

**Recomendações Portuguesas
para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2
2015
Versão 1.0**

Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA

Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 (2015 versão 1.0).

Autores¹

Cristina Guerreiro (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Isabel Aldir (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Joaquim Oliveira (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Kamal Mansinho (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Laura Marques (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Luís Mendão (Forum Nacional da Sociedade Civil para o VIH)

Manuela Doroana (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Ricardo Camacho (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

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

Sónia Dias (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Teresa Branco (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Consultores

António Sarmiento

Fernando Maltez

Francisco Antunes

José Malhado

Saraiva da Cunha

Coordenador

António Diniz

¹ Capítulo 9: foram coautores Flora Candeias, Graça Rocha e José Gonçalo Marques.
Capítulo 10: foram coautores Flora Candeias, Graça Rocha e José Gonçalo Marques.

Declaração de Interesses

Cristina Guerreiro (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Isabel Aldir (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Joaquim Oliveira (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Kamal Mansinho (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Laura Marques (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Manuela Doroana (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Ricardo Camacho (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Rui Sarmiento e Castro (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Sónia Dias (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

Sem interesses a declarar.

Teresa Branco (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

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

Documentos de referência

Lista de siglas e acrónimos

1. Preâmbulo

As presentes recomendações constituem a atualização das “Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção VIH -1 e VIH-2, apresentadas em 2012 e publicadas no portal do Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA.

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

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

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

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

A aplicação destes princípios não exclui, antes pelo contrário incorpora o reconhecimento da situação económica e social particularmente gravosa que Portugal enfrenta. Neste sentido, a assistência aos doentes infetados por VIH depara-se com o enorme desafio de ser gerida e mantida sob as restrições atualmente existentes, sem comprometer a qualidade do acompanhamento e do tratamento, garantindo o reforço de três pilares fundamentais para o seu sucesso: a capacidade de **entrada no sistema**, a **retenção/fidelização ao programa de assistência** e a **adesão à terapêutica**. Assim, estas recomendações são inequivocamente datadas e enquadradas na realidade nacional, tendo como objetivos adicionais:

- Contribuir para a **sustentabilidade do SNS** e, conseqüentemente,
- Contribuir para assegurar os **princípios de universalidade, equidade e qualidade** anteriormente expostos e em que elas próprias se fundamentam.

Neste contexto, importa realçar e reforçar, igualmente, alguns princípios basilares:

- Embora o preço dos antirretrovíricos (ARV) seja a principal determinante do custo do acompanhamento dos doentes infetados por VIH, a terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) é **uma das intervenções médicas com melhor relação custo-efetividade**.
- Qualquer proposta de intervenção, neste nível, deve **acautelar** os riscos de interrupção assistencial, **garantir** a continuação de acesso a fármacos de elevada qualidade e **preservar** a flexibilidade para a individualização do tratamento.
- **As recomendações da TARc são sustentadas por evidência científica**, desde ensaios clínicos aleatorizados, estudos de coorte e de observação até à opinião de peritos. As decisões de prescrição não devem ser determinadas apenas pelo custo de cada componente. São igualmente importantes a efetividade, a tolerabilidade, a simplicidade posológica e a adesão.
- **Os fármacos menos onerosos não devem ser selecionados se forem menos efetivos ou apresentarem mais efeitos adversos**. A relação custo-efetividade a médio e longo prazo deve ser, também, um fator importante de ponderação.
- **Perante duas opções com efetividades equivalentes mas com diferenças significativas de custo, deverá ser preferida a opção menos onerosa**.
- Em relação aos **medicamentos com perda de patente, defende-se o princípio da utilização do medicamento menos oneroso**, sempre que o respetivo princípio ativo for considerado adequado na situação clínica específica.
- Preconiza-se a **utilização preferencial de coformulações**, sempre que consideradas benéficas em termos de adesão e que apresentem um custo semelhante ao dos fármacos considerados individualmente. A dispensa da medicação antirretrovírica deverá ser organizada de modo a **reduzir ao mínimo a possibilidade de desperdício** da medicação fornecida (nomeadamente através de uma política rigorosa de dispensa para períodos superiores a 30 dias e do seu controlo centralizado, evitando a duplicação de prescrição).

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

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

2. Categorização da robustez da informação

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

Tabela 1 - Categorização das Recomendações

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

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

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

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

3.1. Quando iniciar a TARc

3.1.1 Objetivos da TARc inicial:

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

3.1.2 Quando Iniciar?

- O início da TARc deve ser individualizado e a decisão sustentada através dos seguintes elementos: manifestações clínicas, número de linfócitos T CD4⁺, valor da carga vírica plasmática, presença de comorbilidades **(AII)** e nível de preparação do doente.
- **A TARc está recomendada a todos os doentes com infeção crónica por VIH-1 com uma contagem de linfócitos T CD4⁺ ≤500 células/μl (AII).**

Na Tabela 2 estão referidas as recomendações para iniciar a TARc em outras categorias de doentes e assinaladas, entre parêntesis, a força e a qualidade de evidência científica.

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

Categoria	Contagem de linfócitos T CD4 ⁺ > 500
Infeção crónica assintomática por VIH-1	C (BIII)
Infeção sintomática (eventos B ou C da classificação de CDC, 2003), incluindo tuberculose	R (AI)
Grávidas[§]	R (AI)
Casais heterossexuais serodiscordantes para VIH-1 com alto risco de transmissão sexual[#]	R (AI)
Homens que praticam sexo com homens serodiscordantes para VIH-1 e outras vias de transmissão sexual	R (AIII)
Pessoas infetadas por VIH-1 que, pelas suas práticas, têm elevado risco de transmissão	C (AIII)
Outras situações associadas à infecção por VIH-1 que não os eventos B ou C de CDC - Nefropatia associada a VIH-1 - Distúrbios neurocognitivos associados a VIH-1 - Linfoma de Hodgkin - Tumores associados a Vírus de Papiloma Humano (VPH) - Outros tumores não associados a VIH necessitando de radio e/ou quimioterapia - Doenças autoimunes não esclarecidas - Risco elevado de doença cardiovascular (risco estimado >20% aos 10 anos) ou história de doença cardiovascular	R (AII) R (AII) R (CIII) R (CII) C (CIII) C (CIII) C (BII)
Hepatites víricas crónicas	
Infeção crónica por VHB - Necessitando de tratamento anti-VHB. - Não necessitando de tratamento anti-VHB.	R (AII) C (AII)
Infeção crónica por VHC - Necessitando de tratamento anti-VHC. - Em que o tratamento anti-VHC não é possível ou está contra-indicado.	C ³ (BII) C (BII)

Os três níveis de categorização das recomendações para sustentar os critérios para o início da terapêutica antirretrovírica (R, C, D) foram estabelecidos de acordo com a contagem dos linfócitos T CD4⁺, o estado de saúde do doente e as comorbilidades associadas, referenciando-se entre parêntesis a qualidade de evidência científica disponível correspondente.

R: recomendar a prescrição da TARc.

C: considerar a prescrição da TARc. Para os doentes nestas circunstâncias, alguns especialistas iniciariam a TARc, enquanto outros diferi-la-iam.

[§] Consultar o capítulo referente a “Saúde Reprodutiva e Gravidez. Prevenção da transmissão mãe-filho”.

[#] Em nenhuma circunstância são dispensadas as outras medidas para prevenir a transmissão de VIH-1.

¹ Início da TARc recomendado para doentes AgHBe positivo.

² Início da TARc recomendado para otimizar o efeito do tratamento anti-VHC.

³ O tratamento anti-VHC deve ser priorizado na tentativa de erradicação de VHC e a TARc diferida.

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

3.2. Que esquemas prescrever

3.2.1. Regimes Preferenciais

Indicam uma recomendação forte que deve ser seguida pelos clínicos e pelos doentes, a não ser que haja uma justificação objetiva para optar por regimes alternativos.

Princípios gerais de prescrição

- Os regimes de TARc recomendados resultam da associação de um ARV da coluna A com uma das coformulações da coluna B, referidas na Tabela 3.
- Sempre que possível, a combinação inicial de ARV deve incluir um análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NNITR).
- A ordem preferencial de prescrição dos NNITR é a referida na Tabela 3, desde que sejam cumpridos os requisitos referidos no seu anexo (Tabela 3 – Anexo).
- Os inibidores da protease potenciados (IP/r) estão recomendados para os doentes intolerantes, com contra-indicações para a prescrição de EFV, RPV e de NVP ou naqueles em que, pela complexidade da situação clínica, a opção terapêutica mais adequada não esteja contemplada na Tabela 3 - Anexo.
- A ordem preferencial de prescrição dos IP/r deve tomar em consideração os apontamentos constantes da Tabela 3 - Anexo.
- A prescrição de ITI deve tomar em consideração os apontamentos constantes da Tabela 3 - Anexo
- A ordem preferencial de prescrição do análogo nucleósido/nucleótido inibidor da transcriptase reversa - N(t)ITR - deve tomar em consideração os apontamentos constantes da Tabela 3 - Anexo.

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

A	B	Observações
NNITR	N(t)ITR	
EFV RPV	TDF/FTC ou ABC/3TC	TDF/FTC coformulado em comprimido único. ABC/3TC coformulado em comprimido único. EFV/TDF/FTC coformulado em comprimido único. RPV/TDF/FTC coformulado em comprimido único.
NVP	TDF/FTC	TDF/FTC coformulado em comprimido único.
IP potenciado com Ritonavir	N(t)ITR	
ATV/r DRV/r	TDF/FTC ABC/3TC	ATV/r: 300/100 mg <i>qd</i> . DRV/r: 800/100 mg <i>qd</i> .
ITI	N(t)ITR	
RAL	TDF/FTC ou ABC/3TC	TDF/FTC coformulado em comprimido único. ABC/3TC coformulado em comprimido único
EVG/c	TDF/FTC	EVG/c/TDF/FTC só disponível em coformulação.

Tabela 3.1 – Anexo

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

Fármaco /Associação	Recomendação de utilização	Observações
EFV	<ul style="list-style-type: none"> - Na ausência de mutações que conferem resistência a NNITR. - Em mulheres que não perspetivam engravidar. - Em doentes nos quais são excluídos distúrbios neuropsiquiátricos que contraindicam a prescrição deste fármaco. - Em doentes após exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O. 	<p>Todos os doentes devem ser alertados para os sintomas como sonolência, vertigens, perturbações da atenção e da concentração, sobretudo naqueles que executam tarefas que exigem a integridade de alguns circuitos neurocognitivos (ex: conduzir, trabalhar com máquinas de precisão, trabalhar por turnos, etc.).</p> <p>O EFV não é recomendado em mulheres grávidas, exceto no 3º trimestre de gravidez.</p> <p>A possibilidade de prescrição em regime de comprimido único contendo a associação EFV/TDF/FTC é uma das vantagens potenciais deste fármaco. Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de NNITR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</p>
RPV	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com infeção por VIH-1, com carga vírica inicial $<10^5$ cópias ARN-VIH-1/mL. - Em doentes com contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ $>200/mm^3$ - Em doentes que não estejam em tratamento com inibidores da bomba de protões. <p>Após exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O.</p>	<p>A todos os doentes que iniciam TARc contendo RPV deve ser recomendado tomar este fármaco após uma refeição calórica, para otimizar a absorção.</p> <p>Pode ser utilizado com antagonistas H2 mas 12h antes ou 4 horas depois</p> <p>A possibilidade de prescrição em regime de comprimido único contendo a associação RPV/TDF/FTC é uma das vantagens potenciais deste fármaco.</p> <p>Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de NNITR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</p> <p>Os dados de utilização de RPV com ABC/3TC são limitados.</p>
NVP	<ul style="list-style-type: none"> - Na ausência de mutações que conferem resistência a NNITRs. - Quando EFV ou RPV está contraindicado ou não é considerado o ARV adequado, de acordo com a situação clínico-epidemiológica do doente. - Em mulheres com contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ $<250/mm^3$ - Em homens com contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ $<400/mm^3$. - Após exclusão de insuficiência hepática moderada a grave (Child-Pug B ou C). - Após exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O. 	<p>Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de NNITR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</p> <p>NVP preferencialmente sob a formulação NVP XR</p>

