampicina + pirazinamida.

Quadro X: Estabilidade e Conservação De Anti-Retrovirais

QUADRO X: ESTABILIDADE E CONSERVAÇÃO DE ANTI-RETROVIRAIS			
ARV	Apresentação	Conservação	Estabilidade
Abacavir	Comprimido	15 a 30° C, protegido da luz e umidade.	-
	Solução oral	15 a 25° C, protegido da luz e umidade.	Manter sob refrigeração. NÃO congelar
Atazanavir	Cápsula	15 a 30° C, protegido da luz e umidade.	
Amprenavir	Cápsula	15 a 25° C, protegido da luz e umidade.	-
	Solução oral	15 a 25° C, protegido da luz e umidade.	-
Didanosina	Comprimido	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	Comprimidos diluídos na água são estáveis por 1h à temperatura ambiente.
	Pó p/ solução oral	15 a 30°C, protegido da luz e umidade. A solução reconstituída deve ser conservada sob refrigeração (2 a 8°C), protegida da luz.	Solução pediátrica (após a preparação): estável por 30 dias sob refrigeração.
	Cápsula de liberação EC	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	
Efavirenz	Cápsula	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
Estavudina	Cápsula	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
	Pó p/solução oral	15 a 30°C, protegido da luz e umidade. A solução reconstituída deve ser conservada sob refrigeração (2 a 8°C), protegida da luz.	Solução pediátrica (após a preparação): estável por 30 dias sob refrigeração.
Indinavir	Cápsula	15 a 30°C, protegido da luz e umidade. Conservar o dessecante no frasco durante sua utilização.	-
Lamivudina	Comprimido	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
	Solução oral	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
Lopinavir/r	Cápsula	2 a 8° C, evitar congelamento e a luz direta.	Quando não for possível manter sob refrigeração: 2 meses à temperatura ambiente (<25°C).

	Solução oral	2 a 8° C, evitar congelamento e a luz direta.	Quando não for possível manter sob refrigeração: 2 meses à temperatura ambiente (<25°C).
Nelfinavir	Comprimido	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
	Pó p/ suspensão oral	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	A mistura de nelfinavir pó deve ser usada no prazo de 6 horas.
Nevirapina	Comprimido	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
	Suspensão oral	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	A suspensão oral deve ser usada até 2 meses após a abertura do frasco.
Ritonavir	Cápsula	2 a 8° C, evitar congelamento e a luz direta do sol.	Quando não for possível manter sob refrigeração: 30 dias à temperatura ambiente (<25°C).
	Solução oral	20 a 25°C. Não colocar em geladeira.	-
Saquinavir	Cápsula dura	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
	Cápsula mole	2 a 8° C, evitar congelamento e a luz direta do sol.	Quando não for possível manter sob refrigeração: 3 meses à temperatura ambiente (<25°C).
Tenofovir	Comprimido	15 a 25°C, protegido da luz e umidade.	
Zidovudina	Cápsula	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
	Solução oral	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
	Solução injetável	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	Utilizar até 8 horas após a reconstituição à temperatura ambiente (<25°C), e 24 horas sob refrigeração
Zidovudina/ Lamivudina	Comprimido	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
Enfuvirtida	Frasco-ampola	15 a 30°C, protegido da luz e umidade	Utilizar até no máximo 24 horas após ser dissolvido, desde que mantido sob refrigeração de 2° a 8°C

Quadro XI: Suspensão das profilaxias de infecções oportunistas após reconstituição imunológica

Infecção oportunista	Critério de interrupção	Critério de reinício
Pneumonia por <i>P. jirovecii</i> (<i>carinii</i>)	CD4 > 200 durante pelo menos 3 meses (prof. primária e secundária).	CD4 < 200
Toxoplasmose	CD4 > 200 durante pelo menos 3 meses (prof. primária). CD4 > 200 durante pelo menos 6 meses após o fim do tratamento, na ausência de sintomas (prof. secundária).	CD4 < 100-200 (profilaxia primária) CD4 < 200 (profilaxia secundária)
Micobacteriose <i>Avium-intracellulare</i>	CD4 > 100 durante pelo menos 3 meses (prof. primária). CD4 > 100 durante pelo menos 6 meses após o final do tratamento de um ano, na ausência de sintomas (prof. secundária).	CD4 < 50-100 (profilaxia primária) CD4 < 100 (profilaxia secundária)
Criptococose	CD4 > 100-200 durante pelo menos 6 meses após o final do tratamento, na ausência de sintomas.	CD4 < 100 – 200
Histoplasmose	Não é recomendada a interrupção por falta de dados até o presente momento.	-
Citomegalovirose	CD4 > 100-150 durante pelo menos 6 meses, na ausência de atividade. Recomendam-se avaliações oftalmológicas regulares.	CD4 < 100 -150

