

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS

GUIA DE TRATAMENTO



RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS INFECTADOS PELO HIV

MANUAL DE BOLSO

2008

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Recomendações para Terapia Anti-Retroviral
em Adultos Infectados pelo HIV

manual de bolso

Brasília – DF

2008

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

Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em
Adultos Infectados pelo HIV

manual de bolso

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Brasília – DF

2008

© 2008 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens dessa obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 1.ª edição – 2008 – 15.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Programa Nacional de DST e Aids

Av. W3 Norte, SEPN 511, Bloco C

CEP: 70750-000, Brasília - DF

Disque Saúde / Pergunte aids: 0800 61 1997

E-mail: aids@bvs.gov.br / edicao@bvs.gov.br

Home page: www.aids.gov.br

Unidade de Assistência Técnica

Rachel Bacarinni

Ronaldo Hallal

Edição - ASCOM - PN-DST/AIDS

Angela Gasperin Martinazzo

Dario Noletto

Myllene Priscila Müller Nunes

Telma Tavares Richa e Sousa

Projeto Gráfico e capa

Masanori Ohashy

Diagramação

João Gonçalves

Publicação financiada com recursos do projeto UNODC AD/BRA/03/H34

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids.

Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV : manual de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.

244 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

ISBN

1. Terapia anti-retroviral. 2. Medicamentos. 3. HIV. I. Título. II. Série.

CDU 616.98:578.828

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS
– OS 2008/0903

Títulos para indexação:

Em inglês: Recommendations on Antiretroviral Therapy in HIV-infected Adults - 2008

Em espanhol: Recomendaciones para tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el VIH - 2008

Sumário

Introdução	9
Abordagem inicial do adulto infectado pelo HIV e imunizações	13
Consultas iniciais.....	13
História e exame físico iniciais	14
Avaliação do risco cardiovascular	18
Avaliação laboratorial inicial	19
Imunizações.....	23
CrITÉRIOS para início de tratamento.....	29
Quando iniciar o tratamento anti-retroviral	31
Escolha do esquema inicial (como iniciar)	36
Com que esquemas deve ser iniciada a terapia?	36
Com que drogas deve ser iniciada a terapia?	40
Escolha da dupla de ITRN	40
Escolha do ITRNN	44
Escolha do IP	46
Aconselhamento, orientações, seguimento clínico e laboratorial após o início do tratamento.....	50
Efeitos adversos mais comuns nas primeiras semanas de tratamento anti-retroviral.....	52
Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SRI).....	55

Falha de tratamento e terapia de resgate.....	57
Caracterização de falha terapêutica.....	58
Causas de falha terapêutica.....	61
Teste de genotipagem	64
Princípios gerais da terapia de resgate.....	68
Situações/ drogas especiais.....	76
Manejo da falha terapêutica sem teste de genotipagem.....	76
Enfuvirtida.....	79
Duplo IP.....	84
Darunavir.....	84
Pacientes sem alternativas terapêuticas	86
Interrupção do tratamento	87

Manejo da toxicidade do tratamento anti-retroviral. 91

Dislipidemia, risco cardiovascular, hipertensão arterial e Síndrome Metabólica	92
Diabetes mellitus.....	108
Lipodistrofia associada à infecção pelo HIV.....	111
Nefrotoxicidade	113
Hepatotoxicidade	118
Efeitos adversos neuropsiquiátricos da terapia anti- retroviral	119
Sistema nervoso central.....	119
Sistema nervoso periférico	120
Toxicidade mitocondrial	122
Miopatia.....	123
Lipoatrofia.....	124
Esteatose hepática	124
Hiperlactatemia e acidose láctica.....	125

Interações medicamentosas entre anti-retrovirais, outros medicamentos, fitoterápicos, álcool e outras drogas	127
Interações entre anti-retrovirais	130
Interações entre anti-retrovirais e outros medicamentos	136
Interações entre anti-retrovirais, álcool e outras drogas.....	174
Álcool	175
Cocaína	176
Maconha	177
MDMA (ecstasy)	177
Anfetaminas.....	178
 Co-morbidades e co-infecções.....	179
Co-infecção HIV e hepatites B e C.....	180
Aspectos epidemiológicos e progressão de doença na co-infecção	181
Co-infecção HIV/HBV.....	182
Princípios gerais do manejo das co-infecções ..	183
Tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HCV	185
Esquemas de tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HCV	186
Tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/ HBV	188
Esquemas de tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/ HBV	190
Co-infecção HIV/TB.....	194
Epidemiologia	194
Diagnóstico	194

Uso de anti-retrovirais na co-infecção HIV/TB	196
Manejo de pacientes experimentados em TARV	200
Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SRI) ou reação paradoxal	206
Co-infecção HIV/HTLV (I-II)	207
Leishmânia	209
Leishmaniose Visceral	209
Leishmaniose Tegumentar	214

Profilaxia de infecções oportunistas 215

Pneumocistose	217
Tuberculose	218
Toxoplasmose	219
Candidíase oroesofágica	220
Criptococose	220
Citomegalovirose	221
Histoplasmose	221
Complexo Mycobacterium avium	222

Anexos

Anexo A – Doses e administração dos anti-retrovirais	230
Anexo B – Custo do tratamento dos anti-retrovirais	236

Equipe técnica

Introdução

Desde 1996, ano da publicação da Lei 9.313, o Ministério da Saúde vem garantindo o acesso ao tratamento anti-retroviral a todas as pessoas que vivem com HIV e que tenham indicação de recebê-lo, conforme as recomendações terapêuticas vigentes no Brasil. Essas recomendações são revistas e atualizadas à medida que novos medicamentos são registrados no país ou que novas evidências demonstrem necessidade de mudanças nas estratégias de terapia anti-retroviral. O acesso universal ao tratamento foi fruto da conquista do Ministério da Saúde, dos profissionais de saúde comprometidos com o enfrentamento da epidemia e – principalmente - da sociedade civil organizada. Até o final deste ano, 180.000 brasileiros receberão o tratamento anti-retroviral, no âmbito do acesso universal ao tratamento no Brasil.

De fato, a recente história de ampla utilização da terapia anti-retroviral altamente ativa em nosso país resultou no reconhecido impacto do programa brasileiro de DST/aids: melhora nos indicadores de morbidade, de mortalidade e qualidade de vida dos brasileiros que realizam tratamento para o HIV e aids. Por outro lado, contribuiu para o desenvolvimento do perfil crônico-degenerativo assumido pela doença na atualidade. Parte das pessoas que estão em uso de TARV há mais tempo, convivem com efeitos da toxicidade dos medicamentos, como, por exemplo, a lipodistrofia, co-infecções (como a hepatite B ou C) e/ou com variantes virais resistentes ao tratamento.

Nesse cenário, o Programa Nacional de DST e Aids (PN-DST/AIDS) do Ministério da Saúde e o Comitê Assessor em Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes buscaram, nos princípios da equidade e da integralidade, fortalecer a resposta nacional à epidemia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Em consonância com esses paradigmas, foi elaborado um protocolo mais integral e renovado, capaz de indicar rotinas que qualifiquem e atualizem o enfrentamento da epidemia ante os desafios contemporâneos e emergentes, preparando o sistema de saúde para a segunda década de acesso universal ao tratamento anti-retroviral.

Esse processo teve início em novembro de 2006, quando o PN-DST/AIDS reuniu o Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral de Adultos e Adolescentes, constituído por gestores, representantes da academia, serviços especializados, governo e sociedade civil, com o objetivo de discutir modificações no processo de atualização das *Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos* para o ano de 2008. Desde então, adotaram-se estratégias de manejo de eventuais conflitos de interesses e utilizou-se metodologia de análise crítica dos setenta mais importantes ensaios clínicos em terapia anti-retroviral disponíveis na literatura.

A ampliação do escopo do documento foi possível pela divisão do Comitê em quatro subcomitês voltados para os mais importantes temas do tratamento na atualidade: a) Terapia inicial; b) Manejo da resistência; c) Toxicidade; d) Co-morbidades. Os subcomitês iniciaram então um intenso processo de discussão da estrutura dos doze capítulos

que compõem a versão integral do documento, detalhando as recomendações em cada item desenvolvido.

Devido a suas particularidades, o Programa Nacional decidiu remeter as recomendações de tratamento para adolescentes ao Comitê Acessor em Terapia Anti-Retroviral para crianças infectadas pelo HIV, já que a maior parte desse grupo populacional é acompanhada por pediatras na rede pública de saúde.

Na definição das novas recomendações, foram considerados os mais recentes avanços no campo do tratamento anti-retroviral e no manejo da toxicidade e das condições concomitantes mais freqüentes, considerando os medicamentos atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Com intuito de fortalecer a universalidade do acesso ao tratamento, além de resultados de segurança, eficácia e efetividade dos ensaios clínicos, foi considerado, na tomada de decisão, o fator custo quando o potencial benefício de determinado medicamento ou recomendação seria desproporcional ao incremento no investimento financeiro.

A elaboração das *Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos* para 2008 ocorreu em duas etapas de discussão nos subcomitês e duas reuniões do comitê assessor, sendo a última com duração de dois dias, em 03 e 04 de outubro de 2007, e foi caracterizada por intensa participação do comitê nas decisões terapêuticas. A mediação do debate e organização dos capítulos foi realizada pelo PN-DST/AIDS, em um processo caracterizado pela solidez científica, fértil debate, transparência e construção coletiva, culminando em uma forma renovada de elaborar

o consenso terapêutico, um dos emblemas do reconhecido impacto do acesso universal ao tratamento no Brasil.

Abordagem Inicial do Adulto Infectado pelo HIV e Imunizações

Consultas iniciais

Os itens listados abaixo servem como um roteiro para estruturar a abordagem a partir das necessidades individuais de cada paciente. É importante que esses objetivos sejam complementados nas consultas subseqüentes à primeira:

- Identificar alguma condição que exija intervenção imediata, como sinais e sintomas sugestivos de manifestações oportunistas;
- Avaliar a necessidade de indicar imunizações e de iniciar profilaxia de infecções oportunistas;
- Avaliar o nível de conhecimento do paciente sobre a doença e fornecer informações acessíveis;
- Identificar necessidades incluindo cuidados de saúde mental, quando apropriado;
- Explicar o significado da infecção pelo HIV e sua evolução, enfatizando o impacto favorável da terapia anti-retroviral (TARV), quando indicada, na qualidade de vida e na sobrevivência;
- Abordar métodos de transmissão e prevenção de forma compreensível, incluindo aspectos relacionados às parcerias sexuais;

- Realizar exame físico completo e solicitar os exames de avaliação laboratorial inicial;
- Iniciar a discussão sobre a história de vida do paciente, suas expectativas e medos;
- Abordar a sexualidade e o desejo de paternidade ou maternidade, quando pertinente;
- Abordar o uso de álcool e outras drogas;
- Avaliar a necessidade de apoio social;
- Investigar a história familiar, particularmente para doenças cardiovasculares, dislipidemias e doenças metabólicas.

História e exame físico iniciais

A **Tabela 1** detalha aspectos que devem ser pesquisados na história inicial, tais como tempo de diagnóstico, co-morbidades, uso prévio de TARV, condições e hábitos de vida. Não devem ser esgotados na primeira consulta, mas complementados nos atendimentos subseqüentes. Podem ser abordados pelo médico ou pela equipe de saúde, conforme as particularidades de cada serviço.