ATV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes intolerantes ou contraindicações para o tratamento com EFV, RPV, NVP ou DRV/r. - Em doentes sem contraindicações para ATV/r, entre as quais interações medicamentosas, história de litíase renal. 	<p>A informação disponível permite presumir que a escolha de qualquer dos dois IPs, para a prescrição da combinação inicial de ARVs, é igualmente válida, independentemente da ordem em que aparecem na tabela, embora o estudo ACTG 5257 refira uma melhor tolerabilidade do DRV/r relativamente ao ATV/r.</p>
DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com intolerância ou contraindicações para o tratamento com EFV, RPV, NVP ou ATV/r. 	<p>A informação disponível permite presumir que a escolha de qualquer dos dois IPs, para a prescrição da combinação inicial de ARVs, é igualmente válida, independentemente da ordem em que aparecem na tabela, embora o estudo ACTG 5257 refira uma melhor tolerabilidade do DRV/r relativamente ao ATV/r.</p>
RAL	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com risco de interações medicamentosas complexas (ex: tratamento simultâneo de coinfeção VIH/VHC, terapêutica imunossupressora em doentes transplantados). - Em grávidas infetadas por VIH-1 e/ou VIH-2 que se apresentam tardiamente e nas quais seja necessário uma rápida redução da carga vírica plasmática, para diminuir o risco de transmissão mãe-filho de VIH, após ponderada a relação risco-benefício em conjunto com a grávida. 	<p>Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de ITI, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</p>
EVG/c	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH-1, intolerantes ou com contraindicações para o tratamento com EFV, RPV, NVP. 	<p>Não deve ser iniciado em pessoas com depuração estimada da creatinina <70mL/min.</p> <p>Recomenda-se a sua não utilização em pessoas com depuração estimada da creatinina <90mL/min, exceto se este for o regime preferencial para o doente.</p> <p>Pode ser tomado com um antiácido contendo alumínio ou magnésio, desde que separado pelo menos 4 horas da sua administração.</p> <p>A prescrição em regime de comprimido único é uma das vantagens potenciais deste fármaco.</p> <p>Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de ITI, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</p> <p>Atendendo a que o cobicistate inibe o CYP3A, existem diversas interações medicamentosas com fármacos que são metabolizados por este enzima.</p>
TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com infeção por VIH-1 e/ou por VIH-2, independentemente do valor da carga vírica basal. 	<p>Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal (BII).</p> <p>A utilização de TDF/FTC (ou 3TC) em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.</p>

ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH-1 e/ou VIH-2, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC). - Em doentes com valores de carga vírica plasmática <10⁵ cópias ARN VIH-1/mL 	<p>Deve ser prescrito com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular > 20% aos 10 anos.</p> <p>O único NNITR avaliado, em ensaios clínicos, para combinação com ABC/3TC é o EFV, pelo que, por insuficiência de dados, a combinação com NVP não está indicada, por rotina.</p> <p>A utilização de ABC/3TC em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.</p>
EFV/TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com infeção por VIH-1 (após exclusão de infeção por VIH-1 grupo O), com ARN VIH-1 <50 cópias/mL (supressão virológica) há mais de três meses no seu atual regime de terapêutica antirretrovírica combinada. 	<p>Não licenciado na Europa para tratamento inicial de doentes infetados por VIH. Porém, em alguns países, a experiência acumulada de prescrição inicial desta combinação de dose fixa, em doentes com carga vírica não previamente suprimida, tem sustentado a prescrição desta associação nestas circunstâncias. Devem ser mantidas as precauções referidas para cada um dos fármacos que compõem esta combinação de dose fixa.</p>

3.2.2. Regimes Alternativos

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

Princípios gerais de prescrição

- Os regimes alternativos de TARc recomendados resultam da associação de um ARV da coluna A com uma das coformulações referidas na coluna B da Tabela 4.
- A prescrição inicial de cada uma das classes de fármacos alternativos deve ter em atenção os requisitos referidos em apontamento (Tabela 4 – Anexo).
- A ordem das opções dos regimes alternativos para a TARc inicial está dependente das características individuais, do contexto clínico e dos fatores que impossibilitam a prescrição dos ARVs preferenciais.

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

A	B	Observações
IP potenciado com Ritonavir	N(t)ITR	
LPV/r SQV/r	TDF/FTC ou ABC/3TC ou AZT/3TC	LPV/r: 400/100 mg bid ou 800/200 mg qd. SQV/r: 1000/100 mg bid ou 2000/100 mg qd.

Tabela 3.2 – Anexo

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

Fármaco /Associação	Recomendação de utilização	Observações
LPV/r	- Em doentes infetados por VIH1 nos quais não é possível a prescrição dos regimes preferenciais contendo IP.	Em comparação com FPV/r e SQV/r, é o único IP coformulado com RTV, sem interferência com os alimentos, com posologia cómoda, podendo ser administrado duas vezes ou uma vez por dia.
SQV/r	- Em doentes infetados por VIH-1 nos quais não é possível a prescrição dos regimes preferenciais contendo os IP.	A utilização deste fármaco está associada com o prolongamento do intervalo PR e QT no ECG, em indivíduos saudáveis. SQV/r está contraíndicado em doentes com intervalo QT >450ms, em doentes com hipocaliemia e hipomagnesiemia refratárias, em doentes em tratamento com outros fármacos que prolongam o intervalo QT e em doentes em risco de ou com BAV completo sem <i>pacemaker</i> implantado.
TDF/FTC	- Em doentes com infeção por VIH-1, independentemente do valor da carga vírica basal.	Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal (BII). A utilização de TDF/FTC (ou 3TC) em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.
ABC/3TC	- Em doentes infetados por VIH-1, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC). - Em doentes com valores de carga vírica plasmática <10 ⁵ cópias ARN VIH-1/mL.	Deve ser prescrito com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular >20% aos 10 anos. A utilização de ABC/3TC em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.
AZT/3TC	- Em doentes infetados por VIH-1 nos quais não é possível prescrever um regime terapêutico com os fármacos preferenciais.	AZT pode causar mielossupressão, lipoatrofia e, raramente, acidose láctica com esteatose hepática.

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

4.1 Que esquemas prescrever

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

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

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

Princípios Gerais de Prescrição

- Até melhor informação, o tratamento antirretrovírico dos doentes infetados por VIH-2 deverá ser prescrito com precaução e após discussão do quadro clínico-epidemiológico com os centros com maior experiência no tratamento deste vírus.
- Até melhor informação, os regimes de TARc recomendados resultam da associação de um ARV da coluna A com uma das coformulações da coluna B, referidos na Tabela 5.
- O uso de regimes terapêuticos contendo NNTR e Enfuvirtida estão contraindicados no tratamento de doentes com infeção por VIH-2, por serem ineficazes.
- Os inibidores da protease potenciados (IP/r) apresentam atividade variável contra a protease de VIH-2, pelo que a sua prescrição deve tomar em consideração os apontamentos constantes da Tabela 4.1 - Anexo.
- Os inibidores de transferência de cadeia da integrase (ITI) aprovados são **Raltegravir e Elvitegravir**, este último potenciado com Cobicistato. Os resultados de estudos de caso com número reduzido de doentes sugerem que estes fármacos são efetivos na inibição da replicação de VIH-2 *in vivo*. A prescrição destes fármacos em doentes infetados por VIH-2 deve tomar em consideração os apontamentos referidos na Tabela 4 - Anexo.

- Embora tenha sido demonstrada, *in vitro*, atividade de MVC contra alguns isolados de VIH-2, a informação sobre a efetividade deste fármaco *in vivo* é insuficiente para sustentar qualquer recomendação sobre a indicação terapêutica nestes doentes.

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

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

Tabela 4.1 – Anexo

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

Fármaco/ Associação	Recomendação de utilização	Observações
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH-2, regimes contendo este IP/r revelaram resposta virológica e imunológica satisfatórias, de acordo com um estudo europeu. - Em grávidas infetadas por VIH-2 é o IP de eleição, se bem tolerado e na ausência de contra-indicações. 	É o único IP disponível em coformulação com Ritonavir.
SQV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH-2, que revelam intolerância ou contra-indicação a LPV/r, ou após insucesso terapêutico com combinações contendo LPV/r. - Em grávidas infetadas por VIH-2 é o IP alternativo em caso de intolerância ou de contra-indicação a LPV/r. 	A utilização deste fármaco está associada ao prolongamento do intervalo PR e QT no ECG, em indivíduos saudáveis. SQV/r está contra-indicado em doentes com intervalo QT > 450ms, em doentes com hipocaliémia e hipomagnesiémia refratárias, em doentes em tratamento com outros fármacos que prolongam o intervalo QT e em doentes em risco de ou com BAV completo sem <i>pacemaker</i> implantado.
DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com intolerância ou contra-indicações para o tratamento com LPV/r e SQV/r. - Em grávidas infetadas por VIH-2 intolerantes a LPV/r ou SQV/r, após ponderada a relação risco-benefício em conjunto com a grávida. 	Na infeção por VIH-2, deverá adotar-se posologia idêntica à utilizada na infeção por VIH-1.
RAL		Não há, neste momento dados disponíveis acerca das combinações terapêuticas mais eficazes que incluam este fármaco, pelo que a sua prescrição deve ser efetuada, sempre que possível, em protocolos de investigação clínica.
EVG/c		Não há, neste momento dados disponíveis acerca das combinações terapêuticas mais eficazes que incluam este fármaco, pelo que a sua prescrição deve ser efetuada, sempre que possível, em protocolos de investigação clínica. Quando indicada, a prescrição deste fármaco deve tomar em consideração as observações referidas na tabela 3.1 Anexo, página 14.
TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com infeção por VIH-2, independentemente do valor da carga vírica basal. 	Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal (BII).
ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH-2, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC). 	Esta coformulação deve ser prescrita com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular >20% aos 10 anos.

AZT/3TC	- Em doentes infetados por VIH-2 nos quais não é possível prescrever um regime terapêutico com TDF/FTC ou ABC/3TC.	AZT pode causar mielossupressão, lipoatrofia e, raramente, acidose láctica com esteatose hepática.
----------------	--	--

Notas adicionais

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

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

5.1. Definição de falência virológica

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

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

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

Tabela 5.1 Medidas a adotar perante um doente em falência virológica

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

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

- a) Utilização de 2 ou, preferencialmente, 3 fármacos ativos (incluindo fármacos ativos de classes previamente usadas), sendo pelo menos 1 fármaco de uma classe não utilizada previamente (por exemplo, inibidor da integrase, inibidor do correceptor CCR5 ou inibidor da fusão); se as opções forem limitadas, considerar a inclusão do doente em ensaios clínicos de fármacos experimentais e/ou com novos mecanismos de ação.
- b) Evitar sempre a monoterapia funcional. Assim, deve-se protelar a mudança terapêutica se estão disponíveis <2 fármacos ativos, exceto em doentes com baixa contagem de linfócitos T CD4⁺ (<100 células/mm³) ou em alto risco de deterioração clínica. O objetivo desta estratégia é, na impossibilidade de se conseguir construir um esquema eficaz, tentar obter a preservação da função imunológica por intermédio da redução parcial da carga vírica (redução >1log) através da reciclagem de fármacos previamente utilizados.
- c) Evitar utilizar NNITR em doentes com experiência prévia a esta classe de fármacos; a exceção é a etravirina, potencialmente ativa, dependendo do perfil de resistência.
- d) Selecionar, sempre que possível, um IP/r ativo e evitar a utilização num mesmo regime de dois IP.

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

5.4. Definição de *blip*

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

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

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

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

6.1.1 Para simplificação

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

6.1.1 Mudança de TARc para simplificação do regime terapêutico

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

Objetivos

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

Abordagens

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

- Uso de coformulações: as associações de TDF/FTC com EFV e TDF/FTC com RPV poderão ser substituídas pelas coformulações de EFV/FTC/TDF e FTC/RPV/TDF, respetivamente (um comprimido uma vez por dia)
- Utilização de nevirapina 400mg XR, uma vez por dia, em substituição da nevirapina 200mg, duas vezes por dia.

b) Redução das classes terapêuticas:

- Opções terapêuticas em doentes que tenham contra-indicações a curto ou médio prazo na utilização de uma classe terapêutica
 - 1) **Biterapia (IP+1NITR) ou (IP+ITI)**: existem alguns estudos com duração de 144 semanas que já demonstraram eficácia sobreponível à TARc tripla (**ATLAS; SALT; HARNESSE; NEAT; PROGRESS**), pelo que poderão vir a ser opções a ponderar, em grupos particulares de doentes.