Quadro XII: Abordagem de Efeitos Adversos
NOTIFICAR EM www.anvisa.gov.br

Quadro XII: ABORDAGEM DE EFEITOS ADVERSOS

EFEITO ADVERSO	ARV	CONDUTAS E OBSERVAÇÕES
Acidose láctica, esteatose hepática com hiperlactatemia	ITRN (especialmente d4T e ddI)	Suspensão da TARV. Tratamento de suporte, com reposição de vitaminas e coenzimas. Após resolução, reiniciar TARV, substituindo o ITRN causador. Os ITRN e ITRNt com menor potencial para esta toxicidade são ABC, 3TC e TDF.
Neuropatia periférica	d4T, ddI	Avaliar indicação de ajustes de dose em relação ao peso. Identificar e corrigir outras possíveis causas (nutricionais, medicações concomitantes, etc). Dependendo da gravidade e das opções terapêuticas de ARV, considerar substituição por ITRN com pouca toxicidade neuropática (ABC, AZT, 3TC ou TDF). Tratamento sintomático e com suporte de vitamina B6 (resposta costuma ser insuficiente, especialmente nos casos graves e crônicos).
Pancreatite aguda	d4T, ddI	Interromper TARV. Tratamento de suporte e monitorização laboratorial. Reiniciar TARV com ITRN com baixo risco de toxicidade pancreática (ABC, AZT, 3TC ou TDF).
Alterações neuropsiquiátricas (tonturas, dificuldade de concentração, insônia, sonolência, sonhos anormais, nervosismo, ansiedade, depressão)	EFZ	Geralmente autolimitadas, e.g. não há necessidade de interrupção da TARV. Adequar horário da dose p/ 12 a 15 h antes do horário em que o paciente precise estar ativo. Tratamento sintomático, se necessário. Efeitos podem ser potencializados pelo uso de álcool e outras drogas psicoativas.
Citopenias (particularmente anemia e leucopenia)	AZT	Se grave ($Hb < 8,0 \text{ g\%}$ e/ou $PMN < 500/\text{mm}^3$) substituir por ARV com baixo risco de toxicidade medular (ex.: d4T ou TDF ou ABC) e considerar transfusão ou uso de eritropoetina ou filgrastima (GCS-F).
Diarréia	ddI, NFV, LPV/r, RTV, APV, SQV/r, ZDV	Geralmente autolimitada, e.g. não há necessidade de interrupção da TARV. Tratamento sintomático (farelo de aveia, psyllium, loperamida). Cálcio e pode controlar a diarréia associada ao NFV.
Intolerância gastrointestinal, com sintomas como: paladar alterado, náusea, vômito,	Todos ARV (infrequente com d4T, 3TC, ABC e TDF)	Geralmente autolimitada, e.g. não há necessidade de interrupção da TARV. Tratamento sintomático.

dor abdominal e diarreia		
Hepatite	Todos ARV	<p>Elevações intensas de transaminases, associadas a quadro clínico foram descritas com NVP e RTV, entretanto alterações de qualquer intensidade podem ser observadas com todos ARV, mediadas por diversos mecanismos.</p> <p>Se ALT > 5 vezes o valor basal, interromper TARV e monitorar provas de função hepática. Após resolução, substituir ARV mais provavelmente associado.</p>
Dislipidemia e Hiperglicemia	IP e EFZ	<p>Considerar substituição do ARV suspeito por drogas com menor risco de toxicidade metabólica. Dieta e exercício físico. Drogas antilipêmicas, se triglicérides > 500 – 750 mg% e/ou colesterol LDL > 130-160 mg%. Hipoglicemiantes, se glicemia de jejum > 140 mg%.</p>
Lipoatrofia (face e extremidades) e acúmulo de gordura central (abdome, giba, mamas)	ITRN (d4T) e IP (papel relativo das drogas não definido)	<p>Considerar tratamento estético e exercícios físicos. Substituição do(s) ARV(s) suspeito(s) (D4T por outro ITRN e IP por ITRNN): experiência ainda escassa.</p>
Nefrolitíase (hematúria, piúria, cólica nefrética, atrofia Renal)	IDV	<p>Interromper IDV temporariamente. Hidratação, monitoramento laboratorial e tratamento sintomático (taxa de recorrência de 50%). Considerar substituição do IDV.</p>
Farmacodermia (leve a grave, inclusive síndrome de Stevens-Johnson ou necrose epidérmica tóxica)	NVP, EFZ	<p>Nos casos muito leves, sob observação estrita, pode haver regressão sem necessidade de alteração terapêutica. Se exantema leve/moderado, não progressivo e sem acometimento de mucosas ou sinais sistêmicos, considerar simples troca de ITRNN (ex.: NVP por EFZ). Nos casos moderados e graves, suspender TARV e proceder a tratamento de suporte. Após resolução, reiniciar TARV com 2 ITRN + IP.</p>
Reação de hipersensibilidade com sintomas sistêmicos respiratórios e/ou gastrointestinais, em geral com febre e sem acometimento de mucosas. Apresentação inicial pode ser confundida com manifestações clínicas de infecção viral.	ABC	<p>Interromper definitivamente ABC. Tratamento sintomático. A reexposição pode levar a quadro grave, inclusive fatal.</p>

Quadro XIII: Associações e esquemas de tratamento inaceitáveis

- Monoterapia
- Qualquer terapia dupla inicial, exceto em quimioprofilaxia após acidente ocupacional
- AZT + d4T
- d4T + ddI na gestação
- Efavirenz na gestação
- Indinavir + saquinavir
- Amprenavir não-associado a ritonavir ⁽¹⁾
- Saquinavir não-associado a ritonavir
- Dois ou mais ITRNN
- Esquema de três ou mais ITRN não combinados a outras classes, exceto AZT (ou d4T) + 3TC + ABC em situações especiais ⁽²⁾
- TDF + ddI não combinados a IP/r ⁽³⁾
- TDF + ABC não combinado a IP/r ⁽³⁾

Abreviaturas

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo.

ABC = abacavir; AZT = zidovudina; ddI = didanosina; d4T = estavudina; TDF= tenofovir; 3TC = lamivudina.

ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo.

EFZ = efavirenz; NVP = nevirapina.

IP = inibidor da protease.

APV = amprenavir; IDV = indinavir; LPV = lopinavir; NFV = nelfinavir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; r = ritonavir como adjuvante farmacológico.

1. Exceto para pacientes com insuficiência hepática ou com indicação de amprenavir para resgate e intolerância ao ritonavir.
2. Devido à menor potência, maior risco de falha e de desenvolvimento de ampla resistência cruzada em curto prazo, este esquema é contra-indicado e seu uso somente pode ser considerado para pacientes em tratamento de tuberculose com rifampicina e com impossibilidade de uso de efavirenz. Outra exceção é a hepatopatia grave em que haja contra-indicação a esquemas com IP ou ITRNN.
3. Recentes estudos têm demonstrado falha virológica precoce e impedimento da reconstituição do número de linfócitos T-CD4+ em pacientes virgens de tratamento em que esquemas com esses dois medicamentos foram utilizados, o que faz com que sejam não recomendados para terapia inicial e considerados com cautela em terapia de resgate, baseada em genotipagem, quando não se disponha de outras opções terapêuticas.