TABELA 1**Aspectos a serem abordados nos atendimentos iniciais (necessidades e informações para o manejo)**

Reação emocional ao diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avaliar o apoio familiar e social
Informações específicas sobre a infecção pelo HIV	<ul style="list-style-type: none"> ■ Revisar a data do primeiro exame anti-HIV ■ Documentação do teste ■ Tempo provável de soropositividade ■ Situações de risco para infecção ■ Presença ou história de doenças oportunistas ■ Contagem de CD4+ ou carga viral anterior ■ Uso anterior de TARV* e eventos adversos prévios ■ Compreensão sobre a doença: explicação sobre transmissão, história natural, significado da contagem CD4+, carga viral e TARV
Abordagem do risco	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vida sexual ■ Utilização de preservativos ■ História de sífilis e outras DST ■ Abuso de tabaco, álcool e outras drogas ■ Uso injetável de drogas ■ Interesse em reduzir os danos à saúde
História médica atual e passada	<ul style="list-style-type: none"> ■ História de doença mental ■ História de tuberculose: PPD, doença e tratamento ■ Outras doenças ■ Hospitalização ■ Uso de práticas complementares e/ou alternativas





CONTINUA

História reprodutiva

- Desejo de ter filhos
 - Métodos contraceptivos
-

História social

- Discutir a rede de apoio social (família, amigos, ONG)
 - Condições de domicílio
 - Condições de alimentação
 - Emprego
 - Aspectos legais
-

História familiar

- Doenças cardiovasculares
 - Dislipidemias
 - Diabetes
-

*Terapia Anti-retroviral

Como a infecção pelo HIV é uma doença de caráter sistêmico, é necessário, além do exame físico geral, estar particularmente atento aos sinais clínicos sugestivos de manifestações da doença. A **Tabela 2** lista sistemas que freqüentemente expressam alguma manifestação clínica associada à infecção pelo HIV.

TABELA 2

Sistemas comumente associados a manifestações da infecção pelo HIV no exame inicial, em pacientes assintomáticos*

Órgãos e sistemas	Orientações/manifestações associadas
Pele	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pesquisar sinais de dermatite seborréica, foliculite, micose cutânea, molusco contagioso, Sarcoma de Kaposi
Cabeça e pescoço	<ul style="list-style-type: none"> ■ Realizar, sempre que possível, fundoscopia quando CD4 < 200 ■ Na orofaringe, pesquisar candidíase oral e/ou leucoplasia pilosa
Linfonodos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pesquisar linfadenopatias
Abdome	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pesquisar hepatomegalia ou esplenomegalia
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pesquisar sinais focais e avaliar estado cognitivo
Genital Anal e perianal	<ul style="list-style-type: none"> ■ Examinar a região, pesquisando corrimento, úlceras e verrugas (HPV)

*Esta lista não é exaustiva e apenas ressalta aspectos mais importantes a serem avaliados

Avaliação do risco cardiovascular

O aparecimento dos distúrbios metabólicos secundários ao uso de anti-retrovirais vem modificando o cuidado em HIV e aids. Um dos efeitos mais importantes é o risco de eventos cardiovasculares. A investigação da presença de risco cardiovascular entre pessoas com infecção pelo HIV tem potenciais benefícios na modificação do estilo de vida e auxilia a abordagem das dislipidemias.

Recomenda-se que seja feita avaliação do risco cardiovascular global como rotina em toda pessoa com infecção pelo HIV, utilizando a escala de Framingham (Nível de Evidência 2c, Grau de Recomendação B).

TABELA 3

Exames laboratoriais iniciais e periodicidade para pacientes

Exame	Inicial	Periodicidade
Hemograma	Sim	Repetir cada 3–6 meses
Contagem Linfócitos T-CD4+	Sim	Repetir cada 3-6 meses
Carga Viral (CV)	Sim	Repetir quando próximo a 350 Linfócitos T-CD4 células/mm ³
Avaliação hepática e renal	Sim	Repetir 1 x ao ano

Avaliação laboratorial inicial

A contagem de linfócitos T-CD4+ estabelece o risco de progressão para aids e morte; portanto, é o indicador laboratorial mais importante em pacientes assintomáticos, para definir o momento de iniciar o tratamento. Para esse grupo de pacientes, a carga viral (CV) tem maior importância quando a contagem de linfócitos T-CD4+ estiver próxima a 350/mm³, auxiliando a estimar a intensidade da deterioração imunológica no período até a próxima consulta agendada, apoiando assim a decisão de iniciar o tratamento.

A **Tabela 3** indica os exames sugeridos para estruturar a abordagem laboratorial inicial e sua frequência de realização para pacientes que não estão em terapia anti-retroviral.

assintomáticos – adaptado do *guidelines Johns Hopkins*

Comentário

Repetir com maior frequência em sintomáticos ou quando em uso de drogas mielotóxicas

Repetir quando valores discrepantes e com maior frequência quando há tendência à queda

A CV auxilia a decisão de iniciar TARV em pacientes assintomáticos com contagens de linfócitos T- CD4 entre 350 e 200 células/mm³

Repetição com maior frequência em pacientes em tratamento





CONTINUA

Exame básico de urina	Sim	
Exame parasitológico de fezes	Sim	
Citopatológico de colo de útero	Sim	Repetir a cada 6 meses
Citopatológico anal	Considerar	
PPD	Sim	Repetir anualmente, caso o inicial seja não-reator
Anti-HVA	Opcional	
HBs Ab e Anti-HBc	Sim	
Anti-HCV	Sim	
VDRL	Sim	Repetir anualmente em pessoas sexualmente ativas
Raio-X de tórax	Sim	
IgG para Toxoplasma	Sim	Repetir anualmente, caso negativo
Sorologia para HTLV I e II	Considerar	
Sorologia para Chagas	Sim	
Dosagem de lipídios	Sim	Repetir pré-tratamento para monitorar dislipidemia
Glicemia de jejum	Sim	Repetir cada 3-4 meses para pacientes em TARV

* São considerados candidatos a vacina pessoas portadoras de vírus B ou C da hepatite C, homens que fazem sexo com homens, UDI

Pesquisa de proteinúria associada ao HIV

Se normal, repetição anual

Pessoas que tenham prática receptiva anal. Está relacionado com presença de HPV

Nos casos com história de contato com tuberculose ou anteriormente PPD > 5 mm, já está indicada a quimioprofilaxia, não sendo, portanto, necessário realizar o PPD

Triagem somente para candidatos* a vacina

Indicar vacina caso sejam negativos

Repetir anualmente em pessoas com exposição

Cicatriz de TB sem tratamento prévio indica profilaxia com INH

Apenas em pacientes com manifestações neurológicas sugestivas e/ou quando CD4 elevado e discrepante

Pacientes oriundos de área endêmica

O PPD é um importante marcador de risco para o desenvolvimento de tuberculose. Quando negativo, deve ser repetido anualmente para orientar a indicação de quimioprevenção (QP) com isoniazida (INH) (ver pág. 218). Como parte dessa avaliação, antes de iniciar a QP, deve-se excluir tuberculose ativa usando critérios clínicos, exame de escarro e radiografia de tórax.

A infecção pelo HIV eleva o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa em indivíduos com tuberculose (TB) latente, sendo o mais importante fator de risco para TB identificado até hoje (**Nível de Evidência 2b, Grau de Recomendação B**). Vários estudos mostraram que em pacientes infectados pelo HIV, com prova tuberculínica positiva (PPD \geq 5 mm), a quimioprevenção com INH é efetiva em prevenir a TB (**Nível de Evidência 2c, Grau de Recomendação B**).

Imunizações

Sempre que possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência grave (contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 200 células/mm³ – **Tabela 4**), até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o uso de terapia anti-retroviral, o que proporciona melhora na resposta vacinal e reduz o risco de complicações pós-vacinais.

A administração de vacinas com vírus vivos atenuados em pacientes com imunodeficiência deve ser condicionada à análise individual de risco-benefício e não deve ser realizada em casos de imunodepressão grave.

TABELA 4

Parâmetros imunológicos para tomada de decisão em imunizações com vacinas de bactérias ou vírus vivos em pacientes HIV+ com mais de 13 anos de idade

Contagem de Linfócitos T- CD4+ em células/mm ³	Recomendação para o uso de vacinas com agentes vivos
> 350 (≥ 20 %)	Indicar uso
200-350 (15 a 19 %)	Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para a tomada de decisão
< 200 (< 15 %)	Não vacinar

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

A **Tabela 5** aborda o esquema vacinal básico para adultos e adolescentes que vivem com HIV.

TABELA 5**Esquema vacinal para adolescentes \geq 13 anos e adultos infectados com HIV**

Vacina	Esquema
Hib	Duas doses com intervalo de dois meses nos menores de 19 anos não vacinados.
VZ*	Não há dados que respaldem seu uso de rotina em adultos e adolescentes HIV+ suscetíveis à varicela. Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica.
Febre Amarela*	Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e epidemiológica da região e, se necessário, aplicar conforme Tabela 6.
DT	Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos; gestantes devem seguir o calendário habitual.

*Contra-indicada em gestantes

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

A vacina para febre amarela não tem eficácia e segurança estabelecidas para pacientes portadores do HIV. Pode ser recomendada levando-se em consideração a condição imunológica do paciente e a situação epidemiológica local

Tabela 6

TABELA 6

Recomendações para vacinação contra febre amarela em adultos e crianças com 13 anos ou mais de idade infectados pelo HIV, de acordo com o número de linfócitos T CD4+ e regiões de risco

Contagem de Linfócitos T-CD4+ em células/mm ³	Risco da região		
	Alto risco	Médio Risco	Baixo Risco
≥ 350	Indicar vacinação	Oferecer vacinação*	Não vacinar
200 – 350	Oferecer vacinação*	Não vacinar	Não vacinar
< 200	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar

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

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

A imunogenicidade e eficácia da vacina contra hepatite B são inferiores em pacientes imunodeprimidos em relação aos imunocompetentes. Doses maiores e/ou número aumentado de doses são necessários para indução de anticorpos em níveis protetores. Por este motivo, são

TABELA 7**Recomendações para profilaxia da infecção pneumocócica**

Agravo	Indicações
Hepatite A ^{1,2}	Para todos os indivíduos suscetíveis à hepatite A (anti-HAV negativo) portadores de hepatopatia crônica, incluindo portadores crônicos do vírus da hepatite B e/ou C
Hepatite B ^{1,2}	Para todos os indivíduos suscetíveis à hepatite B (anti-HBc negativo)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	Para indivíduos com contagem de linfócitos T-CD4+ >200 céls/mm ³
Influenza ¹	Para todos, anualmente, antes do período de influenza

¹ Apesar de existirem dados que confirmem o benefício clínico dessas vacinas em indivíduos infectados pelo HIV, acredita-se que aqueles pacientes que desenvolverem anticorpos terão certo grau de proteção. Alguns autores consideram que a vacinação pode estimular a replicação do HIV, apesar de um estudo observacional de vacinação contra influenza em indivíduos infectados pelo HIV não ter identificado nenhum efeito adverso dessa vacina na sobrevivência das pessoas, inclusive com o uso de múltiplas doses (comunicação pessoal, John W. Ward, M.D., CDC). Esta possível replicação induzida pela vacinação deve ser menos relevante na vigência

recomendadas quatro doses de vacina contra hepatite B, com o dobro da dose habitual (Tabela 7).