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

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

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

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

Abordagens

a) Substituição de classes terapêuticas

- O inibidor da protease (IP) poderá ser substituído por um inibidor da integrase (ITI) desde que os 2 NITR que compõem a combinação inicial permaneçam ativos; os objetivos desta mudança podem ser minorar efeitos metabólicos (intolerância) ou evitar interações medicamentosas.
- O IP poderá ser substituído por um NNITR, para alterar o perfil de tolerabilidade, tal como a substituição por nevirapina (melhor perfil metabólico) ou por rilpivirina (melhor perfil lipídico e, ao mesmo tempo, melhor posologia e

possibilidade de uso de uma coformulação). No caso de o IP ser substituído por efavirenze, por intolerância, daqui pode resultar igualmente a simplificação do regime terapêutico (menor número de comprimidos).

- Outro exemplo de substituição de classes terapêuticas é a mudança do inibidor de fusão de fraca tolerabilidade (enfuvirtida), por um inibidor da integrase ou por um inibidor dos corretores CCR5, embora neste último caso tenha de haver um conhecimento prévio do resultado do teste de tropismo viral.

7. Recomendações sobre a terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) na infecção aguda por VIH.

Embora, do ponto de vista fisiopatológico, faça sentido iniciar a terapêutica antirretrovírica na infecção aguda, não existe consenso nem evidência científica do benefício a longo prazo desta opção, exceto em relação a situações específicas. Qualquer decisão sobre o início da terapêutica antirretrovírica na infecção aguda, deve ter sempre em conta a opinião do doente, essencial para a adesão ao esquema terapêutico.

7.1 Definição

- Entende-se por infecção aguda, aquela que ocorre após a exposição ao VIH nas 2 a 8 semanas anteriores, acompanhada de sintomas clínicos, virémia detetável (ARN VIH >1000 cópias/mL) e teste serológico negativo ou indeterminado (ELISA negativo ou fracamente positivo associado a uma banda no WB).

7.2 Abordagem da infecção aguda por VIH

- A abordagem terapêutica na infecção aguda por VIH deve efetuar-se de acordo com o indicado na Tabela 7.1
- **O teste de resistência deve ser realizado sempre**, independentemente da decisão de início da terapêutica ou, pelo menos, deve proceder-se a uma colheita de amostra de plasma para ser congelado e eventual análise posterior.
- Apontam-se como benefícios do diagnóstico e tratamento de Infecção aguda do VIH:
 - a) A nível individual: diagnóstico precoce e seguimento adequado do doente com ou sem tratamento; diagnóstico de todas as outras doenças sexualmente transmissíveis.
 - b) A nível de saúde pública: evitar propagação da infecção aos seus parceiros sexuais e/ou reconhecimento dos que já estão infetados.

Tabela 7.1 Abordagem terapêutica na infecção aguda por VIH

Situações específicas com indicação para iniciar TARc	Regimes de TARc	Duração da TARc
<ol style="list-style-type: none">1. Doentes com eventos definidores de SIDA.2. Doentes com linfócitos T CD4⁺ <350 céls/mm³ no 3^o mês e nos meses subsequentes.3. Doença aguda grave e prolongada, sobretudo com atingimento do SNC.	<ul style="list-style-type: none">- Devem ser instituídos os mesmos regimes da terapêutica inicial tendo em conta as características do doente.- Na ausência de resultado do teste de resistência deve optar-se por um regime terapêutico contendo um IP potenciado.	<ul style="list-style-type: none">- Permanente. Após o início da terapêutica e à luz dos conhecimentos atuais, esta não deve ser interrompida, tal como na doença crónica.

8. Recomendações sobre terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes com outras coinfeções.

Este Capítulo encontra-se em revisão.

9. Saúde reprodutiva e gravidez.

Recomendações para a prevenção da transmissão mãe-filho da infeção por VIH.

Abordagem na pré-conceção

1. Mulher infetada por VIH

Recomendada consulta pré-concepcional

- a) Avaliação clínica e correção de fatores de risco.
- b) Se já está sob TARc: avaliar segurança e toxicidade dos fármacos na gravidez. Ponderar alteração do esquema se contiver efavirenze.
- c) Exame ginecológico e citologia cervical.
- d) Informar sobre o risco de transmissão mãe-filho da infeção por VIH e estratégias para a sua redução.
- e) Enfatizar que a TARc durante a gravidez é a medida mais eficaz para evitar a transmissão mãe-filho da infeção por VIH e discutir a importância de uma boa adesão.

2. Casais serodiscordantes para VIH

Os casais que desejam procriar devem ter uma consulta pré-concepcional, devendo as condutas ser individualizadas. Está recomendado o início de TARc no parceiro infetado, independentemente do número de linfócitos T CD4⁺:

CD4 ⁺ ≤550/mm ³ :	iniciar TARc (AI)
CD4 ⁺ >550/mm ³ :	iniciar TARc (BIII)

O risco de transmissão do VIH ao parceiro não infetado é baixo quando o parceiro infetado está sob TARc, com carga vírica indetetável e na ausência de outras IST. Este facto torna legítima a discussão, com o casal, sobre a opção do método natural de conceção, confinado ao período fértil. No entanto, é importante informar que a TARc não elimina completamente o risco de transmissão da infeção por VIH, devendo esse risco ser assumido pelo casal.

A profilaxia pré-exposição (PrEP) periconcepcional pode ser considerada **(CIII)**, embora a sua utilidade nos casos em que o parceiro infetado está sob TARc não tenha sido estudada.

2.1 Mulher seropositiva /Homem seronegativo

Informar sobre período fértil e aconselhar a autoinseminação no período fértil.

2.2 Mulher seronegativa/Homem seropositivo

Abordar as opções de parentalidade existentes, estratificando por ordem crescente de risco de infeção para a mulher:

- a) Adoção ou inseminação com esperma de dador negativo para VIH.
- b) Técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) após tratamento de "descontaminação" do esperma.
- c) Conceção natural confinada ao período fértil, com os seguintes pressupostos:
 1. Progenitor masculino deve iniciar TARc, independentemente da contagem de linfócitos T CD4⁺, e obter carga vírica indetetável antes da tentativa de conceção (AIII).
 2. Avaliação de fator masculino: espermograma.
 3. Se, durante um período de 6 meses, não for conseguida a gravidez, orientar para estudo de infertilidade (no caso de a mulher apresentar uma idade superior a 36 anos, orientar precocemente para uma unidade de procriação medicamente assistida).

Prevenção da transmissão mãe-filho da infeção por VIH-1.

Gravidez

A gravidez constitui uma **indicação absoluta** para iniciar (ou manter) um esquema de TARc.

1. Grávida sem experiência prévia de TARc

- Quando iniciar

No fim do 1º trimestre: **entre as 10 e as 12 semanas.**

No entanto, importa sublinhar que **deve ser iniciada mais cedo**, se existir imunodepressão grave ou carga vírica elevada.

O fundamento para diferir o início de terapêutica para depois do 1º trimestre é, principalmente, obviar a uma má adesão e irregularidades nas tomas, motivadas por náuseas e vômitos, frequentes no 1º trimestre.

- O que iniciar

O esquema preferencial deve conter 2 NTR e 1 IP potenciado (um fármaco da coluna A e um fármaco/associação da coluna B), de acordo com a Tabela 12.1, respeitando as recomendações e comentários da Tabela 12.1 – Anexo. **Embora o AZT tenha uma experiência de utilização alargada, é um fármaco que, progressivamente, tem vindo a ser menos utilizado, não estando atualmente recomendado em primeira linha para o tratamento da infeção crónica dos adultos.**

A escolha dos IP depende da experiência da sua utilização na gravidez e dos resultados de estudos da sua farmacocinética neste contexto.

Tabela 9.1 Terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) na gravidez: regimes terapêuticos recomendados

A	B	Observações
IP potenciado com Ritonavir	N(t)ITR	
LPV/r ou SQV/r ou ATV/r	AZT + 3TC ou TDF/FTC ou ABC/3TC	AZT+3TC coformulado em comprimido único TDF/FTC coformulado em comprimido único. ABC/3TC coformulado em comprimido único.

Tabela 9.1 – Anexo. Terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) na gravidez: fármacos e coformulações

Fármaco/Associação	Recomendação de utilização e comentários
AZT/3TC	- A associação AZT+3TC é uma opção, devido à longa experiência existente de utilização do AZT durante a gravidez. Não utilizar na hepatite B cónica.
TDF/FTC	- Os regimes terapêuticos que incluem a associação TDF/FTC são seguros e eficazes. - Em mulheres com indicação para iniciar TARc, independentemente do facto de estarem grávidas, é uma boa opção, conforme as orientações para iniciar TARc no adulto (CII) . - Em mulheres com hepatite crónica B, constitui a associação de NITR recomendada.
ABC/3TC	- Os regimes que incluem a associação ABC/3TC são igualmente seguros e eficazes. - Em mulheres com indicação para iniciar TARc, independentemente do facto de estarem grávidas, é uma boa opção, conforme as orientações para iniciar TARc no adulto (CII) .
LPV/r	- É um IP de utilização preferencial na gravidez, não apresenta evidência de teratogenicidade em humanos e é bem tolerado. A toma única diária não é recomendada na gravidez.
SQV/r	- É um IP de utilização preferencial na gravidez, bem tolerado. As concentrações séricas são adequadas com a dose padrão. Não deve ser administrado em doentes com alterações da condução ventricular (eventual prolongamento do intervalo PR e/ou QT no ECG).
ATV/r	- É um IP de utilização preferencial na gravidez. Sem evidência de teratogenicidade humana. O risco teórico de exacerbação de hiperbilirrubinémia neonatal não foi observado em ensaios clínicos.
DRV/r	- O darunavir potenciado com ritonavir também pode constituir uma opção, estando em estudo a utilização da posologia bidiária na gravidez..

2. Outras situações

A Tabela 12.2 refere diferentes apresentações de mulheres grávidas cuja situação em relação à infeção por VIH ou à terapêutica antirretrovírica é diversa e a respetiva atitude clínica.

Tabela 9.2 Terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) na gravidez: atitude de acordo com a situação da grávida.

Situação	Atitude	Comentários
Grávida já sob TARc anterior à concepção	Manter o regime de TARc, se estiver a ser eficaz	- Apesar do EFV ser um fármaco pertencente à categoria D da classificação da FDA, os últimos estudos referem que a taxa de anomalias é idêntica à taxa de anomalias em mulheres grávidas expostas a esquemas sem efavirenze no 1º trimestre. Portanto, em caso de regime de TARc eficaz com EFV, este pode ser mantido, em consonância com as Recomendações da British HIV Association (BHIVA).
Grávida com experiência anterior de TARc mas que não está sob terapêutica	Ponderação individualizada	- A ponderação deve ser efetuada com base nos fármacos anteriormente utilizados, razões da descontinuação e eventual presença de mutações de resistência.
Grávida com diagnóstico tardio ou sem TARc e que se apresenta após as 28 semanas de gravidez.	Iniciar TARc de imediato	- Se a carga vírica for muito elevada (>100.000 cópias/mL), considerar a associação de raltegravir ao esquema terapêutico, embora não existam estudos controlados em mulheres grávidas. Os estudos de farmacocinética do raltegravir na gravidez, apontam para não haver necessidade de ajuste da dose no 3º trimestre, sendo aconselhada a dose padrão: 400 mg de 12/12h.
<i>Elite controllers</i>	Efetuar profilaxia da transmissão mãe-filho	- Define-se <i>elite controllers</i> como a pequena proporção de indivíduos infetados pelo VIH que, sem tratamento, têm carga vírica plasmática indetetável, em mais de duas determinações e com duas técnicas diferentes. - Na gravidez, apesar de carga vírica indetetável, assume-se a necessidade de efetuar a profilaxia da transmissão mãe-filho.