Anexo I.

CUSTO DO TRATAMENTO DOS ANTI-RETROVIRAIS

BRASIL, 2006 (EmUS\$)

(USO ADULTO)

ANTI-RETROVIRAL	PREÇO UNITÁRIO (US\$)*	CUSTO TRATAMENTO - 2006*	
		DIA	ANO
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo - ITRN			
ABACAVIR Comprimido 300mg	2,37	4,74	1.730,10
DIDANOSINA Comprimido 25mg	0,09	0,97	353,54
DIDANOSINA Comprimido 100mg	0,39	1,57	572,90
DIDANOSINA ENTÉRICA Cápsula 250mg	1,25	1,25	456,25
DIDANOSINA ENTÉRICA Cápsula 400mg	1,54	1,54	562,10
ESTAVUDINA Cápsula 30mg	0,12	0,24	88,04
ESTAVUDINA Cápsula 40mg	0,23	0,46	164,62
LAMIVUDINA Comprimido 150mg	0,29	0,59	213,89
ZIDOVUDINA Cápsula 100mg	0,14	0,85	308,79
ZIDOVUDINA + LAMIVUDINA Comprimido 300mg + 150mg	0,58	1,17	425,59
Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogo de Nucleosídeo - IT RNN			
EFAVIRENZA Cápsula 200mg	0,64	1,92	700,80
EFAVIRENZA Comprimido 600mg	1,59	1,59	580,35
NEVIRAPINA Comprimido 200mg	0,35	0,71	257,69
Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeo - ITRNt			
TENOFOVIR Comprimido 300mg	3,80	3,80	1.387,00
Inibidores da Protease - IP			
AMPRENNAVIR (APV) Cápsula 150mg	1,02	-	-
- APV (1.200mg/dia) com booster RTV (200mg/dia)	-	9,29	3.391,58
ATAZANAVIR (ATV) Cápsula 150mg	3,00	-	-
- ATV (300mg/dia) com booster RTV (100mg/dia)	-	6,56	2.395,13
ATAZANAVIR Cápsula 200mg	3,13	6,26	2.294,90
INDINAVIR (IDV) Cápsula 400mg	0,50	2,98	1.089,04
- IDV (1.600mg/dia) com booster RTV (200mg/dia)	-	3,11	1.136,29
LOPINAVIR/RITONAVIR Cápsula 133,33mg + 33,33mg	0,63	3,78	1.379,70
NELFINAVIR Comprimido 250mg	0,47	4,68	1.708,20
RITONAVIR (RTV) Cápsula 100mg (Vide associações)	0,56	-	-
SAQUINAVIR (SQV) Cápsula 200mg	0,64	-	-
- SQV (2.000mg/dia) com booster RTV (200mg/dia)	-	7,50	2.738,45
- SQV (800mg/dia) associado ao RTV (800mg/dia)	-	7,05	2.572,32
Inibidor de Fusão			
ENFUVIRTIDA Pó Líofilado 90mg/ml (T-20)	23,70	47,40	17.301,00

* Dados sujeitos a alterações.

Anexo II. IMUNIZAÇÃO EM ADOLESCENTES E ADULTOS VIVENDO COM HIV E AIDS.

1. Imunodeficiência Adquirida - HIV/aids

Adolescentes e adultos HIV-positivos sem alterações imunológicas e sem sinais ou sintomas clínicos indicativos de imunodeficiência podem receber todas as vacinas do calendário nacional, devendo fazê-lo o mais precocemente possível. À medida que aumenta a imunodepressão, aumenta o risco da aplicação de vacinas de agentes vivos, bem como a possibilidade de resposta imunológica insuficiente ou inadequada.

Sempre que possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência laboratorial grave, até que um grau satisfatório de reconstrução imune seja obtido com o uso de terapia anti-retroviral, no intuito de melhorar a resposta vacinal e reduzir o risco de complicações pós-vacinais. A administração de vacinas vivas em pacientes imunodeprimidos deve ser condicionada a análise individual de risco-benefício e não deve ser realizada em casos de imunodepressão grave.

A imunogenicidade e eficácia da vacina contra hepatite B em pacientes imunodeprimidos, assim como ocorre nos renais crônicos, são menores do que nos indivíduos saudáveis. Doses maiores e/ou número aumentado de doses são necessários para indução de anticorpos em níveis protetores. Por este motivo, são recomendadas quatro doses de vacina contra hepatite B, com o dobro da dose habitual.

A carga viral plasmática não deve, em circunstância alguma, ser verificada antes de quatro semanas após a imunização.

Quadro I - Recomendações gerais para imunização com agentes biológicos vivos ou atenuados	
1)	Evitar o uso de vacinas com agentes biológicos vivos ou atenuados, particularmente em pacientes com imunodeficiência clínica e/ou laboratorial grave. Nesses casos, avaliar o uso de vacinas inativadas, imunização passiva e/ou outras medidas profiláticas.
2)	Se houver forte indicação para imunização (ex: risco elevado de contágio. Viagem para área de risco), deve-se postergar, sempre que possível, a administração da vacina em pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência laboratorial grave (baixa contagem de linfócitos T-CD4+), até que um grau satisfatório de reconstrução imune seja obtido com o uso de terapia anti-retroviral combinada, no intuito de melhorar o nível de resposta e reduzir o risco de complicações pós-vacinais.

Quadro II - Recomendações específicas para imunização com agentes biológicos vivos ou atenuados	
Imunógenos vivos	Conduta
Febre amarela (FA)	Eficácia e segurança para os pacientes portadores de HIV não estão estabelecidas. Pode ser recomendada levando-se em consideração a condição imunológica do paciente (contagem de linfócitos T-CD4+) e a situação epidemiológica local (ver quadro VII)
Poliomielite (pólio oral – Sabin)	Quando houver indicação para vacinar adultos, usar obrigatoriamente a vacina inativada.
Sarampo(SCR)	Não vacinar em pacientes adultos sintomáticos ou com imunodeficiência grave (ver quadro III)
Varicela (VZ)	Não há dados disponíveis sobre o uso dessa vacina em pacientes adultos HIV+.