As recomendações para profilaxia de infecção pneumocócica, *Influenzae* e hepatite em PVHA estão resumidas na **Tabela 7**.

e hepatite

Doses

Vacina contra hepatite A duas doses (0 e 6 meses).

Vacina contra hepatite B: dobro da dose recomendada pelo fabricante em quatro doses (0, 1, 2 e 6 ou 12 meses).

Vacina PS 23-valente, 1 dose IM.
Repetir a cada cinco anos.

Vacina inativada trivalente contra o vírus influenza: uma dose anual (0,5 ml) IM.

da TARV. Entretanto, devido a esta possibilidade teórica de aumento da carga de HIV circulante após a vacinação, o risco de transmissão durante a gravidez pode estar aumentado e a vacinação deve ser adiada até o início da TARV.

² A vacina contra hepatite B no Brasil é recomendada para recém-nascidos, pessoas menores de 20 anos de idade e para todos os adultos com risco acrescido para hepatite B. Deve-se evitar o uso da vacina conjugada (hepatite A e B) devido à diferença de dose da vacina contra hepatite B.

³ A vacinação pode ser oferecida para pacientes que tenham a contagem de linfócitos T-CD4+ < 200 células/mm³, apesar de a eficácia ser possivelmente menor. A revacinação cinco anos após a primeira dose é considerada opcional, assim como a revacinação em intervalos menores de tempo quando a contagem de linfócitos T-CD4+ no momento da primeira dose for < 200 células/mm³ e depois se elevar acima de 200 células/mm³ devido à TARV. Alguns autores acreditam que a vacinação pode aumentar a replicação do HIV.

Crítérios para Início de Tratamento

Os principais objetivos do tratamento anti-retroviral são:

- Reduzir morbidade e mortalidade associadas ao HIV;
- Melhorar a qualidade de vida;
- Preservar e quando possível restaurar o sistema imunológico;
- Suprimir de forma sustentada a replicação viral.

A terapia anti-retroviral não deve ser iniciada até que a importância da adesão ao tratamento seja entendida e aceita pelo paciente, objetivo que deve ser buscado pelas equipes e serviços de saúde, estabelecendo-se uma relação de co-responsabilidade entre estes e o paciente.

É essencial reforçar o impacto positivo do tratamento, em médio e longo prazos, no momento em que se decide iniciar a terapia. Adicionalmente, é necessário detectar as dificuldades de compreensão e de outros obstáculos à adesão ao tratamento, garantindo o acesso do paciente à informação clara sobre:

- O objetivo do tratamento;
- O significado dos exames de carga viral e de contagem de linfócitos T-CD4+;
- A necessidade de adesão ao regime terapêutico proposto;

- Os efeitos adversos precoces e tardios, sua potencial transitoriedade e a possibilidade de manejo;
- Os medicamentos que compõem o esquema e seus mecanismos de ação;
- Interrupções indesejáveis associadas ao uso recreativo de bebidas alcoólicas e drogas recreacionais;
- A importância de adequação dos hábitos alimentares;
- O desenvolvimento de atividades físicas rotineiras;
- A realização periódica das consultas e dos exames de seguimento.

Pode ser mais difícil demonstrar o benefício da terapia anti-retroviral para pacientes em estágio assintomático da infecção pelo HIV.

A terapia anti-retroviral não é uma emergência e só deve ser iniciada quando as devidas avaliações, clínica e laboratorial, forem realizadas, determinando, dessa forma, o grau de imunodeficiência existente e o risco de progressão da doença.

Como a contagem de linfócitos T-CD4+ é o principal marcador prognóstico da infecção pelo HIV, não há necessidade de avaliações da carga viral plasmática com intervalo inferior a seis meses para aqueles indivíduos que não iniciaram o tratamento e com contagens de linfócitos T-CD4+ acima de 500 células/mm³. Na ausência de tratamento, o índice médio de queda do CD4 é de 4% ao ano para cada 1 log de cópias/ml de RNA-HIV.

A carga viral plasmática não deve ser verificada antes de quatro semanas após a resolução de qualquer infecção intercorrente ou vacinação, devido a elevações transitórias, causadas pelo fenômeno de transativação heteróloga (**Nível de evidência 2c, Grau de recomendação B**).

Quando iniciar o tratamento anti-retroviral

O benefício da terapia anti-retroviral altamente ativa já foi claramente demonstrado em pacientes com doença sintomática avançada e naqueles que, apesar de assintomáticos, apresentam imunodeficiência acentuada expressa na contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de $200/\text{mm}^3$. Atualmente, em nosso país, estão disponíveis quatro classes de anti-retrovirais, mais potentes, menos tóxicos e com posologia confortável, em esquemas que tornam possível apenas uma ou duas doses diárias.

Nos primeiros anos de utilização da TARV, apenas 40 a 60% das pessoas em tratamento apresentavam supressão máxima da replicação viral (carga viral inferior a 50 cópias/ml) após um ano de tratamento. Ensaios clínicos randomizados, realizados mais recentemente, indicam que o sucesso virológico do primeiro esquema situa-se em torno de 80%. Em estudos de coortes, resultados semelhantes são observados, com redução na proporção de falha virológica e, por conseguinte, melhoras imunológicas e clínicas.

Em pessoas assintomáticas com contagem de linfócitos T-CD4+ acima de $350/\text{mm}^3$ não se recomenda iniciar o tratamento, já que os benefícios não estão suficientemente claros para contrabalançar potenciais riscos da terapia anti-retroviral.

O tratamento deve ser recomendado em indivíduos assintomáticos, com contagem de linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+) entre 200 e $350/\text{mm}^3$. Quanto mais próxima de 200 células/ mm^3 estiver a contagem de T-CD4+, maior é o risco de progressão para aids, especialmente se associada à carga viral plasmática elevada (maior que 100.000 cópias/ mm^3). Nesses indivíduos, a decisão de iniciar o tratamento dependerá da tendência de queda da contagem de linfócitos T-CD4+ e/ou de elevação da carga viral, da motivação do paciente para iniciar o tratamento, sua capacidade de adesão e a presença de co-morbidades.

Para as pessoas assintomáticas com contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e $350/\text{mm}^3$, o Comitê Assessor adotou a recomendação de início mais precoce do tratamento anti-retroviral, em relação ao documento anterior, com o objetivo de evitar que a contagem de linfócitos T-CD4+ se aproxime de $200/\text{mm}^3$ (**Nível de evidência 2b, Grau de recomendação B**).

Caso o tratamento não seja iniciado nessa situação, as avaliações laboratoriais deverão ser realizadas em intervalos curtos, inferiores aos quatro meses indicados na rotina, com a finalidade de detectar uma piora imu-

nológica. Quando não for possível a realização freqüente da contagem de linfócitos T-CD4+, nos indivíduos assintomáticos com contagens T-CD4+ entre 200 e 350/mm³, o tratamento deve ser iniciado para evitar deteriorações clínica e imunológica (esta última definida como uma queda da contagem de linfócitos T-CD4+ superior a 25%) nas semanas ou meses subseqüentes (**Nível de evidência 2b, Grau de recomendação B**).

A presença de sintomas ou manifestações clínicas associadas à imunodeficiência relacionada ao HIV, mesmo quando não definidoras de aids, sugere a necessidade de iniciar o tratamento anti-retroviral, independentemente dos parâmetros imunológicos, devendo esta decisão ser considerada individualmente.

As indicações para iniciar Terapia Anti-retroviral (TARV) em pacientes co-infectados com tuberculose serão discutidas em detalhes a partir da pág. 194.

O paciente deve ter clareza sobre a importância do primeiro esquema anti-retroviral como o momento de maior possibilidade de supressão da replicação viral e da resposta imunológica. A taxa de resposta virológica a tratamentos subseqüentes é progressivamente menor após cada falha.

O **Quadro 1** define os critérios para início da terapia em pacientes infectados pelo HIV.

QUADRO 1	
Recomendações para início de terapia anti-retroviral	
Assintomáticos sem contagem de linfócitos T-CD4+ disponível ou CD4+ > 350	Não tratar ⁽¹⁾ (Nível de evidência 5, Grau de recomendação D)
Assintomáticos com CD4 entre 200 e 350 células/mm ³	Recomendar tratamento ⁽²⁾ (Nível de evidência 2b, Grau de recomendação B)
Assintomáticos com CD4 <200 células/mm ³	Tratar + quimioprofilaxia para IO ⁽³⁾ (Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B)
Sintomáticos ⁽⁴⁾	Tratar + quimioprofilaxia para IO ⁽³⁾ (Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B)

¹ Na impossibilidade de acesso à contagem de linfócitos T-CD4+, a terapia anti-retroviral e as profilaxias primárias devem ser consideradas para pacientes com menos de 1.200 linfócitos totais/mm³ (ou queda anual maior que 33%), especialmente se hemoglobina < 10g/dl (ou queda anual maior que 11,6%), pela grande probabilidade da contagem de linfócitos T-CD4+ ser < 200/mm³ (*J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005. 99: 620-625).

² Quanto mais próxima de 200 células/mm³ for a contagem de linfócitos T-CD4+ e/ou maior a carga viral (particularmente > 100.000 cópias/ml), mais forte será a indicação para início da terapia anti-retroviral.

³ IO = infecções oportunistas: pneumonia por *P. jirovecii* (*P. carinii*) quando $CD4 < 200$ células/mm³; toxoplasmose quando $CD4 < 100$ células/mm³ e presença de IgG anti-toxoplasma.

⁴ Considerar também os sintomas e manifestações não definidores de aids.

Em situações excepcionais em que não há possibilidade de se realizar contagem de linfócitos T-CD4+, a introdução de terapia anti-retroviral e de quimioprofilaxias para infecções oportunistas deve ser considerada mesmo para pacientes assintomáticos, quando o total de linfócitos estiver abaixo de 1.200/mm³ no hemograma, especialmente se a dosagem de hemoglobina estiver abaixo de 13 g/dl. Nessa situação, é grande a probabilidade de a contagem de linfócitos T-CD4+ estar abaixo de 200 células/mm³, uma vez que a contagem de linfócitos T-CD4+ corresponde aproximadamente a 20% dos linfócitos totais.

Escolha do Esquema Inicial

(Como Iniciar)

Com que esquemas deve ser iniciada a terapia?

A decisão do médico em relação ao esquema anti-retroviral inicial deve considerar alguns fatores, tais como:

- potencial de adesão ao regime prescrito;
- potência e toxicidade imediata e em longo prazo;
- presença de co-morbidades;
- uso concomitante de outros medicamentos;
- adequação do esquema à rotina de vida do paciente;
- interação com a alimentação;
- custo dos medicamentos.

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três drogas: dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) associados a um Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN) ou a um Inibidor da Protease reforçado com ritonavir (IP/r) (**Nível de evidência 1a, Grau de recomendação A**).

Achados de metanálise de 53 ensaios clínicos randomizados avaliando a terapia inicial em 48 semanas de se-

guimento mostram equivalência na proporção da resposta virológica ao esquema inicial entre pacientes que recebem 2 ITRN + ITRNN (efavirenz) e 2 ITRN + IP/r (**Nível de evidência 1a, Grau de recomendação A**). Um ensaio clínico randomizado (ACTG 5142) que comparou diretamente (comparação “cabeça-a-cabeça”) esquemas iniciais de tratamento anti-retroviral, combinações envolvendo 2 ITRN e efavirenz (ITRNN) com 2 ITRN e lopinavir/r (IP/r) demonstrou que, na análise de intenção de tratamento, os resultados de supressão viral (carga viral < 50 cópias/ml) nos pacientes do grupo efavirenz (89% de supressão viral) foram superiores ao grupo lopinavir/r (77%).