3. Considerações sobre outros fármacos ARV na gravidez e outras associações terapêuticas:

Esquemas baseados em NNITR

- A nevirapina não deve ser iniciada em mulheres com contagens de linfócitos T CD4⁺ >250/mm³. Esquemas com nevirapina, anteriores à gravidez, podem ser mantidos, independentemente do número de linfócitos T CD4⁺.
- O efavirenze (categoria D/FDA) deve ser evitado no 1º trimestre devendo optar-se, nas mulheres que planeiem engravidar, por um esquema que não contenha este fármaco. No entanto, nas situações em que a mulher se apresenta já com 5-6 semanas de gravidez (por exemplo, nos casos de gravidez não planeada), não existe fundamento para alteração do esquema terapêutico, dada a longa semivida do efavirenze.
- Existe pouca experiência de utilização de etravirina e rilpivirina na gravidez, não existindo, à data, evidência de teratogenicidade em estudos com animais.

Outros fármacos ARV

- A experiência de utilização na gravidez é ainda muito limitada para os inibidores da entrada, inibidores da integrase e alguns inibidores da protease, embora possa ser considerado não alterar esquemas em curso com esses fármacos.

Monitorização laboratorial

Os exames laboratoriais são os mesmos requeridos para a vigilância da gravidez de mulheres não infetadas por VIH, acrescidos de monitorização da função hepática, serologia do CMV e do VHC, teste de resistência de VIH, monitorização da carga vírica plasmática e populações linfocitárias. A monitorização da concentração sérica de fármacos (TDM) não é um exame de rotina na gravidez, ficando reservado para situações específicas e pontuais.

Periodicidade:

- Teste de resistência de VIH: antes de iniciar TARc e quando houver subida da carga vírica (ou ausência de descida), apesar de boa adesão à TARc.
- Carga vírica:
 - a) **Se já sob TARc anterior à gravidez:** em cada trimestre e às 35-36 semanas
 - b) **Sem TARc:** antes do início da TARc, 2 a 6 semanas após o seu início e, mensalmente, até atingir carga vírica indetetável. Posteriormente, uma determinação por trimestre e às 35-36 semanas para planear a via de parto. Se a opção for parto vaginal, entre as 35 semanas e o parto, deve quantificar-se a intervalos de 2 a 3 semanas.
- Populações linfocitárias:

Em mulheres sob TARc e imunologicamente estáveis, basta uma determinação durante a gravidez. Se linfócitos T CD4⁺ <200/mm³, a periodicidade da determinação deverá ser individualizada. Nos casos de início de TARc na gravidez, deverá efetuar-se trimestralmente.

Técnicas invasivas de diagnóstico pré-natal

Quando existe indicação para amniocentese, esta deve ser realizada quando a carga vírica é indetetável. Se a virémia é muito elevada e existe necessidade de rápida supressão virológica, recomenda-se a associação de raltegravir ao esquema terapêutico. A amniocentese deve ser adiada até obter a supressão virológica. Quando o procedimento não pode mais ser adiado, e a carga vírica não está indetetável, recomenda-se a administração de uma dose de nevirapina (200 mg *po*), 2 a 4 horas antes da amniocentese.

Existem poucos dados acerca da biopsia de vilosidades e da cordocentese em grávidas infetadas por VIH, sendo estes procedimentos considerados menos seguros.

Rutura prematura e pré-termo de membranas

1. Idade gestacional <34 semanas

Não existem dados para definir qual a melhor conduta e a decisão deve ser individualizada. Os esteróides para aceleração da maturidade pulmonar fetal devem ser administrados, seguindo os protocolos utilizados em grávidas não infetadas por VIH. Na ausência de sinais clínicos de amnionite, pode ser adotada uma atitude expectante e iniciada antibioterapia, seguindo os protocolos que se aplicam a grávidas não infetadas por VIH. A decisão do momento do parto deve ser objeto de discussão multidisciplinar.

Quando há indicação para terminar a gravidez e a carga vírica não está indetetável, recomenda-se a administração de nevirapina (200mg *po*), duas a quatro horas antes da cesariana, ou considerar a toma de tenofovir (600mg) ou raltegravir (400mg).

2. Idade gestacional >34 semanas

O parto deve ser programado, uma vez que não existe evidência de benefício em prolongar a gravidez.

A avaliação obstétrica é fundamental para a decisão de indução do trabalho de parto ou cesariana. A indução com prostaglandinas não está contraindicada em mulheres infetadas por VIH.

Se a carga vírica é indetetável, pode ser programado parto vaginal. Recomenda-se iniciar perfusão com AZT EV (ver a posologia na secção do parto)

Com virémias superiores a 1.000 cópias/mL, é preferível optar por cesariana. Recomenda-se iniciar perfusão com AZT EV e a administração de nevirapina (200mg *po*), duas a quatro horas antes da cesariana.

Entre a indetetabilidade e as 1.000 cópias/mL, deve ponderar-se a trajetória na descida da carga vírica, a duração e a adesão à TARc e os fatores obstétricos para a decisão da via de parto. Recomenda-se a perfusão com AZT EV.

Teste rápido

O teste rápido deve estar disponível em todos os Serviços de Obstetrícia onde haja partos, quer no sector público, quer no sector privado da Saúde. Deve ser realizado em mulheres em trabalho de parto ou em que a situação materno-fetal condicione a indicação de parto a curto prazo, nas seguintes situações:

- Gravidez não vigiada
- Gravidez vigiada mas sem serologia no 3º trimestre (32 semanas)
- Gravidez pré-termo, apenas com serologia no 1º trimestre
- Gravidez em qualquer idade gestacional com história clínica ou epidemiológica que coloque um risco acrescido de primoinfeção recente

Fora do contexto peri-parto, deve ser realizado:

- Antes de uma técnica invasiva de DPN, se a grávida não for portadora de documentação da serologia para o VIH.

Parto

A opção da via de parto deve ser discutida com a grávida, devidamente informada, e a sua decisão respeitada. Não existe evidência científica que fundamente o benefício da cesariana eletiva em grávidas sob TARc quando a virémia materna é inferior a 1.000 cópias/mL.

Quando a carga vírica é indetetável, pode ser planeado parto vaginal. Com valores de carga vírica superiores a 1.000 cópias/mL, é recomendada a cesariana eletiva **(AII)**. Para virémias entre a indetetabilidade e as 1.000 cópias/mL, a decisão deve ser individualizada, atendendo à trajetória de descida da carga vírica e à duração e adesão à TARc.

A cesariana eletiva para profilaxia da transmissão mãe-filho deve ser programada para as 38 semanas. Se a carga vírica for indetetável e a indicação para cesariana for outra (obstétrica ou materna) pode ser agendada para as 39/40 semanas.

A cesariana em trabalho de parto não tem um efeito protetor da transmissão vertical, mas a duração da rutura da bolsa de águas tem um efeito facilitador da transmissão vertical em mulheres com diferentes valores de virémia plasmática, medicadas ou não: a cada hora de “bolsa de águas rota” (BAR), existe um aumento de risco de 2%. **Em mulheres sob TARc e com carga vírica <1.000 cópias/ml, a duração da rutura de membranas não se associa a um risco acrescido de transmissão do VIH.**

O parto vaginal deve ser eutócico, devendo evitar-se o parto instrumental (fórceps/ventosa) **(BIII)**. Se for absolutamente necessário, deve preferir-se o fórceps. Durante o trabalho de parto deve evitar-se a monitorização interna **(BIII)** e a rutura artificial da bolsa de águas **(BIII)**.

A clampagem do cordão deve ser precoce e o RN limpo com água e sabão

Profilaxia intraparto

Desde os resultados do ensaio clínico ACTG-076, publicados em 1994, que o AZT EV tem sido recomendado para profilaxia intraparto em países desenvolvidos, na dose de 2mg/Kg na 1ª hora e 1mg/kg/h nas horas seguintes. A estabilidade da concentração intracelular é atingida às 3 horas, razão pela qual deve ser iniciado 3 horas antes de uma cesariana eletiva. No trabalho de parto, deve ser iniciado quando se estabelecem contrações regulares ou, na ausência desse padrão, quando ocorre rutura de membranas.

Nas recomendações britânicas de 2012, o AZT EV deixou de constituir uma recomendação universal, tendo ficado definidos os diversos cenários nos quais está indicado. **Também as recomendações dos Estados Unidos, revistas em maio de 2014, consideram desnecessária a administração de AZT EV em mulheres sob TARc e com carga vírica <1000 cópias/mL, perto do parto, e independentemente da via de parto.**

Considera o painel que se impõe definir, em Portugal, as situações em que é **dispensável** administrar AZT em perfusão endovenosa. Todas as seguintes condições devem estar presentes:

- Gravidez de termo
- TARc durante a gravidez, com boa adesão
- **Carga vírica < 1000 cópias/mL perto do parto (determinada, no máximo, nas últimas 6 semanas),** desde que exista boa adesão à terapêutica e evolução favorável da resposta virológica.
- **Ausência dos seguintes fatores de risco: hemorragia por descolamento placentar, corioamnionite.**

O esquema terapêutico em curso na gravidez deve ser mantido durante o trabalho de parto, respeitando o horário das tomas.

Em todas as outras situações, continua a ser recomendado fazer AZT EV intraparto. Em grávidas que cheguem ao parto com virémia superior a 1.000 cópias/mL, estando sob TARc, considerar a associação de nevirapina (200mg *po*), em toma única, no início do trabalho de parto ou logo que possível. Nos casos de cesariana eletiva, a toma de nevirapina deve ser efetuada 3 a 4 horas antes.

Existe evidência científica que sustenta a profilaxia combinada neonatal em filhos de mulheres infetadas pelo VIH que não fizeram TARc na gravidez **(A1)**.

Às grávidas que se apresentem em trabalho de parto, sem terem feito qualquer TARc na gravidez, deve ser feita imediatamente colheita para determinação de carga vírica e populações linfocitárias e deve ser administrado AZT EV + toma única de nevirapina (200mg *po*) + lamivudina/3TC (150mg *po*). Após o parto, deve manter-se AZT+3TC durante um mínimo de 7 dias ou, idealmente, passar para um esquema que inclua um inibidor da protease, até avaliação da indicação para manter terapêutica, de acordo com as recomendações do adulto.

Tabela 9.3 Profilaxia intraparto e neonatal: cenários.

Cenário	Gravidez	Parto	Recém-nascido ¹
1	Efetou TARc e carga vírica indetetável, perto do parto	A profilaxia não é necessária (nos casos de gravidez de termo, sem corioamnionite e sem descolamento placentário).	AZT po ³ - 4 mg/kg de 12/12h, durante 4 semana
2	Efetou TARc e carga vírica detetável <1000 cópias/mL perto do parto	AZT dispensável se existir comprovada adesão à TARc e evolução favorável da carga viral e ausência de fatores de risco para transmissão mãe-filho ² . Caso contrário deve administrar-se: AZT em perfusão EV - 2mg/Kg (1ª hora) - 1mg/Kg/h (horas seguintes), até laqueação do cordão Início da administração: parto vaginal: quando existir contrações regulares ou ocorrer rutura da bolsa de águas, cesariana eletiva: 3h antes	AZT po ³ - 4 mg/kg de 12/12h, durante 4 semanas Nos casos em que há indicação para perfusão de AZT EV na mãe considerar profilaxia combinada (vide fármacos e doses no cenário 3).
3	TARc iniciada há menos de 4 semanas ou carga vírica desconhecida	AZT em perfusão EV + NVP 200mg po em toma única. - Início, dose e ritmo de perfusão de AZT idêntico ao cenário 2. - NVP: se parto vaginal, toma única no início do trabalho de parto. Se cesariana eletiva, administrar toma única 3 horas antes.	Considerar profilaxia combinada: AZT + 3TC (4 semanas) + NVP (2 semanas) ³ AZT - 4mg/Kg de 12/12h 3TC - 2mg/Kg de 12/12h NVP - 2mg/Kg 24/24h (1ª semana) e 4mg/kg 24/24h (2ª semana) Se mãe medicada com NVP > 3 dias, iniciar logo 4mg/Kg/dia.
4	TARc em falência virológica. Carga vírica >1000 cópias/mL	AZT em perfusão EV. A associação de outros fármacos depende do teste de resistências. Consultar médico com experiência em infecção por VIH.	AZT po durante 4 semanas. ³ O regime profilático ideal não é conhecido. Ponderar regime combinado com base no teste de resistência materno. Consultar pediatra com experiência em infecção VIH.