Quadro III. Parâmetros imunológicos para tomada de decisão em imunizações com vacinas de bactérias ou vírus vivos em pacientes HIV + com mais de 13 anos de idade	
Contagem de Linfócitos T-CD4+ em células/mm ³	Recomendação para o uso de vacinas com agentes vivos
> 350 (≥ 20 %)	Indicar uso
200-350 (15 a 19 %)	Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para a tomada de decisão
< 200 (< 15 %)	Não vacinar

Fonte: Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002

Quadro IV - Recomendações gerais para imunização com agentes biológicos não vivos
<p>3) Não há contra-indicação do uso de vacinas contendo imunógenos não vivos em pessoas com imunodeficiência celular, embora a maioria delas não tenha tido sua eficácia e segurança extensamente avaliada em pacientes infectados pelo HIV. É possível que a resposta imune celular e/ou humoral a essas vacinas, geralmente, seja menor do que a observada em indivíduos imunocompetentes e esteja relacionada diretamente ao grau de imunodeficiência. Dessa maneira, em indivíduos HIV+ assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4+ mais próxima do normal, a imunização com esses antígenos deve ser feita o mais precocemente possível, levando em consideração o risco/benefício e o contexto epidemiológico na decisão médica.</p> <p>4) Pacientes adultos sintomáticos ou com imunodeficiência laboratorial grave (contagem de linfócitos T-CD4+ < 200/mm³ ou < 15%), sendo factível, deve-se postergar a administração da vacina até que grau satisfatório de reconstrução imune seja obtido com o uso de terapia anti-retroviral combinada, no intuito de melhorar o nível de resposta e reduzir o risco de complicações pós-vacinais.</p>

Quadro V - Recomendações específicas para imunização com agentes biológicos não vivos	
Imunógenos não vivos (não há risco aumentado em relação a indivíduos saudáveis e não infectados pelo HIV, independente do grau de imunodeficiência)	Conduta
DPT/dT	vacinar
Hib	vacinar
Hepatite A (HA)	vacinar
Hepatite B (HB)	vacinar
Influenza (IFL)	vacinar
Pn23	Os adultos devem receber uma dose e considerar a revacinação a intervalos de 5 anos.
Raiva	Vacinar conforme esquema habitual. Usar preferencialmente as vacinas produzidas em cultura celular para pacientes imunodeprimidos.
Salk (pólio inativada)	Vacinar (pacientes sintomáticos e/ou com imunodeficiência grave e seus contatos).

Quadro VI - Esquema vacinal para adolescentes \geq 13 anos e adultos infectados com HIV	
Vacina	Esquema
Hib	2 doses com intervalo de 2 meses nos menores de 19 anos não vacinados
Pn23	2 doses com intervalo de 5 anos, independente da idade
HB	4 doses, aos 0, 1, 2, 6 a 12 meses <i>com o dobro da dose</i>
SCR*	Aplicar conforme quadro III
VZ*	Não há dados que respaldem seu uso de rotina em adultos e adolescentes HIV+ suscetíveis a varicela. Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e, se necessário, aplicar conforme quadro III
FA*	Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e epidemiológica da região e, se necessário, aplicar conforme quadro VII
INF	Aplicar anualmente, de acordo com as indicações do Ministério da Saúde
HA	Aplicar 2 doses com intervalo de 6 meses nos portadores de vírus de hepatite B ou C ou nos hepatopatas crônicos.
dT	3 doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos; gestantes devem seguir o calendário habitual.

Fonte: Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002

*Contra-indicada em gestantes

Quadro VII - Recomendações para vacinação contra febre amarela em adultos e crianças com 13 anos ou mais de idade infectados pelo HIV, de acordo com o número de linfócitos T CD4+ e regiões de risco			
Contagem de LT CD4+ em células/mm³	Risco da região		
	Alto risco	Médio Risco	Baixo Risco
\geq 350	Indicar vacinação	Oferecer vacinação*	Não vacinar
200 – 350	Oferecer vacinação*	Não vacinar	Não vacinar
< 200	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar

** O médico responsável pela decisão deverá explicar ao paciente o risco/benefício levando em conta a possibilidade de não resposta à vacina, a possibilidade de eventos adversos e o risco epidemiológico local da infecção pelo vírus da febre amarela.*

Fonte: Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002

Observações aos quadros III e VII:

1. Em relação à contagem de células T CD4+: a) levar em consideração os dois últimos exames, de preferência os realizados no último ano, sendo o último exame realizado no máximo há três meses, e que o paciente não tenha atualmente manifestação clínica de imunodeficiência, com ou sem uso de terapia anti-retroviral; b) em menores de 13 anos, valorizar preferencialmente o percentual de linfócitos T CD4+ , pois o número absoluto é passível de maiores variações; c) para os pacientes com 13 anos ou mais de idade com linfócitos T CD4+ < 200 células/mm³ que desejarem ou necessitem viajar para regiões de alto risco, aconselhá-los ou aos seus responsáveis a não viajar; caso não seja possível convencê-los, orientá-los sobre os riscos e métodos alternativos para diminuir os riscos de exposição ao mosquito; a mesma orientação deve ser dada aos responsáveis no caso de crianças com alteração imunológica grave; d) cumpre lembrar que além do risco de evento adverso grave, em pacientes imunodeprimidos a resposta à vacina poderá não ser satisfatória.
2. Em relação ao risco de infecção pelo vírus amarelo: a) esta definição é dinâmica e depende não só da disseminação de vetores infectados, mas também da cobertura vacinal alcançada; b) são consideradas áreas de alto risco as regiões onde já foram confirmados casos autóctones de febre amarela silvestre.
3. Toda pessoa infectada pelo HIV e vacinada contra febre amarela deverá ser acompanhada, preferencialmente em centros de referência, adotando-se protocolo específico.

2. Pessoas que convivem com doentes imunodeprimidos

Indivíduos que convivem com pessoa infectada pelo HIV, familiar ou profissional de saúde, são fontes involuntárias de germes patogênicos, muitas vezes imunopreveníveis. Devem, portanto ser vacinados convenientemente, para minorar os riscos de transmissão de doenças.