Particularmente, em estratégias de terapia seqüencial, não existem dados publicados de longo prazo que permitam definir qual é a abordagem associada com melhores resultados. Por outro lado, vários estudos comparativos envolvendo pacientes virgens de tratamento mostram que as taxas de sucesso virológico (medido pela proporção de indetectabilidade viral) nos esquemas contendo 2 ITRN + ITRNN foram, na maioria, equivalentes às taxas obtidas nos grupos que usaram esquemas contendo IP ou IP/r.

Além disso, esquemas que utilizam 2 ITRN + ITRNN são, em geral, de posologia mais simples, o que provavelmente facilita a adesão ao tratamento. Adicionalmente, a longa meia-vida do efavirenz pode permitir uma maior flexibilidade no horário de tomada, embora possa haver maior risco de falha quando ocorrem perdas de doses.

Diante dos resultados de equivalência dos esquemas com 2 ITRN + ITRNN em relação aos esquemas com 2 ITRN + IP/r, e por vantagens potenciais no manejo anti-retroviral, o Comitê optou por sugerir esquemas com ITRNN como primeira opção (**Nível de evidência 1a, Grau de recomendação A**) **Quadro 2** e esquemas com IP com o reforço farmacológico do ritonavir (IP/r), como alternativos para o início de terapia anti-retroviral em pacientes virgens de tratamento (**Nível de evidência 1a, Grau de recomendação A**)

Via de regra, eventos adversos, particularmente dislipidemia e resistência periférica à insulina, parecem ser menos frequentes com o uso de esquemas contendo ITRNN.

QUADRO 2

Esquemas preferenciais para terapia inicial

Preferencial	2 ITRN + ITRNN (Nível de evidência 1a, Grau de recomendação A)
Alternativo	2 ITRN + IP/r (Nível de evidência 1a, Grau de recomendação A)

Os inibidores de protease potencializados com ritonavir (IP/r) oferecem maior barreira genética à resistência do que os inibidores de transcriptase reversa não-análogos

de nucleosídeos (ITRNN). Isso significa que para que se desenvolva resistência a um IP/r, há necessidade de um número maior de mutações do que para o desenvolvimento de resistência a ITRNN. De fato, a resistência a qualquer IP/r resulta do acúmulo de mutações, enquanto apenas uma mutação para ITRNN confere resistência completa ao efavirenz e à nevirapina. Em consequência disso, a barreira genética dos esquemas contendo IP/r também é maior. O estudo que comparou lopinavir/r com efavirenz em esquema de terapia inicial mostrou que a falha virológica (decorrente de mutações de resistência) foi mais freqüente com o esquema baseado em efavirenz. Além disso, a freqüência de mutações no gene da transcriptase reversa associadas à resistência à lamivudina (M184V) e mutações para ITRN (NAM) é mais alta na falha com ITRNN do que na falha com IP/r. A análise de resistência nas falhas com ATV/r, FPV/r e SQV/r em outros estudos também mostrou freqüência mais baixa de M184V e NAM do que com IP não potencializado.

A consequência prática desses fatos é a menor “proteção” da dupla de ITRN quando o esquema é baseado em ITRNN. Isso significa que, principalmente quando o esquema ARV é baseado em ITRNN, o período de falha deve ser reduzido ao máximo. Deve-se considerar precocemente troca para que se evite o acúmulo de mutações de ITRN e não se percam opções de resgate (**Nível de evidência 1a, Grau de recomendação A**).

Com que drogas deve ser iniciada a terapia?

Escolha da dupla de ITRN

A associação zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) é a mais estudada em ensaios clínicos randomizados; apresenta resposta virológica equivalente a outras combinações de 2 ITRN e habitualmente é bem tolerada. Possui a vantagem de ser disponível em co-formulação (contribuindo para a comodidade posológica), é amplamente utilizada em todo mundo e apresenta menor custo comparativo dentro da classe, o que fortalece a sustentabilidade do acesso universal ao tratamento.

Em relação à comparação entre os ITRN para associação com a lamivudina (3TC) na terapia inicial, cabe salientar que a zidovudina (AZT), o abacavir (ABC), a didanosina de absorção entérica (ddI EC) e o tenofovir (TDF) possuem eficácia virológica semelhante.

Entretanto, o AZT e o ddI EC têm um perfil de toxicidade menos favorável, no que concerne aos efeitos adversos metabólicos (incluindo a lipoatrofia em longo prazo) e hematológicos associados ao AZT e à pancreatite e neuropatia periférica associadas ao ddI. O ABC pode causar a síndrome de hipersensibilidade e o TDF pode causar nefrotoxicidade em alguns casos.

Pelo exposto, a associação AZT/3TC foi mantida como a dupla de ITRN de primeira escolha para compor o esquema anti-retroviral inicial (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação A**).

Nos casos de intolerância ao AZT, a didanosina entérica (ddI EC) ou o tenofovir (TDF) permanecem como alternativas para substituí-lo, sempre combinados com a lamivudina (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação A**). Recomenda-se evitar o uso de AZT em casos de anemia ($Hb < 10,0$) e/ou neutropenia (neutrófilos $< 1\ 000$) (**Nível de evidência 5, Grau de recomendação D**).

Nos pacientes que usam AZT, a toxicidade hematológica é um dos principais efeitos adversos que resultam na modificação do tratamento. Nos casos de anemia e/ou neutropenia após seu início, com tendência consistente de queda dos glóbulos vermelhos e/ou brancos, que leve a potencial prejuízo ao paciente, o AZT deve ser substituído. A lipotrofia é um efeito adverso do AZT que ocorre com longo tempo de uso, geralmente não sendo evidenciado antes de um ano; seu aparecimento deve acarretar a troca por outro ITRN com menor perfil de toxicidade.

O abacavir permanece recomendado na terapia inicial apenas nas situações de intolerância ao AZT, ao ddI EC e ao TDF, pois seu custo elevado não se traduz em benefício proporcional quando comparado às outras opções.

A estavudina (d4T) permanece sendo a última opção para substituir o AZT, devido ao acúmulo de dados científicos e clínicos confirmando a forte associação entre uso

do d4T e desenvolvimento de lipoatrofia e dislipidemia (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**). A dupla ddi/d4T continua excluída da terapia inicial devido ao maior potencial de toxicidade (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**). Para os pacientes que estão em

QUADRO 3

Vantagens e desvantagens das associações de ITRN e ITRNt

Associação de ITRN	Vantagens
AZT + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dupla de ITRN estudada e empregada há mais tempo ■ Ampla experiência clínica ■ Disponíveis separadamente ou em co-formulação ■ Desenvolvimento gradual e seqüencial de mutações ■ Boa eficácia por tempo prolongado ■ Baixo custo
ddI EC + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> ■ Possibilidade de baixo número de comprimidos e dose única diária
TDF + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> ■ Possibilidade de dose única diária ■ Boa eficácia ■ Ausência de toxicidade mitocondrial ■ Perfil favorável de resistência

uso de estavadina na terapia inicial, deve ser considerada redução da dose para 30 mg duas vezes ao dia.

Um resumo das principais vantagens e desvantagens das associações de ITRN recomendadas para a terapia inicial encontra-se no **Quadro 3**.

recomendadas para terapia inicial

Desvantagens

- Duas tomadas diárias
 - Devem ser ingeridos com alimentos para maior tolerância
 - Toxicidade hematológica, mitocondrial, lipoatrofia, hiperlactatemia/ acidose láctica.
 - Mutações "TAM" podem gerar resistência aos ITRN
-
- Poucos estudos comparativos
 - Perfil de toxicidade: pancreatite, neuropatia periférica, hiperlactatemia/ acidose láctica
-
- Custo elevado
 - Interações medicamentosas com ddl, atazanavir, lopinavir
 - Redução da densidade óssea
 - Toxicidade renal
 - Seleção de mutação K65R que reduz sensibilidade também a ABC e ddl

Escolha do ITRNN

Esquemas que utilizam 2 ITRN + ITRNN são de posologia mais simples, facilitam a adesão ao tratamento, apresentam tempo de supressão viral mais prolongado e, de modo geral, têm perfil de toxicidade mais favorável. Portanto, os esquemas com ITRNN são preferenciais na terapia inicial (**Nível de evidência 1a, Grau de recomendação A**).

Conforme discutido anteriormente, atenção especial deve ser dada ao risco de falha terapêutica (pág. 58). Devido à sua baixa barreira genética, a identificação de falha terapêutica determina a realização do teste de genotipagem e a troca do esquema o mais precocemente possível (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**).

Em relação a essa classe, os dois ITRNN disponibilizados no Brasil são o efavirenz (EFZ) e a nevirapina (NVP). Um ensaio clínico randomizado (ECR) aberto, o 2NN, comparou esquemas combinados de 2 ITRN + EFZ vs NVP e não foi capaz de estabelecer a equivalência entre a NVP e o EFZ.

Quanto à escolha dos ITRNN, o efavirenz (EFZ) continua sendo preferencial à nevirapina (NVP), exceto em gestantes. Essa opção está fundamentada na sua elevada potência de supressão viral, na comprovada eficácia em longo prazo e no menor risco de efeitos adversos sérios. (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**).

Os efeitos adversos mais relacionados ao EFZ, como tonturas, alterações do sono, sonhos vívidos e alucinações, costumam desaparecer após as primeiras duas a quatro semanas de uso (ver discussão a partir da pág. 119). Como esses efeitos podem ser exacerbados com o uso concomitante de álcool, são frequentes os relatos de interrupção do EFZ em ocasiões em que o paciente ingere bebidas alcoólicas, como, por exemplo, em finais de semana. É necessário que o médico aborde o uso recreativo concomitante de álcool e outras drogas preventivamente, aconselhando o paciente para que o medicamento não seja interrompido, conforme discutido a partir da pág. 174.

A indicação do efavirenz deve ser evitada em pessoas que necessitam ficar em vigília durante a noite, como por exemplo, motoristas, guardas noturnos, pilotos e profissionais de saúde, devido aos riscos ocasionados pelos efeitos neuropsiquiátricos.

A NVP é uma opção ao EFZ em algumas situações, como em mulheres que desejam engravidar ou durante a gestação. Entretanto, a NVP apresenta maior toxicidade hepática, exantema (7% dos casos) e risco de desencadear síndrome de Stevens-Johnson. Além disso, outros relatos sugerem que a NVP está associada a risco de hepatotoxicidade em mulheres com contagem de linfócitos T-CD4+ ≥ 250 células/mm³ e em homens com linfócitos T-CD4+ ≥ 400 células/mm³ e seu uso nessas situações deve ser evitado.

Quando indicado iniciar tratamento com NVP, suas doses devem ser escalonadamente aumentadas para diminuir o risco de efeitos adversos, notadamente o exantema.

Inicia-se com um comprimido ao dia durante os primeiros 14 dias, seguindo-se da dose plena de um comprimido a cada 12 horas a partir do 15º dia.