5	Grávida em trabalho de parto, sem ter feito TARc durante a gravidez	<p>- Colher sangue para determinar carga vírica e estudo de subpopulações linfocitárias.</p> <p>- Administrar AZT EV + Nevirapina 200mg po (dose única) + 3TC 150 mg 12/12h po.</p> <p>Após o parto:</p> <p>- Manter terapêutica com AZT + 3TC de 12/12h (7 dias) ou com AZT + 3TC + um inibidor da protease potenciado (7 dias).</p>	- Considerar profilaxia combinada regimes posológicos idênticos ao cenário 3. ³
6	Sem TARc na gravidez	Sem profilaxia intraparto	<p>Profilaxia combinada:</p> <p>AZT+3TC (4 semanas) + NVP (2 semanas)³</p> <p>- Posologia idêntica à do cenário 3.</p>

Notas: ¹ Em caso de:

RN pré-termo: <35 semanas: profilaxia com AZT com a seguinte posologia: 30-34 semanas - 2 mg/Kg 12/12h (2 semanas) + 3mg/Kg 12/12h (2 semanas seguintes).

<30 semanas: profilaxia com AZT com a seguinte posologia: 2mg/Kg 12/12h (4 semanas).

Na profilaxia combinada, a posologia da NVP é a seguinte:

Peso ao nascer: > 2000g: 12mg/dose po dias 1,3 e 7 de vida

1500-2000g: 8mg/dose po dias 1,3 e 7 de vida

RN com intolerância oral: AZT EV: 1,5mg/Kg 6/6h no RN de termo; 1,3 mg/Kg 12/12h no RN pré-termo.

² Factores de risco intraparto: descolamento placentar, hemorragia, corioamnionite,.

³ Iniciar tão precocemente quanto possível, nas primeiras 4-12h de vida. É pouco provável que o início depois das 48h tenha algum benefício.

Em qualquer cenário, a **inibição do aleitamento materno** é fortemente recomendada **(AI)**.

Suspensão da TARc após o parto

A suspensão dos fármacos ARV após a gravidez pode ser considerada em mulheres que não tinham indicação para iniciar TARc, para além do facto de se encontrarem grávidas, segundo as recomendações no adulto: assintomáticas e com **linfócitos T CD4⁺ >500/mm³** antes do início do esquema ARV. A decisão de suspender a TARc, após o parto, deve ser planeada ao longo da gravidez, equacionando a opção da mulher, o estágio serológico do parceiro e a adesão a medidas de prevenção da transmissão horizontal.

A suspensão dos fármacos deve ter em atenção a semivida dos fármacos utilizados, evitando a monoterapia funcional e consequente risco de emergência de resistências.

Prevenção da transmissão mãe-filho da infeção por VIH-2.

Não existem ensaios clínicos que fundamentem o benefício da profilaxia da transmissão vertical. As recomendações que possam ser emanadas baseiam-se na experiência clínica e na adoção de estratégias baseadas no VIH-1.

O VIH-2 tem uma história natural diferente do VIH-1, uma resposta diferente aos fármacos e um perfil distinto na aquisição de mutações de resistência.

Os NNITR não atuam no VIH-2, pelo que **a nevirapina não deve ser utilizada** na profilaxia intraparto ou neonatal.

Em Portugal, a taxa de transmissão publicada pelo Grupo de Trabalho sobre Infeção por VIH na Criança referente ao ano de 2013 foi de 1% (2 em 197 crianças).

Na ausência de evidência validada, recomenda-se que seja adotada a seguinte estratégia:

- **TARc combinada (2 NITR + 1 IP potenciado)**. Entre os IP, apenas estão indicados lopinavir, saquinavir ou darunavir. .

- **O início** do esquema combinado de profilaxia pode ser diferido para as 28 – 32 semanas em mulheres com carga vírica indetetável e linfócitos T CD4⁺ >500/mm³.

- **O tipo de parto** pressupõe as recomendações idênticas às do VIH-1.

- **A profilaxia intra-parto** é semelhante à preconizada para o VIH-1, com a **exceção** de que não devem ser utilizados NNITR, **não sendo recomendada a utilização de nevirapina**.

- **AZT** *po* no recém-nascido. Pode ser ponderada a associação de outro NITR na profilaxia do RN se persistir carga vírica materna elevada e/ou resistência documentada ao AZT e/ou na presença de fatores de risco de transmissão obstétricos.

- **Inibir o aleitamento materno**.

Prevenção da transmissão mãe-filho da coinfeção por VIH-1 e VIH-2.

Na coinfeção VIH1/VIH2, as recomendações são as preconizadas para a infeção pelo VIH1. Os inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNITR) não devem ser utilizados, porque não atuam no VIH-2.

Acompanhamento pós-natal dos RN expostos ao VIH.

O diagnóstico da infeção por VIH na criança até aos 18 meses de idade efetua-se com base em exames virológicos (PCR-ARN ou PCR-ADN). A PCR-ADN é o método preferido nos RN sujeitos a profilaxia combinada (por a replicação viral poder ser suprimida) e nas situações em que o valor de carga vírica por PCR-ARN for baixo (descritos casos de falsos positivos nestas circunstâncias). A serologia não tem valor diagnóstico, uma vez que há passagem transplacentar de anticorpos anti-VIH da mãe infetada, os quais podem persistir até aos 18 meses de idade.

O RN exposto deve ser acompanhado clínica e laboratorialmente.

Calendarização das PCR-ADN/ARN para o VIH:

- 1º < 48h de vida
- 2º às 6 semanas. Duas semanas após terminar profilaxia
- 3º 4 meses

Nas situações de elevado risco de transmissão considerar avaliação adicional aos 14-21 dias.

Um teste virológico positivo obriga a uma confirmação urgente.

O diagnóstico de infeção VIH é estabelecido com base no resultado positivo de dois testes virológicos em duas amostras diferentes.

Após os 18 meses de idade, o diagnóstico pode ser efetuado por métodos imunoenzimáticos (EIA).

A exclusão de infeção por VIH numa criança não amamentada pode ser baseada em:

- Dois testes virológicos negativos, sendo um realizado com mais de 1 mês de idade e outro com 4 ou mais meses de idade
- teste serológico negativo para deteção de Ac anti-VIH, com idade superior a 6 meses de idade numa criança sem outra evidência clínica ou laboratorial de infeção VIH

O aleitamento materno não está recomendado, sendo a fórmula láctea disponibilizada gratuitamente até aos 12 meses de idade (circular normativa nº23/DSR de 29-12-2009). Se se

verificou o aleitamento materno só se pode excluir a infeção do lactente perante dois exames virológicos negativos realizados 2 e 6 semanas após a sua suspensão.

Profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* com cotrimoxazol: iniciar às 4 semanas, após completar a TARc profilática, e manter até exclusão da infeção por VIH.

Nas situações de baixo risco de transmissão da infeção por VIH e primeira PCR (ADN) negativa, é admissível considerar não iniciar cotrimoxazol, pelo risco de toxicidade se sobrepor ao benefício esperado.

10. Recomendações sobre a terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em crianças com infeção crónica por VIH-1.¹

A TARc tem objetivos comuns em todos os doentes infetados. Em idade pediátrica reveste-se de algumas especificidades que é importante considerar:

- A infeção é adquirida por transmissão mãe-filho na maioria dos casos.
- Existe frequentemente exposição perinatal a fármacos ARV.
- É necessário utilizar testes virológicos para o diagnóstico abaixo dos 18 meses de idade.
- A infeção ocorre num período de grande imaturidade imunológica e fisiológica, cursando com manifestações clínicas diferentes e morbilidade e mortalidade mais elevadas e mais precoces que no adulto.
- Os valores normais de linfócitos T CD4⁺ variam consoante a idade, sendo mais elevados em idades mais precoces.
- O valor da carga vírica nos lactentes e crianças é muito elevado e a resposta à TARc pode ser mais lenta que no adulto
- A farmacocinética dos ARV modifica-se com a idade, de acordo com a maturação dos órgãos envolvidos no metabolismo dos fármacos.
- Os lactentes e crianças necessitam de formulações pediátricas.
- Existem especificidades da adesão à terapêutica nas diferentes faixas etárias.

10.1 Quando iniciar a TARc em crianças infetadas pelo VIH1 sem terapêutica prévia

A decisão de iniciar a TARc deve ser individualizada e discutida com a criança e com a família, tendo em conta o risco de progressão segundo a idade, o valor dos linfócitos CD4⁺ e da carga vírica, as coinfeções e comorbilidades, os efeitos secundários dos fármacos, a situação psicossocial e a dificuldade de uma adesão elevada e continuada. Atualmente verifica-se uma tendência para um início mais precoce da TARc e para uma continuação com esquemas simplificados e de menor toxicidade.

¹ Estas recomendações aplicam-se a recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes em estágio pubertário I a III, segundo a escala de Tanner. Para os adolescentes em estágio pubertário IV ou V aplicam-se as recomendações terapêuticas para adolescentes e adultos.

Tabela 10.1 Quando iniciar a TARc em crianças com infecção pelo VIH1 sem terapêutica prévia

Idade	< 1 ano	1 a <3 anos	3 a < 5 anos	≥ 5 anos
Estadio clínico	Todos	CDC B* e C	CDC B* e C	CDC B* e C
CD4 ⁺ /mm ³		≤ 1000/mm ³	< 750/mm ³	≤ 500/mm ^{3****}
CD4 ⁺ %**	Todos	ou < 25%	ou < 25%	
Carga vírica	Todos	> 100 000 cópias/mL****	>100 000 cópias/mL****	> 100 000 cópias/mL****

* Categoria B: exceto episódio único de infecção bacteriana grave,

** Confirmar em 2 determinações dada a variabilidade no valor dos CD4⁺ na criança: 3% na percentagem e 30% no valor absoluto.

*** Grau de evidência AI para CD4⁺ < 350 céls/mm³ e BII para < 500 céls/mm³, de acordo com as recomendações do CDC.

**** As crianças com carga vírica >10⁵ cópias/mL têm maior probabilidade de ficar rapidamente sintomáticas (BII)*.

As crianças com SIDA ou sintomas significativos (categoria clínica do CDC B, com exceção de episódio único de infecção bacteriana grave, ou C conforme Tabela 10.1 – Anexo) têm um maior risco de mortalidade. Recomenda-se o início de TARc com carácter de urgência nesse grupo. A evidência de benefício clínico da TARc nestas crianças é tão grande que a recusa dos pais em tratar constitui uma questão que deve ser exposta à Comissão de Proteção de Crianças e Jovens.

10.2 Como iniciar a TARc em crianças infetadas por VIH-1 sem terapêutica prévia

Recomenda-se:

- A avaliação e resolução das questões relacionadas com a adesão e sua abordagem sistemática com a família antes de iniciar a TARc.
- A realização prévia de um teste genotípico de resistência aos antiretrovíricos.
- Considerar os seguintes fatores na escolha do regime terapêutico: perfil de resistências do vírus, idade, exposição prévia a fármacos (incluindo *in útero*), genótipo HLA-B*5701, coinfeccções, formulações disponíveis e probabilidade de adesão.
- Iniciar TARc com 3 fármacos: 2 NITR, associados a um IP/r ou a um NNITR.

- e) Verificar e ajustar a posologia em cada consulta de acordo com a evolução do peso ou superfície corporal. Este aspeto é particularmente importante nos períodos de crescimento rápido, especialmente nos lactentes. As doses devem ser sempre arredondadas para cima e ajustadas à formulação em solução oral ou comprimidos.
- f) Explicar cuidadosamente aos pais ou cuidadores a posologia, modo de administração, não interrupção (não deixar acabar a medicação), repetição após vômito, modo de contacto fácil com os profissionais de saúde. O fornecimento de instruções escritas é importante.
- g) Reavaliar a criança mensalmente quando se inicia o tratamento, de modo a assegurar a adesão e aferir potenciais efeitos adversos. A periodicidade de avaliação clínica será subsequentemente individualizada de acordo com as necessidades de cada criança.