São considerados como grupos de pessoas em condições especiais e estão contempladas pela atual política de imunizações no Brasil para o uso de imunobiológicos especiais, que estão disponíveis nos CRIEs.

As seguintes vacinas devem ser administradas:

1. Vacina contra a gripe (INF), anual.
2. Vacina contra a varicela (VZ), esquema básico conforme a idade, nos suscetíveis.
3. Substituição da vacina oral contra a poliomielite (VOP) pela vacina inativada contra a poliomielite (VIP), e também em crianças que estão completando seu esquema vacinal.
4. Vacina tríplice viral (SCR), se não vacinados anteriormente.

2.1. Profissionais de saúde

Considera-se que profissionais de saúde estão sob risco significativo de contrair ou transmitir doenças como hepatites A e B, influenza, sarampo, caxumba, rubéola, varicela e tuberculose, todas preveníveis através de vacinas.

Para outras infecções como a hepatite C e HIV, até o momento não existem vacinas disponíveis, sendo sempre necessária a adoção de normas de segurança, além da profilaxia pós-exposição, no caso de HIV.

Os profissionais de saúde, além das vacinas preconizadas para adultos, conforme o calendário básico de vacinação do Ministério da Saúde – PNI, podem receber nos CRIE as vacinas contra influenza, hepatite B e varicela. A vacina contra hepatite B também está disponível na rede pública de saúde, para esses profissionais.

3. Pessoas que apresentaram eventos adversos pós-vacinais graves

O desenvolvimento de eventos adversos pós-vacinais graves justifica a interrupção do esquema vacinal ou a substituição do imunobiológico. Dentre os imunobiológicos em uso no Brasil, devemos substituir nos seguintes casos:

Reações à vacina tetravalente ou tríplice bacteriana celular (DTP)

1. Convulsões nas 72 horas pós-vacinação – substituir por tríplice bacteriana acelular (DTPa) mais Hib
2. Síndrome hipotônico-hiporresponsiva nas 48 horas pós-vacinação – substituir por DTPa mais Hib
3. Encefalopatia nos primeiros 7 dias pós-vacinação – substituir por dupla bacteriana tipo infantil (DT) mais Hib

Reações à vacina oral contra a poliomielite (VOP)

1. Paralisias flácidas – substituir por vacina inativada contra a poliomielite (VIP)

4. Bibliografia:

1- Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância à Saúde, Programa Nacional de Imunizações. *Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais*. Brasília; 2005 (no prelo)

2- Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância à Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. *Recomendações para Imunização de pessoas infectadas pelo HIV*. Série^a Normas e Manuais Técnicos; n 137. Brasília; 2002.

Integram o Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2005/2006, os seguintes membros:

1. **Adauto Castelo Filho** – Escola Paulista de Medicina/SP;
2. **Alexandre Lemgruber Portugal d' Oliveira** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária/DF;
3. **André Vilela Lomar** – Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP;
4. **Arthur Olhovetchi Kalichmann** – Coordenação Estadual de DST/Aids/SP;
5. **Beatriz Grinsztejn** – Hospital Evandro Chagas – Fiocruz/RJ;
6. **Betina Durovni** – Coordenação Municipal de DST/Aids/RJ;
7. **Breno Riegel Santos** – Hospital Nossa Senhora da Conceição/RS;
8. **Celso Ferreira Ramos Filho** – Faculdade de Medicina da UFRJ/RJ;
9. **Dirceu Greco** – Universidade Federal de Minas Gerais;
10. **Érico Antonio de Arruda** – Hospital São José/CE;
11. **Guido Carlos Levi** – Hospital do Servidor Público Estadual/SP;
12. **João Silva de Mendonça** – Hospital do Servidor Público Estadual/SP;
13. **José Luiz Andrade Neto** – Universidade Federal do Paraná/PR;
14. **José Marcos de Oliveira** – Rede Nacional de Pessoas Vivendo com HIV/Aids/Brasil (RNP+Brasil);
15. **José Ricardo Pio Marins** – Programa Nacional de DST e Aids/SVS/Ministério da Saúde/DF;
16. **Mariângela Batista Galvão Simão** – Programa Nacional de DST e Aids/SVS/Ministério da Saúde/DF;
17. **Márcia Cristina Rachid de Lacerda** – Secretaria Estadual de Saúde/RJ;
18. **Mie Okamura** – Programa Nacional de DST e Aids/SVS/Ministério da Saúde/DF;
19. **Mônica Jacques de Moraes** – Hospital de Clínicas – UNICAMP/SP;
20. **Norberto Rech** – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde/DF;
21. **Nêmora Barcellos** – Secretaria Estadual de Saúde/RS;
22. **Olavo Munhoz Leite** – Casa da Aids – Universidade Estadual de São Paulo/SP;
23. **Orival Silva Silveira** – Programa Nacional de DST e Aids/SVS/Ministério da Saúde/DF;
24. **Ronaldo Hallal** – Programa Nacional de DST e Aids/SVS/Ministério da Saúde/DF;
25. **Rosalie Kupka Knoll** – Coordenação Municipal de DST/Aids de Itajaí/SC;
26. **Rosana Del Bianco** – Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP;
27. **Sabino Manda** – Rede Nacional de Pessoas Vivendo com HIV/Aids do DF (RNP+ DF)
28. **Valdiléia Gonçalves Veloso** – FIOCRUZ/RJ

Integram o Grupo de Trabalho para Atualização das Recomendações para Profilaxia Pós Exposição Ocupacional e Exposição Não Ocupacional ao HIV – 2005/2006 os seguintes profissionais:

1. **Alcyone Artioli Machado** – Universidade de São Paulo –Ribeirão Preto/SP.
2. **Alex Freitas** - Programa Nacional de Hepatites Virais/SVS/Ministério da Saúde/DF;
3. **Cristiane Rapparini** - Secretaria Municipal de Saúde/RJ.
4. **Francisco Ivanildo Oliveira Jr** - Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP.