Os cuidados para interrupção do ITRNN do esquema anti-retroviral serão discutidos no próximo capítulo.

Escolha do IP

Aspectos que dizem respeito às vantagens e desvantagens da utilização da classe de IP na terapia inaugural foram discutidos anteriormente. A combinação de IP com ritonavir como adjuvante farmacológico tem como vantagens: a) proporcionar níveis sanguíneos do IP mais elevados, estáveis e por tempo mais prolongado; b) menor risco de mutações que confirmam resistência viral.

Esquemas que incluem a associação de IP/r estão relacionados à maior elevação nas contagens de linfócitos T-CD4+; por outro lado, é mais frequente a ocorrência de dislipidemias em esquemas com IP/r, quando comparados a associações que envolvem ITRNN, particularmente o efavirenz.

Na falha virológica, os esquemas com IP/r demonstram menor número de mutações de resistência na transcriptase reversa, que os esquemas com ITRNN, corroborando a hipótese de maior proteção de resistência à dupla de ITRN conferida pelo IP/r.

Portanto, sempre que for escolhido um dos IP para compor o esquema inicial, está recomendado seu uso potencializado por ritonavir (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**).

Caso a escolha da terapia inicial envolva um esquema composto por um inibidor da protease, o lopinavir/r (LPV) deve ser o IP/r preferencial, baseado na experiência de uso, no maior número de estudos clínicos com seguimento de pacientes em longo prazo e na alta potência e durabilidade que confere aos esquemas anti-retrovirais (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**).

A associação atazanavir/r (ATV/r) é considerada a combinação de inibidores da protease alternativa. Cabe ressaltar que as doses de atazanavir potencializado com ritonavir são 300 mg e 100mg, respectivamente.

Convém salientar que a combinação LPV/r está associada à maior ocorrência de dislipidemia comparativamente a outras combinações de IP/r, particularmente no caso do ATV/r. O ATV/r como alternativa ao LPV/r amplia as opções de escolha na classe dos IP, já que tem um distinto perfil de toxicidade e maior facilidade posológica, ainda que tenha sido avaliado em ECR com pequeno número de pacientes e curto tempo de seguimento (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**).

A disponibilização de dois IP/r com características distintas permite levar em conta o perfil de cada paciente, individualizando a escolha do esquema inicial.

O Comitê Assessor recomenda, nos casos em que a escolha da terapia inicial envolva uma combinação incluindo inibidor da protease, que a associação LPV/r seja a 1ª opção de escolha na terapia inaugural (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**) e o ATV potencializado pelo ritonavir (ATV/r) a segunda opção da classe (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**).

Nesse sentido, a opção de ATV sem ritonavir foi mantida, exclusivamente, para os raros casos de pacientes virgens

QUADRO 4

Drogas e combinações preferenciais e alternativas

Grupo farmacológico	1ª escolha /custo diário em US\$
2 ITRN	AZT+3TC (1,305)
ITRNN	EFZ2 (0,456)
IP	LPV/r (2,740)

Abreviaturas:

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo
 AZT = zidovudina; ddl EC = didanosina entérica;
 3TC = lamivudina; TDF = tenofovir
 ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo
 EFZ = efavirenz; NVP = nevirapina
 IP = inibidor da protease; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; LPV = lopinavir; ATV = atazanavir

de tratamento que não toleram ritonavir, mesmo na dose de 100 mg por dia, como uma alternativa ao LPV/r e ATV/r. Quando não potencializado com ritonavir, a dose do ATV deverá ser de 400mg/dia.

De forma geral, o saquinavir/r e fosamprenavir/r permanecem como opção de resgate (ver capítulo seguinte).

As principais desvantagens do LPV/r são a dificuldade de adesão em longo prazo e seus eventos adversos, particularmente efeitos metabólicos.

O ATV/r está mais relacionado à icterícia. Nas situações em que causar alterações estéticas importantes para o paciente pode-se determinar sua substituição por outro IP.

2ª escolha/custo diário em US\$

ddl EC +3TC (2,196) *ou* TDF¹ + 3TC(4,456)

NVP3 (0,790)

ATV/r4 (6,102)

(1) Caso a alternativa TDF + 3TC seja utilizada com IP, indicar sempre a associação IP/r

(2) O EFZ deve ser prescrito preferencialmente à NVP, exceto em gestantes.

(3) A NVP deve ser usada com cautela em mulheres com CD4 \geq 250 células/mm³ devido ao risco elevado de hepatotoxicidade.

(4) O ATV sempre deve ser associado ao ritonavir em esquemas ATV/r.

Aconselhamento, orientações, seguimento clínico e laboratorial após o início do tratamento

Conforme discutido anteriormente, o início do tratamento faz com que o paciente reviva experiências anteriores como, por exemplo, o momento do diagnóstico, exigindo suporte adequado a essa situação. Dessa forma, é importante identificar se a rede de apoio social do paciente é suficiente para a situação, podendo ser necessário o apoio psicossocial da equipe de saúde.

Os primeiros seis meses de terapia anti-retroviral correspondem a um período crítico para o futuro do tratamento; o apoio é fundamental e deve ser dado de forma individualizada, conforme necessidades de cada paciente. São recomendáveis consultas clínicas freqüentes – no período entre duas e três semanas após o início da terapia

TABELA 8

Exames laboratoriais para monitoramento da eficácia, toxicidade

EXAME	Nos primeiros 30 dias	Periodicidade
Hemograma	Sim	Repetir em intervalos de três
Contagem CD4+		Repetir em intervalos de três
Carga Viral (CV)	Sim	Repetir em intervalos de três
TGO e TGP	Sim	Repetir em intervalos de três
Uréia, creatinina e DCE	Sim	Repetir em intervalos de três de medicamentos nefrotóxicos
Exame básico de urina	Sim	Repetir em intervalos de quando nefrotóxicos

– e posteriormente com intervalos mais longos entre as reavaliações, à medida que o paciente se adapta à nova rotina. Nos casos de diagnóstico tardio e de pessoas com comprometimento clínico e dificuldades sociais importantes, as reavaliações devem ser ainda mais freqüentes.

Após o início da TARV, é recomendável realizar hemograma, plaquetometria, perfil lipídico e provas de avaliação hepática (TGO e TGP) em até 30 dias, particularmente nas situações de deficiência imunológica grave. Posteriormente, os controles periódicos podem ser realizados a cada três a quatro meses.

Recomenda-se a avaliação periódica da função renal, com uréia, creatinina, cálculo da depuração da creatinina endógena (DCE) e exame qualitativo de urina, especialmente quando for necessário o uso de tenofovir.

após início do tratamento e periodicidade

	Comentário
a quatro meses	Identifica mielotoxicidade do AZT
a quatro meses	Repetir quando valores discrepantes
a quatro meses	Repetir quando valores discrepantes
a quatro meses	Identifica hepatotoxicidade
a quatro meses quando em uso	Pesquisa de alterações associadas ao TDF
em uso de medicamentos	Pesquisa de alterações associadas ao TDF



Dosagem de lipídios	Sim	Repetir em intervalos de três
Glicemia de jejum	Sim	Repetir em intervalos de três

O teste tuberculínico (PPD) deverá ser repetido anualmente nos pacientes não reatores. Os pacientes com contagens de linfócitos CD4+ < 200 mm³ na avaliação inicial devem repetir o PPD logo que seja evidenciada restauração imunológica (elevação para contagens ≥ 200 células/mm³). Essa recomendação não se aplica a pacientes com história pregressa de tratamento para tuberculose ou que já tenham realizado quimioprofilaxia com isoniazida (QP).

Efeitos adversos mais comuns nas primeiras semanas de tratamento anti-retroviral

Náuseas, anorexia, cefaléia, alterações no paladar, mal estar e insônia são freqüentes nas primeiras quatro semanas de uso da zidovudina. O paciente deve ser orientado a persistir com a medicação, pois após esse período, tais efeitos desaparecem, com melhora considerável do apetite. A cefaléia pode persistir em alguns pacientes, porém raramente chega a ser necessária substituição do medicamento.

Conforme já discutido, o AZT deverá ser suspenso quando ocorrer anemia e/ou neutropenia após seu início, desde que exista uma tendência consistente de queda dos glóbulos vermelhos e/ou brancos que leve a potencial prejuízo ao paciente.

A lamivudina habitualmente é bem tolerada nas primeiras quatro semanas de terapia inicial, sendo rara

a quatro meses

a quatro meses

a ocorrência de efeitos adversos. Eventualmente podem ocorrer pancreatite ou neuropatia periférica.

O ddI EC é melhor tolerado que a apresentação tampoadada; entretanto, pode ocasionar náuseas, vômitos, diarreia e anorexia, principalmente logo após seu início. Atenção especial é necessária ao risco de pancreatite, podendo determinar hiperamilasemia com ou sem dor abdominal ou até mesmo quadro grave de pancreatite aguda. Tais efeitos podem ocorrer nas primeiras quatro semanas, mas geralmente são mais tardios. A polineuropatia periférica, quando ocorre, é mais tardia.

O TDF é normalmente bem tolerado. O risco de toxicidade renal associado ao uso de TDF é de 1,5/1000 pacientes/ano e pode cursar com elevação da uréia e creatinina (redução de depuração estimada), disfunção tubular proximal (Síndrome de Fanconi) e diabetes insipidus. A disfunção tubular proximal resulta na perda renal de aminoácidos, glicose, ácido úrico, bicarbonato e proteínas de baixo peso molecular, demonstrada laboratorialmente através do aumento da beta-2 microglobulina urinária, glicosúria, fosfatúria, hipouricemia, hiperuricurria, hipofosforemia, hipocalemia e acidose metabólica.

Os principais efeitos adversos do efavirenz estão relacionados ao sistema nervoso central, tais como tonturas com “sensação de embriaguez”, sonolência ou insônia,

dificuldade de concentração logo após a tomada do medicamento e sonhos vívidos (sensação forte de realidade), que podem tornar o medicamento intolerável. O paciente deve ser orientado sobre tais efeitos e informado de que normalmente desaparecem ao final das primeiras quatro semanas de tratamento.

Outra manifestação que pode ocorrer no início do tratamento com EFZ é o aparecimento de exantema geralmente maculopapular (1,7%), podendo evoluir para formas graves como a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica.

A principal reação adversa no início do tratamento com nevirapina (NVP) se caracteriza pelo aparecimento de exantema (7% dos casos), geralmente maculopapular do tipo eritema multiforme. Até 0,5% dos pacientes que desenvolvem exantema progridem para síndrome de Stevens-Johnson ou para necrólise epidérmica tóxica. Dos pacientes que apresentam este tipo de reação alérgica à nevirapina, 40% não apresentam alergia cruzada com o efavirenz.

A nevirapina deve ser suspensa quando o exantema cutâneo decorrente de seu uso for extenso, comprometer mucosas, for associado a manifestações semelhantes a um resfriado e/ou ocorrência de linfadenopatias.

Os principais efeitos adversos relatados com o lopina-
vir/r após o início do tratamento são diarreia (14 a 24%),

náuseas, fezes mal formadas, astenia, dor abdominal, cefaléia, vômitos e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia. A diarreia pode ser manejada com adequações de dieta e medicamentos sintomáticos, como a loperamida. Outros efeitos adversos menos freqüentes incluem: hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilasemia.