Atualmente o regime preferencial em crianças sem terapêutica prévia e sem evidência de resistência aos ARV envolve dois NITR e um NNITR ou um IP/r. Deve ser preferido o esquema com IP/r nas crianças abaixo dos 3 anos, sobretudo quando se prevê que possa haver adesão irregular (ver tabela 10.2).

Tabela 10.2 Regimes preferenciais de TARc recomendadas em crianças com infeção por VIH-1

Idade < 3 anos	3 a 5 anos	≥ 6 anos	>12 anos
LPV/r ¹ + 3TC + ABC ² ou ZDV	EFV + 3TC + ABC ²	EFV + 3TC + ABC ²	EFV + (FTC + TDF) ou (3TC + ABC ²)
	ou	ou	ou
	LPV/r + 3TC + ABC ²	ATV/r + 3TC + ABC ²	ATV/r + (FTC + TDF) ou (3TC + ABC ²)
		ou	ou
		LPV/r + 3TC + ABC ²	DRV/r + (FTC + TDF) ou (3TC + ABC ²)

¹ Não usar em RN < 14 dias de idade pós-natal ou < 42 semanas idade pós-menstrual.

² Em crianças HLA B*5701 negativas; nas positivas, substituir por ZDV.

Os fármacos disponíveis em Portugal, a sua posologia e o grupo etário para o qual estão aprovados, estão referidos na Tabela 10.2 - Anexo.

10.3 Quando mudar a TARc

A TARc pode ser alterada por três motivos:

- a) Por toxicidade dos fármacos ARV previamente utilizados.

- b) Para simplificação do regime terapêutico: reduzir o número de fármacos ou de comprimidos; passar a uma toma diária; substituir o IP potenciado por NNITR após supressão virológica e adesão assegurada.
- c) Por falência terapêutica.

Tabela 10.3 Falência virológica

Falência Virológica	<p>Resposta incompleta à terapêutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Redução da carga vírica basal <1log após 8-12 semanas de TARc; - VIH RNA >200 cópias/mL, depois de 6 meses de TARc - deteção de ARN VIH-1, após 12 meses de TARc <p>“rebound” viral: crianças anteriormente com ARN VIH indetetável e que surgem com deteção repetida e frequente.*</p>
----------------------------	---

* Valores ocasionais de carga vírica <1000 cópias/mL, precedidos e seguidos por cargas víricas indetetáveis (blip) não constituem falências virológicas.

10.4 Avaliação da criança/adolescente com falência terapêutica

Logo que for identificada a causa da falência terapêutica a criança deve ser avaliada para determinar se a alteração da TARc é necessária.

1. Avaliar a adesão à terapêutica (a falta de adesão é a causa mais frequente do falência terapêutica).
2. Avaliar a intolerância aos medicamentos usado.
3. Avaliar a farmacocinética: existem variações individuais na absorção, distribuição e metabolismo dos fármacos particularmente nos pequenos lactentes. Considerar determinação das concentrações séricas dos fármacos.
4. Realizar teste de resistência: se o teste genotípico não revela mutações associadas aos ARV que estão a ser administrados é porque a criança não está a tomar a medicação. O teste de resistência deve ser feito antes da suspensão do regime terapêutico ou no máximo 4 semanas após a sua descontinuação.

10.4.1 Alteração da TARc

A decisão de alteração da TARc deve ser individualizada tendo em consideração a história anterior de tratamento, toxicidades, deteção atual ou passada de vírus resistentes, carga viral, estágio imunológico e clínico, capacidade de adesão ao novo regime e opções terapêuticas disponíveis.

O objetivo da mudança do regime terapêutico é conseguir uma supressão virológica mantida (AI). Quando tal não pode ser conseguido o objetivo deve ser preservar ou restaurar a função imunológica, prevenir a progressão da doença e preservar futuras opções terapêuticas (AII).

Deverá ser consultado um pediatra com experiência no tratamento da infeção VIH.

10.4.2 Estudos de Farmacocinética

A realização de estudos de monitorização da concentração sérica de fármacos (TDM)²¹ não está recomendada em todas as crianças, mas pode ser útil na avaliação de:

- a) Toxicidade.
- b) Interação medicamentosa.
- c) Virémia detetável após aparente boa adesão à terapêutica.
- d) Disfunção renal ou hepática.
- e) Utilização de regime terapêutico insuficientemente estudado na criança.
- f) Terapêuticas de resgate.
- g) Simplificação do tratamento.

Pode também ser necessário realizar estudos farmacocinéticos nos recém-nascidos e no 1º ano de vida.

A realização de TDM não está indicada nos INTR porque os níveis intracelulares dos metabolitos ativos são difíceis de medir. A concentração plasmática não é um bom indicador da sua atividade.

Tabela 10.1 - Anexo **Classificação Clínica CDC**

Categoria N: Assintomático

Crianças sem sintomas atribuídos a infecção VIH ou com apenas uma das situações listadas na categoria A

Categoria A: Ligeiramente sintomático

Crianças com 2 ou mais sinais ou sintomas listados e sem nenhum da categoria B ou C

- Linfadenopatia.
- Hepatomegália ou esplenomegália.
- Dermatite.
- Parotidite.
- Infecção das vias aéreas superiores, sinusite ou otite média recorrentes ou persistentes.

Categoria B: Moderadamente sintomático

Crianças sintomáticas não A nem C. Exemplos:

- Anemia (<8g/dL), neutropenia (< 1000/mm³) ou trombocitopenia (< 10⁵/mm³) durante mais de 30 dias
- Meningite bacteriana, pneumonia ou *sepsis* (episódio único)
- Candidíase orofaríngea persistindo mais de 2 meses em crianças com mais de 6 meses
- Cardiomiopatia
- Infecção por vírus citomegálico (VCM) com início antes da idade de 1 mês
- Diarreia recorrente ou crónica
- Hepatite
- Estomatite por vírus *Herpes simplex* (VHS) recorrente (mais de 2 episódios num ano)
- Bronquite, pneumonite ou esofagite por HSV antes do mês de idade
- Infecção por vírus *Herpes zoster* (VHZ) envolvendo pelo menos 2 episódios ou mais de um dermatomo
- Leiomiosarcoma
- Pneumonia Intersticial linfoide (LIP)
- Nefropatia
- Nocardiose
- Febre com duração > 1 mês
- Varicela disseminada

Categoria C: Gravemente sintomático

Crianças com doenças definidoras de SIDA exceto LIP que é categoria B:

- Infecções bacterianas graves múltiplas ou recorrentes (pelo menos 2 episódios confirmados com cultura num período de 2 anos) dos seguintes tipos: *sepsis*, meningite, pneumonia, infecções ósseas ou articulares, abscesso de órgão interno ou cavidade (excluindo otite média, abscessos cutâneos ou mucosos superficiais e infecções relacionadas com cateteres).
- Candidíase esofágica ou pulmonar (brônquios, traqueia, pulmões).
- Coccidioidomicose ou histoplasmose disseminadas.
- Criptococose extrapulmonar.
- Criptosporidiose ou isosporidiose com diarreia persistente > 1 mês.
- Doença por VCM com início > 1 mês (exceto fígado, baço ou gânglios linfáticos).
- Encefalopatia.
- Infecção por VHS com úlcera mucocutânea >1mês ou bronquite, pneumonite ou esofagite >1mês de idade.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma cerebral primário.
- Linfoma.
- Tuberculose disseminada ou extra-pulmonar.
- Infecção disseminada por micobacteria de outro tipo.
- Infecção por *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium kansasii* disseminada.
- Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva.
- *Sepsis* recorrente por *Salmonella* (não tifóide).
- Toxoplasmose cerebral com início > 1 mês de idade.
- Síndrome de emaciação, na ausência de outras doenças simultâneas.

Tabela 10.2 - Anexo FÁRMACOS ANTIRRETROVÍRICOS DISPONÍVEIS EM PORTUGAL PARA USO NA CRIANÇA

Fármaco/Associação	Idade / Peso	Posologia	Comentários
Abacavir (ABC) 20 mg/ml frs 240ml sol oral 300 mg cp ranhurados rpp Aprovado EMA/FDA ≥ 3 M	≥ 3M 14-21 kg 21-30 kg >30 Kg	8 mg/Kg 2xd ½ cp (150mg) 2x/d ½ manhã 1 cp à noite 1 cp 2xd	A dose total (16 mg/kg) pode ser dada 1x/dia a ≥3 anos se estabilidade clínica. Não usar em doentes com o alelo HLA-B*5701 (rastreamento obrigatório)
Didanosina (ddI) 125 mg, 250 mg e 400 mg cáps gastrorresistentes	2S – 3M > 3M 20-<25Kg 25-<60 Kg > 60Kg	50-100 mg/m2 2xd 200-240 mg/m2 1xd 200mg 1xd 250mg 1xd 400 mg 1xd	Mudar para ARV menos tóxico se possível. Dar 30 min. antes ou 2h após refeição. Não associar a TDF
Emtricitabina (FTC) 10 mg/ml sol. oral 200 mg cáps Aprovado EMA ≥ 4 M FDA ≥ 0M	0-3M 3M-17A >33Kg	3mg/Kg 1xd 6 mg/Kg 1xd 200 mg 1xd	Risco de exacerbação de hepatite B quando se suspende
Lamivudina (3TC) 10 mg/ml frs. 240 ml sol. oral 150 mg cp rpp Aprovado EMA/FDA ≥ 3 M	RN > 1M ≥12A ou >36Kg ≥16 A ou ≥ 50 kg	2mg/Kg 2xd 4 mg/Kg 2xd 150 mg 2xd 300 mg 1xd	Risco de exacerbação de hepatite B quando se suspende
Tenofovir (TDF) 245 mgcp rpp Aprovado EMA/FDA ≥ 2 A	≥ 12A e >35Kg tem sido usado: 2-8A > 8A	300mg 1xd 8mg/Kg 1xd 210 mg/m2 1xd	Não associar a ddI e a ATV não potenciado. Risco de desmineralização óssea estádios Tanner 1 e 2 Risco de exacerbação de hepatite B quando se suspende.
Zidovudina (AZT) 10 mg/ml frs 200 sol. oral 100 mg cáps, 300 mg cp Aprovado EMA/FDA ≥ nascimento	4-<9Kg 9 - < 30Kg ≥ 30Kg	12mg/Kg 2xd 9 mg/Kg 2xd 250 mg 2xd	Não associar a d4T. Vigiar anemia e neutropenia Dose RN – ver profilaxia transmissão mãe-filho
ABC + 3TC 600+300mgcp rpp Aprovado EMA ≥ 12 A FDA ≥ 18 A	< 40 Kg ≥ 40 Kg	Ver dose ABC e 3TC individualizada 1 cp 1xd	Comprimido divisível
AZT / 3TC 300 / 150mgcp rpp Aprovado EMA ≥ 14 kg FDA ≥ 30 kg	< 30Kg ≥ 30 Kg	Ver dose AZT e 3TC individualizada 1 cp 2xd	Comprimido divisível
TDF + FTC 245 / 200 mgcp rpp Aprovado EMA ≥ 18 A FDA ≥ 12 A	≥ 12A e >35Kg	1 cp 1xd	Comprimido divisível
TDF+FTC+EFV 245/200/600mg cp rpp Aprovado EMA ≥ 18 A FDA ≥ 12 A	≥ 12A e >35Kg	1 cp 1xd	Comprimido não divisível. Dar afastado das refeições por conter EFV
Efavirenze (EFV) 30 mg/ml frs 180 ml sol. oral 50 mg, 200 mg, 600 mg cp rpp Aprovado EMA ≥ 3 A FDA ≥ 3 M	≥ 3A 10 - <15Kg 15 - <20Kg 20 - <25Kg 25 – 32,5Kg 32,5 - <40Kg ≥ 40Kg	1xd 200 mg 250 mg 300mg 350mg 400mg 600mg	Doses referidas a formulação em cápsulas (podem ser abertas) ou comprimidos (divisíveis). Administrar ao deitar com estômago vazio
Etravirina (ETV) 100 mg cp Aprovado EMA/FDA ≥ 6 A	> 6 anos	Investigação:5,2 mg/kg 2xd (max: 200mg)	Estudos em curso