5. **Jefferson Drezett Ferreira** – Centro de Referência da Saúde da Mulher -Hospital Pérola Byington/SP;
6. **Marcelo Joaquim Barbosa** - Programa Nacional de DST e Aids/SVS/Ministério da Saúde/DF;
7. **Maria Ivete Castro Boulos** – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/SP;
8. **Maria Luiza Bezerra de Menezes** – Sociedade Brasileira de DST/PE;
9. **Martha Maria Romeiro F. Ferreira** – Sociedade Brasileira de Infectologia/PE;
10. **Mie Okamura** - Programa Nacional de DST e Aids/SVS/Ministério da Saúde/DF;
11. **Norma de Paula Motta Rubini** - Hospital Universitário Graffré e Guinle/ RJ;
12. **Paulo Feijó Barroso** - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro/RJ;
13. **Ricardo de Souza Kuchenbecker** – Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul/ RS;
14. **Rosana Del Bianco** - Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP.

Integram o Grupo de Trabalho para Atualização das Recomendações para o Tratamento da Co-Infecção HIV/Tuberculose em Adultos e Adolescentes – 2005/2006 os seguintes profissionais:

1. **Afrânio Kritski** - Instituto de Doenças do Tórax – UFRJ;
2. **Antônio Ruffino Netto** - Faculdade de Medicina da USP - Ribeirão Preto;
3. **David Hadad** - Universidade Federal do Espírito Santo;
4. **Fabio Moherdau** - Unidade de Assistência e Tratamento - Programa Nacional de DST e Aids/DF
5. **Joseney Santos** - Coordenador do Programa Nacional de Controle da TB;
6. **Leda Jamal** - Centro de Referência e Treinamento em DST e Aids –SP;
7. **Margareth Dalcolmo** - Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/RJ
8. **Miguel Aiub Hiijar**- Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/RJ;
9. **Mônica Jacques de Moraes** - Coordenadora da Unidade de Pesquisas Clínicas em HIV/AIDS da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp);
10. **Olavo Munhoz Leite** - Divisão de Moléstias Infecciosas da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP).
11. **Orival Silva Silveira** - Unidade de Assistência e Tratamento - Programa Nacional de DST e Aids/DF
12. **Rosana Del Bianco** - Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP;
13. **Valéria Cavalcanti Rolla** - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas;
14. **Walkyria Pinto** - Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias - Hospital das Clínicas da FMUS.

Bibliografia consultada

AVIOUX, C et al. Salvage therapy with amprenavir and ritonavir: prospective study with 17 heavily pretreated patients. *HIV Clin Trials*, v. 3, n. 2, p. 125-32, 2002.

BARREIRO, P et al. Different degree of immune recovery using regimens with protease inhibitors or non-nucleosides. *AIDS*, v. 16, p. 245-9, 2002.

BARTLETT, J Drugs: guide to information. In: *Medical Management of HIV Infection 2001-2002*. Disponível em: <www.hopkins-aids.edu>. (Johns Hopkins University AIDS Service Home Page).

——— et al. Abacavir, lamivudine (ABC/3TC) in combination with efavirenz (NNRTI), amprenavir/ritonavir (PI) or stavudine (NRTI): ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, 14., 2002, Barcelona, Spain. *Abstract TuOrB118: program and abstracts...* Barcelona, Spain, 2002.

——— et al. Overview of the effectiveness of triple therapy in antiretroviral-naïve HIV- infected adults. *AIDS*, v. 15, p. 1.369-77, 2001.

———. Protease inhibitors for HIV infection. *Ann Intern Med*, v.124, p.1.039-50, 1996.

——— et al. Abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in combination with efavirenz (NNRTI), amprenavir/ritonavir (PI) or stavudine (NRTI): ESS4001 (CLASS) preliminary 48 week results. In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, 14., 2002. *Proceedings...* Barcelona, Spain, 2002.

BHIVA treatment guidelines for tuberculosis (TB)/HIV infection 2005. *HIV Medicine* (2005), 6 (Suppl. 2), 62–83

BENEDEK, I. H et al. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampin in healthy volunteers. In: WORLD AIDS CONFERENCE, 12., 1988, Geneva, Switzerland. *Program and abstracts...* Geneva, Switzerland, 1988.

BENN et al. Prophylaxis with a nevirapine-containing triple regimen after exposure to HIV-1. *Lancet*, v. 357: 687-688, 2001.

BHIVA WRITING COMMITTEE ON BEHALF OF THE BHIVA EXECUTIVE COMMITTEE. Guidelines for the treatment of HIV infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med.* [s. l.],

British HIV Association, v. 2, p. 276 - 313, July, 2001. Disponível em: <<http://www.aidsmap.com>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atualização das recomendações para Tratamento da co-infecção HIV-tuberculose em adultos e adolescentes, Brasília, 2001. 16 p.

———. Ministério da Saúde. Recomendações para imunização de pessoas infectadas pelo HIV, Brasília, 2001. 16 p.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Clinical update – impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV infected tuberculosis patients with rifampin. *MMWR*, v. 45, p. 921-5, 1996.

———. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR*, v. 47, n. RR-1, p. 111, 1998.

———. Notice to readers: updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or ronculeside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR*, v. 49, n. 9, p. 185-9, 2000.

———. Public health service task forcerecommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR*, v. 47, n. RR-2, p. 1-30, 1998.

———. Updated public health service guidelines for management of occupational exposure to HBV, HCV, and HIV, and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR*, v. 50, n. RR-11, p. 1-52, 2001.

C J LA PORTE et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48(5): 1553-1560. May 2004.

CONNOR, E. M et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virustype 1 with zidovudine treatment. *New England Journal Med*, v. 331, p. 1.173 - 80, 1994.

DAHAN, V et al. Once daily adminstration of ddI in combination with d4T among naive HIVinfected patients. *AIDS*, v. 12, 1998. (Abstract P129. Supplement; 4).

DEAN GL, BACK DJ, DE RUITER A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentrations. *AIDS* 1999; 13: 2489–2490.