De modo geral, o atazanavir/r é bem tolerado. Náuseas, vômitos, diarreia, exantema, cefaléia e tontura, dentre outros sintomas, foram relatados pelos pacientes nos diversos estudos clínicos. No entanto, o principal efeito adverso do atazanavir/r foi o aumento da bilirrubina total, às custas, principalmente, da fração indireta (35 a 47% dos casos), com icterícia em alguns casos.

A ocorrência de icterícia clínica pode afetar a imagem e auto-estima do paciente, devendo, portanto, ser cuidadosamente avaliada e considerada sua suspensão quando houver desconforto para o paciente. Elevação das transaminases pode ocorrer em cerca de 2 a 7% dos casos.

Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SRI)

A ocorrência da Síndrome Inflamatória associada à Reconstituição Imune (SRI) tornou-se mais freqüente após a introdução da terapia anti-retroviral altamente ativa nos anos 90.

A síndrome caracteriza-se por intensa e exacerbada resposta inflamatória associada à reconstituição imune, ocasionada pelo tratamento anti-retroviral. Suas manifestações refletem a presença de infecções subclínicas, tumores, ou mesmo desordens auto-ímmunes (embora menos freqüente, já foi descrito o aparecimento de doença de Graves).

Os agentes infecciosos mais comumente relacionados à SRI incluem o herpes zoster, citomegalovírus (CMV), o *M. tuberculosis* ou complexo *Mycobacterium avium*, e o *Cryptococcus neoformans*.

Na co-infecção HIV/tuberculose, a SRI é igualmente conhecida como “reação paradoxal” e é caracterizada pela exacerbação das manifestações clínicas da TB em decorrência da reconstituição imune e boa resposta ao tratamento. Considerando a elevada frequência da SRI, cabe considerá-la em pacientes que iniciaram recentemente terapia anti-retroviral ou que obtiveram boa eficácia a um esquema de resgate terapêutico. A ocorrência de reação paradoxal não indica a suspensão ou mudança da TARV (o manejo da reação paradoxal será discutida à pág. 206) **(Nível de evidência 5, Grau de recomendação D)**.

Menos frequentemente, podem ser encontradas manifestações neurológicas, tais como as lesões desmielinizantes com efeito expansivo da leucoencefalopatia multifocal progressiva e tuberculomas cerebrais. A exacerbação da coriorretinite do CMV pode também estar acompanhada de uveíte. Adicionalmente, observam-se casos de SRI associada à encefalite causada pelo próprio HIV.

O manejo da SRI inclui a manutenção da TARV, tratamento das doenças desencadeadas e introdução de corticosteróides sistêmicos nos casos mais graves **(Nível de evidência 5, Grau de recomendação D)**.

Falha de tratamento e terapia de resgate

Nos últimos anos, com a introdução e o uso generalizado da terapia anti-retroviral (TARV) combinada e de drogas mais potentes para início de tratamento, a eficácia da terapia da infecção pelo HIV tem melhorado consideravelmente. Desde 1996, a taxa de falha virológica nos estudos clínicos randomizados vem diminuindo progressivamente. Enquanto nos primeiros estudos apenas 40 a 60% dos indivíduos apresentavam supressão viral máxima (carga viral inferior a 50 cópias/ ml) após um ano de tratamento, nos estudos mais recentes essa taxa de sucesso encontra-se em torno de 80%. Também os estudos de coortes clínicas têm documentado redução na taxa de falha virológica, assim como de falha clínica e imunológica.

Entretanto, devido a diversos fatores, incluindo intolerância e/ ou má adesão ao tratamento, uso prévio de esquemas inadequados e, mais raramente, resistência primária, há uma parcela de pacientes que apresenta vírus resistentes e que necessita de novos esquemas anti-retrovirais, denominados “esquemas de resgate”.

Neste capítulo são apresentadas recomendações para abordagem da terapia anti-retroviral.

Caracterização de falha terapêutica

Após a instituição do tratamento anti-retroviral, basicamente três aspectos da evolução podem caracterizar falha ou sucesso terapêutico: a evolução da carga viral, da contagem de linfócitos T-CD4+ e a ocorrência de eventos clínicos.

A falha virológica é definida por não-obtenção ou não-manutenção de carga viral indetectável. Caracteriza-se por carga viral confirmada acima de 400 cópias/ ml após 24 semanas ou acima de 50 cópias/ ml após 48 semanas de tratamento ou, ainda, para indivíduos que atingiram supressão viral completa, por rebote confirmado de carga viral acima de 400 cópias/ml.

O declínio progressivo da contagem de linfócitos T-CD4+ caracteriza falha imunológica. Deve-se considerar, entretanto, que há ampla variabilidade biológica (individual e interindividual) nas contagens dessas células, assim como variabilidade laboratorial referente à reprodutibilidade técnica do teste. Existe também a variação circadiana dos níveis de CD4 e, portanto, recomenda-se que a amostra para o teste seja obtida no período da manhã. A variabilidade relacionada aos vários motivos descritos acima pode resultar em oscilações de até 25% nos valores absolutos na contagem dos linfócitos T-CD4+, sem significado clínico. Recomenda-se, portanto, que frente a reduções maiores que 25% na contagem de linfócitos T-CD4+ suspeite-se de falha imunológica e proceda-se a confirmação do exame.

A progressão clínica da infecção expressa principalmente por meio de infecções ou tumores oportunistas, tem sido a referência para caracterizar falha clínica. No entanto, na ausência de falha virológica, a ocorrência de doenças oportunistas não indica falha do tratamento anti-retroviral, mas sim reflete, na maior parte dos casos, reconstituição imune parcial e insuficiente.

Normalmente, as falhas virológica, imunológica e clínica não surgem simultaneamente.

A supressão virológica parcial (carga viral mais baixa que a inicial, porém detectável) pode levar a elevações da contagem de linfócitos T-CD4+, porém não são tão robustas nem duradouras como as resultantes de supressão viral máxima. De fato, Deeks e colaboradores verificaram que, após mediana de 3,5 anos de carga viral consistentemente acima de 500 cópias/ml, a contagem de linfócitos T-CD4+ diminui e retorna aos níveis pré-tratamento.

O impacto da falha virológica sobre o risco clínico foi demonstrado em coortes clínicas, nas quais foi verificada correlação entre os níveis de carga viral e o risco de progressão clínica.

Além dos prejuízos imunológico e clínico da viremia persistente, a falha virológica repercute em termos de resistência viral a drogas e, conseqüentemente, nas futuras opções terapêuticas. A manutenção dos anti-retrovirais na presença de carga viral detectável leva a acúmulo de mutações de resistência. Cerca de 60% dos pacientes mantidos nessa condição desenvolvem novas mutações de resistência após 18 meses, em um índice calculado como sendo de 1,61 nova mutação adquirida por ano. Após um ano de

viremia persistente, há perda de uma opção de droga em cerca de 30% dos pacientes. Quanto mais elevada a carga viral na presença da medicação, maior a chance de seleção de novas mutações de resistência.

A falha virológica é, portanto, a mais precoce, tem impacto imunológico e aumenta o risco de progressão da doença, além de levar à emergência de resistência viral, o que, por sua vez, diminui as opções terapêuticas posteriores. Conseqüentemente, a falha virológica deve ser o principal parâmetro atual para a definição de falha da terapia anti-retroviral, particularmente da terapia inicial e nos casos de pacientes com claras opções terapêuticas.

Por outro lado, nos casos de pacientes com histórico de várias falhas prévias e/ou portadores de vírus multirresistentes, para os quais restam poucas opções terapêuticas, há que se particularizar o conceito de falha terapêutica. Ainda que se busque carga viral indetectável, para alguns pacientes não haverá opções de drogas ativas suficientes para promover supressão viral máxima. Para esses pacientes, o objetivo do tratamento passa a ser a minimização do dano imunológico e da progressão clínica, a despeito da carga viral detectável. De fato, existem evidências de que mesmo a supressão viral parcial (queda superior a 0,5 log da carga viral inicial) se correlaciona com benefícios clínicos transitórios. Outros estudos de coorte sugerem que benefícios imunológico e clínico continuados podem ocorrer com carga viral inferior a 10 a 20 mil cópias. Portanto, nos casos em que a obtenção de carga viral indetectável não é factível e não há condições de se aguardar um esquema potente, sob o risco de progressão clínica, a redução da carga viral

ao nível mais baixo possível pelo maior período de tempo possível deve ser o objetivo do tratamento, mesmo na vigência da falha virológica. Enfatiza-se que resgates mais eficazes devem ser tentados à medida que novas opções de anti-retrovirais estejam disponíveis.

Causas de falha terapêutica

A presença de carga viral detectável durante o tratamento anti-retroviral caracteriza a falha virológica. Deve-se salientar, entretanto, que existe uma associação extremamente freqüente entre a presença da falha virológica e a resistência aos anti-retrovirais, podendo a resistência ser a causa ou mesmo a consequência da replicação viral a despeito do uso de TARV. De fato, na falha virológica, é identificada resistência em mais de 90% dos casos.

Inúmeros fatores podem contribuir para falha virológica aos anti-retrovirais, por vezes culminando com a carga viral detectável, na ausência de resistência no teste de genotipagem. Alguns desses fatores podem ser citados:

- **Adesão:** uma das causas mais freqüentes de falha virológica é a baixa adesão ao tratamento, dada a complexidade da posologia e a ocorrência de efeitos adversos do tratamento. A perda de uma única dose de alguns medicamentos pode resultar na queda dos níveis séricos, atingindo-se níveis inferiores àqueles requeridos para inibir a replicação viral, o que favorece, assim, a emergência de cepas resistentes. Deve-se permanecer atento ao fato de que a adesão pode diminuir ao longo do tempo.

- **Potência:** a insuficiente potência do esquema anti-retroviral também pode acarretar supressão viral parcial, o que é, particularmente, visto em esquemas subótimos como esquemas duplos contendo inibidores de transcriptase reversa ou em qualquer tipo de monoterapia.
- **Fatores farmacológicos:** podem levar à presença de carga viral detectável, à má absorção do anti-retroviral, à eliminação acelerada do medicamento e à baixa penetração em alguns santuários de replicação viral. Esta última pode ser uma explicação para a presença de carga viral detectável em estudos de tratamento com monoterapia com inibidores de protease incrementados com ritonavir. Além desses fatores, as interações com outros medicamentos que provoquem indução do sistema hepático CYP-450, podem ocasionar aumento da metabolização dos ARV e com isso redução de seus níveis séricos.
- **Transativação heteróloga:** pode elevar em até 184 vezes a carga viral, sem ocasionar repercussões clínicas relevantes, seleção de resistência ou mesmo predispor à falha virológica definitiva. Pode durar até três semanas após infecção aguda, vacinação ou transfusão e, portanto, deve-se confirmar o retorno da carga viral aos níveis indetectáveis após três ou quatro semanas.
- **Resistência celular:** a partir de um mecanismo semelhante ao que proporciona a resistência das células neoplásicas aos quimioterápicos, pode haver alteração na concentração intracelular dos inibidores da protease,

por ação da glicoproteína que se expressa na superfície celular. Em alguns casos, ela seria responsável pela extrusão dos IP após sua absorção, tanto no trato gastrointestinal como nos linfócitos. O mecanismo proposto é o aumento na expressão dessa proteína na superfície celular, proporcional à duração do uso do IP, levando a uma conseqüente queda na concentração intracelular do anti-retroviral. Por outro lado, alguns receptores celulares também podem assumir o papel de extrusão celular dos ITRN (como o BCRP/ABCG2). A resistência celular leva a um aumento modesto da carga viral, variando entre 100 e 10.000 cópias/ml.