<p>Nevirapina (NVP) 10 mg/ml frs 240 ml susp. oral 200 mg cp 400 mg LP cp libertação prolongada Aprovado EMA ≥ nascimento FDA ≥ 15 D</p>	<p>15D – 8A ≥ 8A > 13A</p>	<p>200 mg/m² 2xd 150 mg/m² 2xd 200 mg 2xd</p>	<p>Dar metade da dose (1 toma/dia) nas 2 primeiras semanas. Risco de Síndrome Stevens-Johnson e insuficiência hepática</p>
<p>Rilpivirina (RPV) 25 mg cp Aprovado EMA/FDA ≥ 18 A</p>	<p>≥ 18 A</p>	<p>25 mg 1x/d</p>	<p>Tomar com comida Uso cauteloso se insuf. Renal. Não recomendado se disfunção hepática grave</p>
<p>Atazanavir (ATV) 200 mg e 300 mg cáps Aprovado EMA/FDA ≥ 6 A</p>	<p>> 6A 15 - <25Kg 25 - <32Kg 32 - <39Kg ≥ 39Kg</p>	<p>1xd 150mg + 80mg RTV 200mg +100mg RTV 250mg +100mg RTV 300mg +100mg RTV</p>	<p>Sem dose bem estabelecida em TAR-experientes < 25Kg. Não dar com EFV em TAR-experientes Dar com alimentos. Não associar a Omeprazole e similares.</p>
<p>Darunavir (DRV) 100 mg/ml frs 200 ml s. oral 400 mg e 600 mg cp rpp Aprovado EMA/FDA ≥ 3 A</p>	<p>>6A 20 – 30Kg 30 – 40 Kg > 40 Kg</p>	<p>2xd 375mg + RTV 50mg 450mg + RTV 60mg 600mg +RTV 100mg</p>	<p>Dar com alimentos. Risco de alergia cruzada com sulfonamidas. Considerar dose única diária (800+100) em doentes <i>naive</i> 12-18 anos >40 kg</p>
<p>Fosamprenavir (FPV) 700 mg cp rpp Aprovado EMA ≥ 6 A FDA ≥ 4 S</p>	<p>2-18A</p>	<p>18mg/Kg (max.700mg) + RTV 3mg/Kg (max. 100mg) 2xd</p>	<p>Risco de alergia cruzada com sulfonamidas</p>
<p>Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) 80+20 frs 60 ml sol. oral cp rpp Aprovado EMA ≥ 2 A FDA ≥ 2 S</p>	<p>14D – 6M >6M <15Kg 15-40 (45) Kg ≥ 40 (45) Kg</p>	<p>300mg/m² 2xd 230 (300) mg/m² 2xd ou 12 (13) mg/Kg 2xd 10 (11) mg/Kg 2xd 400mg/Kg 2xd</p>	<p>Doses referidas a LPV. Entre parêntesis indicam-se as doses preconizadas quando associado a NVP ou EFV. Não associar a NVP ou EFV em <6M. Máximo: 600mg 2xd</p>
<p>Ritonavir (RTV) 80 mg/ml frs 90 ml sol. oral 100 mg cp rpp Aprovado EMA ≥ 2 A FDA ≥ 1 M</p>		<p>Dose variável de acordo com o IP a potenciar</p>	<p>Utilizado como potenciador de outros IP..</p>
<p>Tipranavir (TPV) 500 mg cp</p>	<p>2-18A</p>	<p>14mg/Kg (max. 500mg) + RTV 6mg/Kg (max. 200mg) 2xd</p>	<p>Contraindicado na insuf. hepática. Risco de alergia cruzada com sulfonamidas</p>
<p>Raltegravir (RAL) 400 mg cp rpp Aprovado EMA ≥ 2 A FDA ≥ 4 S</p>	<p>≥ 16A</p>	<p>400mg 2xd</p>	<p>Usado na mesma posologia em crianças ≥ 6A e > 25Kg</p>
<p>Dolutegravir (DLV) 50 mg cp Aprovado EMA/FDA ≥ 12 A</p>		<p>≥ 12 A ou ≥ 40 kg 50 mg 2xd</p>	<p>Tomar com comida</p>
<p>Enfuvirtide (T-20) Aprovado EMA/FDA ≥ 6 A</p>	<p>≥ 6A</p>	<p>2mg/Kg (max. 90 mg) 2xd</p>	<p>Injeção subcutânea. Associação inexplicada a pneumonia bacteriana</p>
<p>Maraviroc (MVC) 150 mg cp rpp Aprovado EMA/FDA ≥ 18 A</p>	<p>≥ 16A associado a IPs (excepto TPV/r) associado a EFV ou ETR (sem IP)</p>	<p>300mg 2xd 150mg 2xd 600mg 2xd</p>	<p>Estudar previamente o tropismo para CCR5. Dose duplicada quando associado a indutores potentes e na ausência de inibidores potentes da CYP3A (na presença destes é sempre reduzida a metade).</p>

rpp – revestidos por película

11. Considerações Finais.

- Foram considerados apenas os antirretrovíricos licenciados para o início da TARc pela Agência Europeia do Medicamento (AEM) e pelo Infarmed.
- Em circunstâncias bem definidas, é expectável que grupos de doentes necessitem de ser tratados com combinações diferentes das recomendadas para a generalidade das situações, pelo que o princípio da individualização da TARc e da variabilidade da resposta individual permite a prescrição de regimes alternativos considerados adequados, desde que corretamente justificados.
- As recomendações para a prescrição inicial da TARc são efetuadas de acordo com a eficácia, tolerância, comodidade posológica, efeitos adversos, interações medicamentosas, adesão ao regime terapêutico e custo dos diferentes ARVs.
- Embora o custo dos ARVs represente um peso importante na gestão dos recursos da saúde, no contexto económico atual do País, a redução e a contenção dos custos associados ao acompanhamento de doentes infetados por VIH deve contemplar outras variáveis igualmente determinantes, para além do preço dos antirretrovíricos.
- O diagnóstico precoce, a referenciação efetiva e o início atempado da TARc, em conjunto com modelos inovadores de assistência aos doentes infetados por VIH, ao reduzirem os episódios de internamento hospitalar, diminuirão a toxicidade dos fármacos e evitarem o desenvolvimento de comorbilidades associadas a VIH ou outras, permitirão alcançar efeitos benéficos substanciais sobre os custos anuais.
- A disponibilidade progressiva de medicamentos, no seguimento de processos de perda de patente, poderá contribuir para a diminuição dos custos diretos de alguns regimes de tratamento ARV.
- A aquisição centralizada dos ARVs, a nível nacional ou regional, assessorada pela Direção do Programa Nacional de VIH/SIDA e enquadrada nas atuais recomendações terapêuticas, permitirá margens negociais mais amplas e ganhos resultantes de economia de escala.
- Atualmente, a contenção da propagação da infeção por VIH na comunidade está ao nosso alcance. Para tal, há que investir no aconselhamento da comunidade em relação a comportamentos seguros, na promoção do diagnóstico precoce, na referenciação efetiva para abordagem e tratamento correto dos infetados de modo a conter a replicação de VIH que circula e se propaga na comunidade.

Capítulos 1-8

Capítulo 11

1. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe. Versão 7.02, junho 2014. Disponível em http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS%20EN7.02.pdf. Acedido em 21.11.2014.
2. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de Consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). Disponível em <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>. Acedido em 15.07.2014.
3. British HIV Association. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012 (updated June 2014). Disponível em http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/hiv_v15_is1_Rev.pdf. Acedido em 15.07.2014.
4. Foreman C, Gazzard B, Johnson M, Sharott P, Collins S. Maintaining cost-effective access to antiretroviral drug therapy through a collaborative approach to drug procurement, consensus treatment guidelines and regular audit: the experience of London HIV commissioners and providers. *Sex Transm Infect.* 2012 Mar;88(2):112-5.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 1–285. 2014. Disponível em <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acedido em 15.07.2014.
6. Soriano V, Gomes P, Heneine W, *et al.* Human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) in Portugal: clinical spectrum, circulating subtypes, virus isolation and plasma viral load. *J Med Virol* 2000;61:111-16.
7. Witvrow M, Pannecouque C, Switzer WM, *et al.* Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther* 2004;9:57-65.
8. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, *et al.* Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. *Chem Biol Drug Des* 2008;71:298-305.
9. Roquebert B, Damond F, Collin G, *et al.* HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir *in vitro*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:914-20.
10. Bernard A, Damond F, Campa P, *et al.* Good response to lopinavir/ritonavir - containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive HIV-2 infected patients. *AIDS* 2009;23:1171-79.
11. Bernard A, van Sighem A, Taieb A, *et al.* Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naive HIV-2 infected patients: the ACHIEV2E. *Clin Infect Dis* 2011;52:1257-66.
12. Landovitz RL, Ribaud HJ, Ofotokun I, *et al.* Efficacy and tolerability of atazanavir, raltegravir, or darunavir with FTC/tenofovir: ACTG 5257. In: Program and abstracts of the 2014 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2014; Boston. Abstract 85.
13. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ *et al.* Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013 Mar 2;381(9868):735-43.

Documentos de referência específicos

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

1. Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, *et al.* Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 2002;16(7):1039-1044.
2. Cohen C. Low-level viremia in HIV-1 infection: consequences and implications for switching to a new regimen. *HIV Clin Trials* 2009; 10: 116–124.
3. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, *et al.* Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*. 2001;344(7):472-480.
4. Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, *et al.* Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(3):699-704.
5. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, *et al.* Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16(14):1967-1969.
6. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, *et al.* Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001; 286(2):171-179.
7. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(5):803-805.
8. Macias J, Palomares JC, Mira JA, *et al.* Transient rebounds of HIV plasma viremia are associated with the emergence of drug resistance mutations in patients on highly active antiretroviral therapy. *J Infect* 2005; 51(3):195-200.
9. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, *et al.* Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005;293(7):817-829.
10. Nettles RE, Kieffer TL. Update on HIV-1 viral load blips. *Curr Opin HIV AIDS* 2006; 1: 157–161.
11. Prosperi MCF, Mackie N, Di Giambenedetto S *et al.* Detection of drug resistance mutations at low plasma HIV-1 RNA load in a European multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1886–1896.
12. Raffanti SP, Fusco JS, Sherrill BH, *et al.* Effect of persistent moderate viremia on disease progression during HIV therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(1):1147-1154.
13. Taiwo B, Gallien S, Aga E *et al.* Antiretroviral drug resistance in HIV-1 infected patients experiencing persistent low-level viraemia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011; 204: 515–520.

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

1. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF *et al.* Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2012; 308:387-402.
2. JR Arribas, N Clumeck, M Nelson, A Hill, Y van Delft and C Moecklinghoff. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load ≥ 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Medicine* (2012), 13, 398–405.
3. UK Medical Research Council. A randomised controlled trial of a strategy of switching to boosted protease inhibitor monotherapy versus continuing combination antiretroviral therapy for the long-term management of HIV-1 infected patients who have achieved sustained virological suppression on highly-active antiretroviral therapy C PIVOT trial [online].2011. Available at www.controlled-trials.com/ISRCTN04857074 (accessed 10 March 2012).The MONET trial: darunavir/r monotherapy 405.

4. Nacheha JB, Mugavero MJ, Zeier M, Vitória M, Gallant JE. Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:357-67. Epub 2011 Jul 18.
5. Nunes EP, Santini de Oliveira M, Merçon M, Zajdenverg R, et al. Monotherapy with Lopinavir/Ritonavir as maintenance after HIV-1 viral suppression: results of a 96-week randomized, controlled, open-label, pilot trial (KaMo study). *HIV Clin Trials*. 2009 Nov-Dec;10(6):368-74.
6. Reynes J, Lawal A, Pulido F et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/ emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the progress study, 48-week results. *HIV Clin Trials* 2011 Sep-Oct;12(5):255-67.
7. F Palella, P Tebas, B Gazzard, et al. SPIRIT study: switching to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF (FTC/RPV/TDF) single-tablet regimen (STR) from a ritonavir-boosted protease inhibitor and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIS) maintains HIV suppression. XIX International AIDS Conference (AIDS 2012). Washington, DC, July 22-27, 2012.