DEEKS, S. Optimizing antiretroviral therapy. *Medscape-HIV/AIDS*. [s. l.: s. n.], [2000?]. Disponível em: <www.hiv.medscape.com>.

DEPARTMENTE OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents – October 6, 2005.

DELFRAISSY, J. P et al. Prise en charge therapeutique des personnes infectées par le VIH, recommandations du groupe d'experts, rapport 2002. [Paris, France]: Ministère de la Santé et des Personnes Handicapées, 2002, 384 p. Disponível em: <www.sante.gouv.fr>.

DICKOVER, R. E et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type I. *JAMA*, v. 275, n. 8, p. 599-605, 1996.

EGGER, M et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, v. 360, p. 119-29, 2002.

ERB, P et al. Effect of antiretroviral therapy on viral load, CD4 cell count and progression to acquired immunodeficiency syndrome in a community human immunodeficiency virus – infected cohort. *Arch. Intern. Med.*, n. 160, p. 1.134 - 40, 2000.

FELLAY, J et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: swiss HIV cohort study. *Lancet*, v. 358, p. 1.322-7, 2001.

FINCH, C. K et al. Rifampin and rifabutin drug interactions. *Arch. Int Med.*, v. 162, p. 985-92, 2002.

FRIEDL, A. C et al. Response to first protease inhibitor and efavirenz containing antiretroviral combination therapy. *The Swiss Cohort Study AIDS*, n. 15, p. 1.793-1.800, 2001.

GALLANT, J. E Antiretroviral therapy: starting, continuing and fixing. *Medscape HIV/AIDS, annual update, 2001*. Disponível em: <www.medscape.com/Medscape/HIV/annualupdate/2001/mha04.gall/mha0.gall-01.html>.

——— et al. Early non-response to tenofovir DF (TDF) + Abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFZ) + ABC + 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. In: THE INTERCIENCE CONFERENCE ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 43., Chicago, IL., 2003. *Abstract H-1722a*. Chicago, IL, 2003.

GOLDSCHMID, T. R. H.; BETTY, J. D. Treatment of AIDS and HIV related conditions. *J Am Board Fam Pract*, v. 14, n. 4, p. 283-309, 2001.

GOUJARD, C et al. Steady-state pharmacokinetics of amprenavir coadministered with ritonavir in human immuno deficiency virus type 1 infected patients. *Antimicrob. Agent. Chemother*, v. 47, n. 1, p. 118-23, 2003.

GUIDE to management of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) toxicities and side effects. [S. l.: s. n.], [2003?]. Disponível em: <<http://www.hivandhepatitis.com/reports/2003list.html>>.

GUIDE to management of nucleoside / nucleotide analogue (NA): drug toxicities and side effects. [S. l.: s. n.], [2003?]. Disponível em: <<http://www.hivandhepatitis.com/reports/2003list.html>>.

GUIDE to management of protease inhibitor drug - (PI): toxicities and side effects. [S. l.: s. n.], [2003?]. Disponível em: <<http://www.hivandhepatitis.com/reports/2003list.html>>.

GUIDELINES for the use of antiretroviral agents in HIV -1- infected adults and adolescents, developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection, convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation, 2003.

HAMMER, S et al. Scaling up antiretroviral therapy in resource limited settings: guidelines for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2002, 115 p.

HOETELMAN, R et al. Comparison of the plasma pharmacokinetics and renal clearance of didanosine during once and twice daily dosing in HIV-1 infected individuals. *AIDS*, v. 12, p. 211- 6, 1998.

HUNG, C. C et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy combined with rifamycin containing antituberculous therapy in HIV infected patients with tuberculosis. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 8., 2001, Chicago, USA. *Program and abstracts...* Chicago, 2001.

JONES, J et al. Treatment of hepatitis C, virus and HIV coinfection: the road less traveled. *The AIDS Reader*; v. 11, n. 10, p. 505-10, 2001.

LAPORTE, A et al. Post-exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure: impact of recommendations on physicians experiences and attitudes. *AIDS*, v. 16, p. 97-105, 2002.

LEE, K et al. HIV therapeutic options in the treatment, experienced patient: recent trials and future directions. *Infect Med*, v. 18, n. 3, p. 139-152, 2001.

LEEUWEN, R. van. Design of the 2NN study: a large-scale, randomized comparison of nevirapine and efavirenz. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON DRUG THERAPY IN HIV INFECTION, 6., Glasgow, 2002. *Proceedings...* Glasgow, 2002. (Leeuwen, R. van and the 2nn Study Group).

——— et al. Estudo atlântico: a randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*, v. 17, n. 7, p. 987-999, 2003.

LETH, F. van et al. Results of the 2NN Study: a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone, or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. In: CONFERENCE RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 10., Boston, MA, 2003. *Abstract 176...* Boston, MA, 2003.

LOUFTY, M. R.; WALMSLEY, S. L. Salvage antiretroviral therapy in HIV infection. *Expert Opin. Pharmacother*, v. 3, n. 2, p. 810-90, 2002.

LUCAS, G. M et al. Comparison of initial combination antiretroviral therapy with a single protease inhibitor, ritonavir and saquinavir, or efavirenz. *AIDS*, n. 15, p. 1.679-1.686, 2001.

MAGGIOLO F. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS*, 18,3: 439 – 446, 2004.

MANOSUTHI W, SUNGKANUPARPH S, THAKKINSTIAN A, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS* 2005; **19**: 1481–86.

MELLORS, J et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV - infection. *Ann Intern Med*, v. 126, p. 946-54, 1997.

MOCROFT, A et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. *AID*, v. 13, p. 943-950, 1999.

MONTANER, J. S. G et al. A randomized, doubled-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients. *JAMA*, v. 279, p. 930 -7, 1998.

——— et al. Focus study: saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen 48 week analysis in HIV infected patients. In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 42., San Diego, 2002. *Proceedings...* San Diego, 2002.

MORENO, S et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *AIDS*, v. 15, n. 9, p. 1.185 -7, 2001.