- **Laboratório:** uma das possibilidades está associada a problemas laboratoriais, como, por exemplo, ao tubo PPT, o qual contém gel que separa o plasma (que deve ficar acima do gel) do conteúdo celular (que deve ficar abaixo do gel). É comum a separação incompleta entre plasma e conteúdo celular (linfócitos e plaquetas). Caso as células permaneçam junto ao plasma, o vírus integrado a essas células será detectado e o resultado estará falsamente superestimado. Em alguns casos, a carga viral indetectável revelará um resultado detectável, sendo que nesses casos a carga viral será baixa, normalmente inferior a 5.000 cópias/ml, e a recomendação é que o laboratório confirme a viremia na vigência de tubo sem gel (frasco com EDTA).

Teste de genotipagem

Estudos iniciais sobre a utilidade do teste de genotipagem para detecção de resistência do HIV aos medicamentos anti-retrovirais apontaram para benefício da resposta virológica à TARV quando o teste é utilizado para auxiliar na escolha de um esquema de resgate. Nesses estudos, quando se comparou prospectivamente magnitude de queda da carga viral ou porcentagem de pacientes com carga viral indetectável após instituição de um esquema de resgate montado sem e com auxílio de genotipagem, o desempenho dos esquemas baseados no teste foi superior. Inferiu-se, então, que a resposta virológica melhor deveria repercutir positivamente na sobrevida. Recentemente, dados de um estudo observacional mostraram que, naquela coorte norte-americana, a realização da genotipagem foi a variável independente mais relevante com relação ao tempo de sobrevida, tendo sido estatisticamente superior a variáveis como possuir seguro médico privado, raça, idade e *nadir* de CD4.

Na prática clínica, a utilidade do teste de genotipagem para detecção de resistência a drogas pode ser resumida abaixo:

1. Possibilita trocas de esquemas anti-retrovirais com resistência identificada, ao invés de resistência presumida;
2. Propicia o uso de drogas ativas por períodos mais prolongados;
3. Evita trocas desnecessárias de anti-retrovirais;

4. Evita toxicidade desnecessária de drogas inativas;
5. Economiza custos relacionados a trocas de drogas;
6. Promove uma noção mais realista do desempenho futuro do tratamento.

Uma das dificuldades do manejo da falha da terapia anti-retroviral reside na utilização de conceitos de resistência genotípica e na aplicação dos achados do teste de genotipagem na prática clínica. Diversas variáveis influenciam o aparecimento, a manutenção e o significado das mutações de resistência. Características do paciente (adesão ao tratamento, estágio da doença, fatores genéticos), das drogas (tipo de esquemas anti-retrovirais utilizados previamente e no momento do teste, interações entre as drogas) e virais (subtipo viral, carga viral) interferem nos achados e na interpretação dos testes de genotipagem.

Tratando-se de uma tecnologia de recente incorporação, alguns conceitos devem ser enfatizados para a adequada interpretação do teste de genotipagem, conforme indicado na **Tabela 9**.

O teste de genotipagem otimiza a terapia de resgate. Sua realização logo após confirmação da falha virológica orienta a mudança precoce do esquema anti-retroviral, reduzindo a chance de acúmulo progressivo de mutações e de ampla resistência anti-retroviral.

TABELA 9**Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência a drogas anti-retrovirais**

Considerações	Observações
O teste de genotipagem deve ser realizado com carga viral detectável.	Geralmente, o número de mutações é maior quanto maior a carga viral do paciente em uso de medicação. Entretanto, cargas virais elevadas na ausência de resistência podem indicar falta de adesão ao tratamento.
O sangue deve ser coletado na vigência do esquema anti-retroviral em uso.	As mutações podem persistir até duas semanas após a interrupção, mas algumas, como a do códon 184 da TR, podem desaparecer rapidamente na ausência de medicação.
A falha virológica deve ser confirmada por dois testes de carga viral com intervalo superior a três semanas.	A transativação heteróloga, secundária a infecções transitórias e vacinação podem aumentar a carga viral por períodos curtos sem que ocorram repercussões relacionadas à falha virológica.
A falha virológica pode ser decorrente de fatores não-relacionados à resistência viral.	Outros fatores, como adesão ou interações medicamentosas, devem ser investigados antes da solicitação do teste.
A interpretação do teste pode ser complexa e demandar interação entre os clínicos assistentes e virologistas clínicos.	Existe uma rede de Médicos de Referência em Genotipagem (MRG) capacitados, além de serviços com ampla experiência com pacientes com múltiplas falhas prévias.

O teste de genotipagem apresenta valor preditivo positivo alto.	Uma vez detectadas mutações de resistência é muito provável que a droga não apresente ação ou tenha ação reduzida in vivo.
O teste de genotipagem apresenta valor preditivo negativo baixo.	A ausência da detecção da resistência não significa necessariamente que a droga seja ativa.
A história anti-retroviral e os resultados de testes prévios devem ser considerados na interpretação do teste atual.	Mutações selecionadas no passado podem desaparecer na ausência da droga que a selecionou e reemergirem rapidamente quando a droga é reintroduzida (falsa reversão de mutações na ausência das drogas).
Os resultados devem ser considerados “atuais” até seis meses após a coleta de amostra para o teste.	Considerando-se o ritmo médio de acúmulo de novas mutações na situação de falha mantida, após um período de seis meses podem ter surgido novas mutações e ocorrido perda adicional de opções.

Critérios para realização do teste de genotipagem pela renageno

1. Falha virológica confirmada (ver capítulo de caracterização da falha);
2. Carga viral com pelo menos 2.000 cópias/ ml;
3. Uso regular de TARV:
 - há seis meses, para pacientes em geral;
 - há três meses, para gestantes.

Princípios gerais da terapia de resgate

O manejo do resgate anti-retroviral permanece em constante modificação.

Distintamente do que ocorre em relação à terapia inicial, há escassez de recomendações consensuais específicas para escolha de esquemas de resgate. Isso se deve à relativa carência de ensaios clínicos randomizados (ECR) que tenham comparado diferentes estratégias de resgate recrutando grande número de pacientes. Nos últimos dois anos, no entanto, resultados de vários ensaios clínicos abordando o manejo de pacientes com múltiplas falhas prévias foram publicados. Embora tenham contribuído para o conhecimento sobre a terapia de resgate, todos foram desenhados para abordar a eficácia de novas drogas (inibidores de protease potentes ou drogas de novas classes) em pacientes com ampla experiência prévia com anti-retrovirais, portadores de vírus multirresistentes.

Portanto, muitas das perguntas sobre o melhor manejo da primeira ou da segunda falha permanecem sem evidências substanciadas em estudos clínicos delineados para respondê-las. Exemplos dessas perguntas são:

- Qual é o melhor seqüenciamento de ITRN?
- Quais são os resultados de comparações diretas entre as drogas em esquemas de resgate?
- Quais são as melhores combinações de drogas?

Sendo assim, as recomendações para terapia de resgate baseiam-se por vezes em inferências teóricas, estudos pilotos ou subanálises de estudos clínicos desenhados para outras finalidades. Feitas essas ressalvas, reconhece-se que algumas recomendações são essenciais para orientar o clínico e podem auxiliá-lo na implementação de um esquema anti-retroviral com maior chance de eficácia para o paciente já tratado previamente.

Seguem, portanto, alguns conceitos importantes a serem considerados na avaliação da resistência genotípica e alguns princípios que, de modo geral, devem orientar a escolha dos esquemas de resgate. Não são regras absolutas, já que o grupo de pacientes em falha terapêutica é bastante heterogêneo em relação a causas de falha, número e tipo de esquemas anti-retrovirais prévios, prevalência de mutações de resistência, opções de drogas ativas, limites e possibilidades do novo esquema etc. Assim, em situações em que há dúvida quanto a esses princípios e ao manejo do caso, recomenda-se que o médico assistente lance mão da retaguarda técnica existente, levando o caso à discussão com os Médicos de Referência em Genotipagem (MRG), câmaras técnicas ou serviços de referências que detenham ampla experiência no tratamento de pacientes com múltiplas falhas prévias de tratamento e portadores de vírus multirresistentes.

1. Solicitar precocemente o teste de genotipagem.

Assim que for confirmada a falha virológica, deve-se proceder à coleta de amostra para teste de genotipagem.

Sabe-se que a viremia persistente na presença de drogas leva ao acúmulo progressivo de mutações e conseqüente aumento da resistência cruzada dentro das classes de drogas. A mudança precoce minimiza a resistência cruzada e preserva futuras opções. O teste de genotipagem permite selecionar com maior segurança drogas ativas para o novo esquema.

2. Suprimir a carga viral ao nível mais baixo possível, de preferência, até sua indetectabilidade.

Os estudos recentes sobre novas drogas para terapia de resgate demonstraram claramente que com o arsenal terapêutico hoje disponível é possível atingir carga viral indetectável mesmo em pacientes com ampla experiência prévia com anti-retrovirais. Por sua vez, como já discutido acima, a supressão viral completa está associada à resposta imunológica mais robusta e duradoura e, além de interromper o acúmulo progressivo de mutações, tem impacto clínico positivo.

3. Evitar monoterapia funcional.

Uma nova droga com grande potencial de atividade (por exemplo, de uma classe ainda não usada previamente), deve ser utilizada, preferencialmente, se puder ser associada a pelo menos uma outra droga plenamente ativa ou a alguma droga com potencial de atividade parcial. Drogas, ainda que potentes, quando usadas isoladamente ou em associação a drogas para as quais já há resistência, produzem resposta inferior tanto na proporção de indetecção da carga viral, quanto em termos de duração da resposta.

A eficácia do esquema de resgate aumenta progressivamente com o número de drogas ativas. Em vários estudos clínicos, a melhor resposta virológica foi atingida com a combinação de três drogas ativas. A adição de mais de três drogas ativas não demonstrou vantagens nos vários estudos publicados.

4. Não usar inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), se já houve falha prévia a essa classe.

A resistência aos ITRNN atualmente disponíveis (efavirenz e nevirapina) surge muito precocemente na presença de carga viral detectável. A barreira genética de resistência dessa classe é muito baixa, pois a presença de apenas uma mutação de resistência pode levar à resistência completa de toda classe.

Portanto, os pacientes que apresentam ou já apresentaram falha virológica (carga viral detectável) na vigência de esquemas compostos por ITRNN devem ser considerados como portadores de vírus resistentes a essas drogas, ainda que mutações de resistência aos ITRNN não tenham sido detectadas no teste de genotipagem. As mutações aos ITRNN podem estar ocultas, isto é, podem não ser detectadas após um período de interrupção da droga, e podem reaparecer rapidamente com a reintrodução, causando falha terapêutica.

Além disso, ao contrário do que é observado para os ITRN, não se detecta atividade residual de ITRNN após a emergência de mutações de resistência e essas mutações não diminuem o *fitness* viral.

À parte de não conferir nenhum benefício, a manutenção de ITRNN sem atividade pode levar ao surgimento de novas mutações e prejudicar uso futuro de novos ITRNN, como a etravirina.