Capítulo 7 Recomendações sobre a terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) na infecção aguda por VIH.

1. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. Melanie AT, Judith AA, Jennifer FH, et al. *JAMA*. 2012;308(4):387-402.
2. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, et al. *AIDS*. 2010 Jun 19; 24(10):1598-601.
3. Clinical Management of Acute HIV Infection: Best Practice Remains Unknown. Bell SK, Susan J, Little SJ, Rosenberg ES. *J Infect Dis*. (2010) 202 (Supplement 2): S278-S288.

Capítulo 8 Recomendações sobre terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes com outras coinfeções.

Capítulo em revisão

Capítulo 9

1. Timothy D Mastro, Myron S Cohen, Helen Rees. Antiretrovirals for safer conception for HIV-1-infected male partners: how safe and how available? *AIDS* 2011, 25:2049-2051.
2. Pietro L Vernazza, Irma Graf, Ulrike Sonnenberg-Schwan. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS* 2011, 25: 2005-2008.
3. <http://www.niaid.nih.gov/newsreleases/2011/pages/HPTN052.aspx>. May 12,2011.
4. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2011; 25(18): 2301-2304.
5. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008 Jan 11; 22(2): 289-99.
6. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J med*. 2012 Jun 21; 366(25):2368-79.
7. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States, last updated July 31, 2012. www.AIDSinfo.nih.gov

8. Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M, et al. Use of zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe: 2000-2009. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57:326-333.
9. Boer K, England K, Godfried MH, et al. mode of delivery in HIV-positive pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *HIV Med* 2010; 11: 368-378.
10. Haile-Selassie H, Townsend C, Tookey P. Use of neonatal post-exposure prophylaxis for prevention of mother-to-child HIV transmission in the UK and Ireland. *HIV Med* 2011; 12:422-427.
11. Perpétua Gomes. Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2. 3rd HIV-AIDS Virtual Congress, artigo de revisão. *Aidscongress.net*.
12. Kanki, PJ and Cock, KM. Epidemiology and Natural History of HIV-2. *AIDS* 8 suppl 1, S85-S93. 1994.
13. Schim van der Loeff MF, Aaby P. Towards a better understanding of the epidemiology of HIV-2. *AIDS* 1999; 13 Suppl A: S69-84.
14. Kevin Peterson, Sabelle Jallow, Sarah L, et al. Antiretroviral Therapy for HIV-2 Infection: Recommendations for management in low-resource settings. *AIDS Research and Treatment* Volume 2011, Article ID 463704.
15. Omobolaji T Campbell-Yesufu, Rajesh T Gandhi. Update on Human Immunodeficiency Virus (HIV)-2 Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(6): 780-787.
16. European Mode of Delivery Collaboration: Elective Caesarean-Section *versus* Vaginal Delivery in Prevention of Vertical HIV-1 Transmission: A Randomised Clinical Trial. *Lancet* 353:1035-9, 1999.
18. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J et al: Maternal Levels of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA and the Risk of Perinatal Transmission. *N Engl J Med* 341:394-402, 1999.
19. Connor EM, Sperling RS, Gelbert R et al: Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. *N Engl J Med* 331:1173-80, 1994.
20. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 351(3):229-40, 2004.
21. The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim report. Disponível em http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf
22. Van der Lugt, Colbers A, Molto J, et al. The pharmacokinetics, safety and efficacy of boosted saquinavir tablets in HIV type-1-infected pregnant women. *Antiviral Therapy* 2009;14:443-50.
23. Brookie B, Stek A, Mirochnick M, et al. Lopinavir Tablet Pharmacokinetics With an Increased Dose During Pregnancy *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54:381-388.
24. Tuomala R, Yawetz S. Protease inhibitor use during pregnancy – is there an obstetrical risk ? *J Inf Dis* 193:1191-4, 2006.
25. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in The Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales. French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 200 (2): 160 e 161-169, 2009.
26. Ekoukou D, Khuong Josses MA, Ghibaudo N. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients *EUR J Obstet Gynecol Reprod* 140 /29:212-217, 2008.
28. Coll O, Suy A, Hernandez S. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: a new screening program for chromosomal anomalies *Am J Obstet Gynecol* 194 (1):192-198, 2006.
29. Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicentric case series. *Am J Obstet Gynecol* 193 (2):437-442, 2005.
30. The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001. 15 (3): 357-68.
31. Anna Suy, Sandra Hernandez, Claire Thorne, et al. Current guidelines on management of HIV-infected pregnant women: Impact on mode of delivery. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 139 : 127-132, 2008.
32. Dinsmoor MJ, Forrest ST. Lack of an effect of protease inhibitor use on glucose tolerance during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 10(4): 187-191, 2002.
33. Tang JH, Sheffield JS, Grimes J, et al. Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 107 (5): 1115-1119, 2006.
34. Hitti J, Andersen J, Mc Comsey G, et al. Protease inhibitor based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trials Group A 5084. *Am J Obstet Gynecol*. 196 (4):331.e 331-337, 2007.

35. Claire LT, Mario Cortina-Borja, Catherine SP, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 22:973-981, 2008.
36. Denise JJ, Jennifer SR, Athena PK, et al. Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Supplement to September 2007: 96-100.
37. K Boer, JF Nellen, D Patel, et al. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *BJOG* 114:148-155, 2007.
38. Dara A. Lehman and Carey Farquhar. Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission. *Rev Med Virol*. 17:381-403, 2007.
39. BHIVA: guidelines for the management of HIV infection in pregnant women (2014 interim review). *HIV Medicine* (2014), 15 (Suppl. 4), 1-77.
40. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Disponible em <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
41. Nelly Briand, Josiane Warszawski, Laurent Mandelbrot, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral era? *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57(6):903-14
42. Cotter AM, Brookfield KF, Duthley LM, et al. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(6):481-85

Capítulo 10

1. Centers for Disease Control. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 (RR 12):1-10.
2. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible em <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Download em 21-10-2014
3. PENTA steering Committee, Banford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K, Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehus T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier H, Tudor-Williams G, Welch S : PENTA guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2014: optimising health in preparation for adult life. Disponible em <http://www.penta-id.org>. Download em 21-10-2014
4. Panel de Expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP): *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(5):310.e1-310.e33
5. Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH Marzo 2012. Disponible em <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/recomendaciones.htm/GuiasTARNinosAdolescentes23>.
6. CHIVA Standards of Care for Infants, Children, and Young People with HIV (including infants born to mothers with HIV). Disponible em <http://www.chiva.org.uk/>
7. Violari A, Cotton MF, Gibb DM et al: Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *NEJM* 2008;359(21):2233-2244.
8. Goetghbuer T, Haelterman E, Le Chenadec J et al: Effects of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS* 2009; 23:297-604.

9. Galli L, de Martino M, Tovo PA et al: Predictive value of the HIV paediatric classification system for the long-term course of perinatally infected children. *Int J Epidemiol.* 2000;29(3):573-578.
10. Sterne JA, May M, Costagliola D et al: Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373(9672):1352-1363
11. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al: Effects of early *versus* deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Eng J Med* 2009;360(18):1815-1826.
12. PENTA Steering Committee. PENTA response to 2010 revision of WHO recommendations on antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children. *HIV Med* 2011; 6: 385-6.
13. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 1–239. Disponível em <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL>.
14. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *AIDS.* 2010;25:345-355.
15. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet.* 2002;359 (9308):733-740.
16. Green H, Gibb DM, Walker AS et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007; 21: 947–955.
17. Bergshoeff A, Burger D, Farrelly L, Flynn J, Le Prevost M, Novelli V, et al. Pharmacokinetics of one daily vs twice daily lamivudine and abacavir in HIV-infected children: PENTA 13. *Antivir Ther* 2005; 10: 239–246.
18. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). in HIV type-1-infected children aged 3- <36 months. *Antivir Ther.* 2010;15(3):297-305.
19. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team, Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11: 273-83.
20. Muslime V, Ssali F, Kayiwa J, Namala W, Kizito H, Kityo C, Mugenyi P. Response to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy in HIV-infected children with perinatal exposure to single-dose nevirapine. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009; 25:989-96.
21. Kiser J, Rutstein R, Samson P, Graham B, Aldrovandri G, Mofenson L, et al. The PACTG 1020A protocol: atazanavir with or without ritonavir in HIV-infected infants, children, and adolescents. *AIDS* 2011; 25:1489-96.
22. Deeks E. Atazanavir in pediatric patients with HIV-1 infection. *Pediatric Drugs* 2012; 14: 131-141.
23. The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in Eurocord. Early antiretroviral therapy in HIV-1 infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first line regimens. *AIDS* 2011; 25: 2279-87.
24. Feingold, David. "Pediatric Endocrinology" In *Atlas of Pediatric Physical Diagnosis*, Second Edition, Philadelphia. W.B. Saunders, 1992, 9.16-19
25. Lewis J, Walker AS et al: Age and CD4⁺ Count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution. *JID* 2012; 205:548-56.
26. Yin DE¹, Warshaw MG², Miller WC³, Castro H⁴, Fiscus SA⁵, Harper LM⁴, Harrison LJ², Klein NJ⁶, Lewis J⁷, Melvin AJ⁸, Tudor-Williams G⁹, McKinney RE Jr¹⁰; PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team: Using CD4 percentage and age to optimize pediatric antiretroviral therapy initiation. [*Pediatrics.* 2014 Oct;134\(4\):e1104-16. doi: 10.1542/peds.2014-0527.](#)
27. Picat MQ¹, Lewis J, Musiime V, Prendergast A, Nathoo K, Kekitiinwa A, Nahirya Ntege P, Gibb DM, Thiebaut R, Walker AS, Klein N, Callard R; ARROW Trial Team: Predicting patterns of long-term CD4 reconstitution in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a cohort-based modelling study. [*PLoS Med.* 2013 Oct;10\(10\):e1001542. doi: 10.1371/journal.pmed.1001542. Epub 2013 Oct 29.](#)
28. Sandgaard KS¹, Lewis J, Adams S, Klein N, Callard R: Antiretroviral therapy increases thymic output in children with HIV. [*AIDS.* 2014 Jan 14;28\(2\):209-14. doi: 10.1097/QAD.0000000000000063.](#)

Lista de siglas e acrônimos

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ABC/3TC	Abacavir + Lamivudina
ARV	Antirretrovírico
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir
AUE	Autorização de Utilização Especial
AZT	Zidovudina
AZT/3TC	Zidovudina + Lamivudina
<i>bid</i>	Duas vezes/dia
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DRV	Darunavir
DRV/r	Darunavir/Ritonavir
EFV	Efavirenz
EFV/FTC/TDF	Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
EVG/c/FTC/TDF	Elvitegravir/cobicistat + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato
FPV	Fosamprenavir
FPV/r	Fosamprenavir/Ritonavir
FTC	Emtricitabina
IP/r	inibidor da protease potenciado
IST	Infeção sexualmente transmissível
ITI	inibidor de transferência de cadeia da integrase
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
MVC	Maraviroc
NNRTI	análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa
N(t)RTI	análogo nucleósido/nucleótido inibidor da transcriptase reversa
NVP	Nevirapina
ONG	Organização Não-Governamental
PN VIH/SIDA	Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA
PrEP	Profilaxia pré-exposição
<i>qd</i>	Uma vez/dia
<i>qod</i>	Uma vez em dias alternados
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirina
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SQV	Saquinavir
SQV/r	Saquinavir/Ritonavir
TARc	Terapêutica antirretrovírica combinada
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TDF/FTC	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina
VHB	Vírus de hepatite B
VHC	Vírus de hepatite C
VIH	Vírus de imunodeficiência humana
VIH-1	Vírus de imunodeficiência humana de tipo 1
VIH-2	Vírus de imunodeficiência humana de tipo 2