MULDER, J et al. Zidovudine twice daily in asymptomatic subjects with HIV infection and a high of progression to AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *AIDS*, v. 8, p. 313 -21, 1994.

NWOKOLO, N. C.; HAWKINS, D. A. Postexposure prophylaxis for HIV infection. *AIDS Reader*, v. 11, n. 8, p. 402- 412, 2001.

O'BRIEN, W. A et al. Switch of saquinavir 400 mg/ritonavir 400 mg to saquinavir 1000 mg/ritonavir 100 mg during BID four drug antiretroviral therapy in patients with viral load less than 200 copies/ml. In: INTERNATIONAL WORKSHOP ON CLINICAL PHARMACOLOGY OF HIV, 3., 2002, Washington, USA. *Program and Abstracts 2.1...* Washington, 2002.

OLIVA J et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS* 2003; 17: 637–638.

OPRAVIL, M et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count >350x 10⁶ / l. *AIDS*. v. 16, p. 1.371-81, 2002.

PAREDES, R. et al. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe. *Arch. Intern. Med.*, n. 160, p. 1.123-32, 2000.

PODZAMCZER, D et al. Estudo combine: a randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients. *Antiviral Ther*, v. 7, n. 2, p. 81-90, 2002. (The combine study).

PROIA, L. A.; KESSLER, H. A. Rationale and recommendations for HIV postexposure prophylaxis. *Infect. Med.*, v. 18, n. 9, p. 428-438, 2001.

RIBERA, E. et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Defic Syndr* , v. 28, p. 450-3, 2001.

——— et al. Once-Daily Regimen of Saquinavir, Ritonavir, Didanosine, and Lamivudine in HIV-Infected Patients with Standard Tuberculosis Therapy (TBQD Study). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 40(3): 317-323. November 1, 2005.

ROBBINS, G et al. Antiretroviral strategies in naïve HIV+ patients: comparison of sequential 3 - drug regimens (ACTG 384). In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, 14., 2002. *Abstract Lb Or20...* Barcelona, Spain, 2002.

——— et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: Comparison of sequential 3 - drug regimens (ACTG 384). In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. 14., 2002, Barcelona, Spain. *Program and abstracts LbOr20A...* Barcelona, 2002.

SANTORO-LOPES, G et al. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immuno deficiency infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect. Dis.*, v. 34, p. 543 - 6, 2002.

SCHECHTER, M.; STRUCHINER., C. J.; HARRISON, L. H. Protease inhibitors as initial therapy for individuals with intermediate risk of HIV disease progression: is more necessarily better? *AIDS*, v. 13, n. 1, p. 97-102, 1999.

_____. Serious adverse events attributed to Nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures 1997 –2000. *MMWR*, 49:1153-1156, 2001.

SHAFER, R et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4 - drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, 14., 2002, Barcelona, Spain. *Program and abstracts LbOr20B...* Barcelona, 2002

SHAPIRO, D et al. Antepartum antiretroviral therapy and pregnancy outcomes in 462 HIV-infected women in 1998-1999 (PACTG 367). In: CONFERENCE ON RETROVIRUS AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 7., 2000, San Francisco, USA. *Abstract 664...* San Francisco, 2000.

SAMUEL, A. et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy *AIDS*, 19:399–406, 2005

STASZEWSKI, B et al. Pharmacokinetic profile monitoring as an augmentation to therapy evaluation in patients taking a simple boosted double protease inhibitor regimen of lopinavir/R plus saquinavir without reverse transcriptase inhibitors. In: INTERNATIONAL WORKSHOP ON

CLINICAL PHARMACOLOGY OF HIV, 3., 2000, Washinton. *Program and abstract*. Washington, USA, 2000.

SULKOVSKI, M. Hepatitis C virus infection in HIV infected patients. *Current Infectious Diseases: reports*, v. 3, p. 469 -76, 2001.

SUNGKANUPARPH S, MANOSUTHI W, KIERTIBURANAKUL S, VIBHAGOOA E. Initiation of antiretroviral therapy in advanced AIDS with active tuberculosis: clinical experiences from Thailand. *J Infect*. Mar;52(3):188-94, 2006.

TARWATER, P. M. Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 37,11: 1541-1548, 2003.

TEBAS, P. et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. *J infect Dis*, 186: 851-854, 2002.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL. USPDI advice for the patient drug information in lay language. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, 1999.

TORRE, D.; TAMBINI, R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV infection: a meta - analysis study. *HIV Clin Trials*, v. 3, n. 1, p. 1-8, 2002.

TURAL, C et al. Clinical utility of HIV genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*, v.16, p. 209-18, 2002.

TUSET, M.; MIRÓ, J. M.; CODINA, C et al. Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en tratamiento de la tuberculosis. *Enfermedades Emergentes*, v. 2, n. 1, p. 16 - 32, 2000.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV, infected adults and adolescents. Washington, DC, 2002. (HIV/AIDS Treatment Information Service). Disponível em: <www.hivatis.org>.

US PUBLIC HEALTH SERVICES; INFECTIOUS DISEASE; SOCIETY OF AMERICA WORKING GROUP-USPHS/IDSA. Guidelines for the prevention of opportunistic infections, OIS in persons infected with human immuno deficiency virus. HIV/AIDS. Treatment Information

Service, Home Page, 2001. Disponível em:
<www.hivatis.org/guidelines/OIGuidelinesJuly2001.pdf>

VELDKAMP, A. I et al. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. *Clin Inf Dis*, v. 29, p. 1.586, 1999.

WALMSAY, S et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for initial treatment of HIV infection. *New England Journal Med*, v. 346, p. 2.039-46, 2002.

WIT FW, RS et al. Nevirapine plasma concentrations and concomitant use of rifampin in patients coinfecting with HIV-1 and tuberculosis. *Antivir Ther*. 2005;10(8):937-43.

YENI, P. G et al. Antiretroviral therapy in adults, updated recommendations of the International AIDS Society, USA Panel. *JAMA*, v. 288, p. 222-35, 2002.