5. Considerar o efeito residual dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN).

Mesmo na presença de mutações de resistência, a atividade das drogas dessa classe não se extingue, permanecendo uma atividade residual. Em terapia inicial, alguns estudos demonstraram que pacientes tratados sem ITRN, mas apenas com ITRNN e IP, apresentaram resposta virológica inferior àqueles que utilizaram esquemas contendo ITRN. Recomenda-se, conseqüentemente, sempre que possível, a inclusão de ITRN nos esquemas de resgate. Na presença de extensa resistência aos ITRN, identificada no teste de genotipagem, recomenda-se que seja solicitada a opinião do Médico de Referência em Genotipagem (MRG) ou de outro médico experiente em resgate anti-retroviral, para adequada escolha do esquema anti-retroviral.

6. Usar lamivudina (3TC) mesmo se houver resistência.

Um conceito importante é o da interação genotípica positiva da lamivudina com a zidovudina (AZT), o tenofovir (TDF) e, talvez, estavudina (d4T). A mutação no códon 184 da transcriptase reversa (M184V) leva a alto nível de resistência à lamivudina. Paradoxalmente, sua presença au-

menta a atividade inibitória do AZT, TDF e possivelmente d4T. Ao contrário disso, a presença da M184V prejudica a resposta ao abacavir e possivelmente também à didanosina nos esquemas de resgate.

Além disso, a presença da M184V diminui o *fitness* viral, isto é, sua capacidade replicativa em relação ao vírus sem essa mutação.

Com base nessas potenciais vantagens e considerando que a administração de lamivudina é bem tolerada e simples, recomenda-se sempre sua inclusão nos esquemas de resgate, quando usada como único ITRN do esquema ou associada à zidovudina ou ao tenofovir e, talvez, à estavudina, ainda que esteja demonstrada resistência completa ao 3TC.

7. Sempre incluir IP potencializado com ritonavir.

Nas diversas situações de resgate, seja inicial ou avançado, há justificativas para inclusão de um IP potencializado com ritonavir (IP/r).

Nas situações em que há baixa resistência viral e o paciente é virgem de ITRNN, a opção de dois ITRN associados a um ITRNN pode parecer razoável; entretanto, qualquer esquema de resgate deve ter alta barreira genética. Vírus previamente expostos à TARV podem apresentar algum grau de resistência aos ITRN, ainda que não detectada pelo teste de genotipagem. Ao contrário dos ITRNN, para os quais as mutações de resistência surgem rapidamente na ocorrência de viremia e apenas uma mutação leva à resistência completa, os IP/r têm alta barreira genética e, conseqüentemente, são menos associados à falha virológi-

ca. A inclusão de um IP/r no esquema de resgate confere, portanto, maior barreira genética ao esquema, diminui o risco de acúmulo de novas mutações e de nova falha terapêutica. Esquemas baseados exclusivamente em dois ITRN combinados com um ITRNN (sem IP/r) têm sido amplamente estudados e bem sucedidos em pacientes virgens de tratamento; porém, até o momento, a maioria dos estudos de terapia de resgate incluiu um IP/r no esquema.

Também não se recomenda o uso exclusivo de dois ITRN e enfuvirtida (sem IP/r), por motivos semelhantes aos já apresentados: baixa barreira genética da enfuvirtida e ausência de estudos demonstrando eficácia sem a associação com IP/r.

É importante considerar que a resistência aos IP/r é, de modo geral, gradual e depende do acúmulo de mutações. Isto é, não se trata de um fenômeno de “tudo ou nada”. Esse é mais um motivo pelo qual, a não ser que haja contra-indicação ou intolerância insuperável, os esquemas de resgate devem incluir o IP/r.

8. Escolher IP e ITRN com base na resistência, tolerância e toxicidade dos medicamentos.

Devem-se incluir as drogas para as quais o risco de resistência, inferido pela história de uso de drogas ARV ou aferido por testes de genotipagem, é menor. É essencial que nesse julgamento levem-se em conta todos os testes de genotipagem já realizados, mesmo os mais antigos. A soma de todas as mutações já detectadas em amostras do

paciente deve ser considerada para estimar resistência às drogas e escolher o esquema de resgate.

Além disso, a escolha das drogas para resgate deve levar em conta o histórico de uso de ARV do paciente e as particularidades deste em relação à tolerância e toxicidade.

9. Discutir ou encaminhar casos de multifalha ou resistência ampla.

Conforme previamente discutido, o manejo de pacientes com ampla exposição prévia à TARV é complexo e exige a interação de profissionais experientes no manejo da resistência viral. Nesses casos, sugere-se discussão com um Médico de Referência em Genotipagem (MRG), ou com médicos de Comitês Locais ou Câmaras Técnicas Estaduais em Terapia Anti-retroviral, ou encaminhar o paciente a ambulatórios com experiência em multirresistência.

QUADRO 5

Orientações gerais para esquemas de resgate

1. Solicitar o teste de genotipagem precocemente quando for identificada falha virológica.
2. Buscar carga viral indetectável.
3. Evitar monoterapia funcional.
4. Não usar ITRNN, se já tiver ocorrido falha prévia ou resistência documentada.
5. Considerar o efeito residual característico dos ITRN.
6. Usar 3TC, mesmo se houver resistência (exceção: resgate com esquemas contendo abacavir e, possivelmente, ddl).





CONTINUA

7. Sempre que se utilizar IP, este deve ser potencializado com ritonavir.

8. Basear escolhas nos dados de resistência (analisar também as mutações dos testes anteriores), na história terapêutica do paciente (esquemas prévios e atuais) e nos dados de estudos clínicos.

9. Discutir ou encaminhar:

- resistência ampla ou múltiplas falhas virológicas;
- desvios das regras acima.

Situações/drogas especiais

Por vezes, as diretrizes gerais para elaboração de um esquema de resgate não contemplam algumas situações mais complexas, demandando estratégias excepcionais. Implementar um esquema de resgate sem ter à disposição um teste de genotipagem, usar drogas como enfuvirtida e darunavir, utilizar estratégias menos estudadas, são exemplos dessas situações, para as quais se seguem algumas orientações.

Manejo da falha terapêutica sem teste de genotipagem

Como já discutido, a melhor forma de orientar um novo tratamento, especialmente na primeira falha, é baseá-lo no teste de genotipagem. Nas regiões do país com menor acesso ao exame de genotipagem ou em situações excepcionais de indisponibilidade do exame, algumas recomendações devem ser observadas. Para essas situações, o **Quadro 6** e o **Quadro 7** sugerem as alternativas de substituição para a escolha de um esquema ARV de resgate da primeira falha.

Reforça-se aqui, mais uma vez, entretanto, que a utilização do teste de genotipagem deve ser a regra.

QUADRO 6

Resgate da dupla de ITRN da primeira falha

Dupla de ITRN em uso na falha	Mutações esperadas	Sugestão de dupla para resgate
AZT + ddl	TAM (eventualmente T69A ou K65R)	TDF + 3TC ou ABC + 3TC
AZT + 3TC	TAM + M184V	TDF + 3TC ou ddl + ABC
d4T + 3TC	TAM + M184V	TDF + 3TC ou ddl + ABC
d4T + ddl	TAM (eventualmente T69A ou K65R)	TDF + 3TC ou ABC + 3TC
ABC + 3TC	M184V (eventualmente K65R ou L74I/V)	AZT + 3TC ou d4T + 3TC ou TDF + AZT + 3TC
ddl + 3TC	M184 + K65R ou T69A	AZT + 3TC + TDF ou d4T + 3TC + TDF ou AZT + ABC ou d4T + ABC
TDF + 3TC	M184V + K65R ou L74V (menos freqüente)	AZT + 3TC ou d4T + 3TC

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo;
 AZT = zidovudina; ddl = didanosina; 3TC = lamivudina; ABC = abacavir;
 TDF = tenofovir; d4T= estavudina
 TAM = mutações dos análogos timidínicos, que incluem T215F/Y, M41L, D67N/E/G, K70R/G/E/N, L210W, K219Q/E/N/R

QUADRO 7

Sugestão de esquema de resgate da primeira falha

Tratamento anterior	Tratamento recomendado ⁽¹⁾ sem genotipagem disponível (escolher ITRN conforme Quadro 2)
2 ITRN ou 3 ITRN	2 ITRN + 1 ITRNN(2) + 1 IP/r (LPV/r ou FPV/r3) ou 2 ITRN + 1 IP/r (LPV/r ou ATV/r4)
2 ITRN + 1 ITRNN	2 ITRN + 1 IP/r (LPV/r ou ATV/r4)
2 ITRN associados a IP sem RTV	
indinavir ou ritonavir	2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 1 IP/r (LPV/r ou SQV/r ^{3, 5})
Saquinavir	2 ITRN + 1 ITRNN(2) + 1 IP/r (LPV/r ou FPV/r3, 5)
Amprenavir	2 ITRN + 1 ITRNN(2) + IP/r (LPV/r ou SQV/r3, 5)
Atazanavir	2 ITRN + 1 ITRNN(2) + IP/r (LPV/r ou SQV/r3, 5)

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo

ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo

IP = inibidor da protease ; r = ritonavir como adjuvante farmacológico;

ATV= atazanavir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; FPV =

fosamprenavir; LPV = lopinavir

(1)Para doses, ver quadro.

(2)EFZ é o ITRNN preferencial, exceto para gestantes. Um ITRNN só deve ser incluído em esquemas de resgate na ausência de falha prévia com droga desse grupo.

(3)O FPV oferece maior comodidade posológica em relação ao SQV/r.

Entretanto, seu uso deve ser empregado com cautela nos casos em que existe uma chance de seleção de mutações adicionais de resistência aos IP, como em pacientes que já falharam previamente com IP.

A molécula do APV (e FPV) é muito semelhante à do darunavir (DRV)

e as mutações induzidas pelo uso de APV e FPV são semelhantes às

associadas com resistência ao DRV. O significado clínico desses fatos

não está esclarecido; no entanto, existe a preocupação de que o uso

prévio de FPV/r possa prejudicar a eficácia de DRV no resgate devido

à resistência cruzada. Isso não ocorreu nos estudos "POWER" (Picchio

e cols. 2007); porém, enquanto essa questão não é esclarecida,

recomenda-se por cautela que, se houver outra opção de IP/r ativo,

deve-se preferir o FPV/r em pacientes já com falha prévia com IP e maior risco de falha.

(4)Em relação aos outros IP/r, ATV/r oferece maior comodidade

posológica e induz menos alterações metabólicas, mas deve ser evitada

a associação com efavirenz.

(5)LPV/r, SQV/r e FPV/r têm maior barreira genética que ATV/r no cenário

do uso prévio de IP (isto é, quando já há presença de algumas mutações de IP).

Enfuvirtida

A enfuvirtida foi o primeiro inibidor de fusão aprovado para uso clínico. É um peptídeo sintético de 36 aminoácidos lineares, apresentado sob a forma de pó liofilizado branco ou acinzentado, para ser aplicado por via subcutânea. É indicada exclusivamente para terapia de resgate

fazendo parte de um esquema contendo, no mínimo, uma a duas outras drogas ativas. Por ter baixa barreira genética, a resistência desenvolve-se rapidamente se for usada sem outra droga ativa no esquema, ou seja, em monoterapia funcional.

Seu mecanismo de ação é distinto das demais classes de drogas e, por isso, não há resistência cruzada com os demais anti-retrovirais disponíveis.

Os efeitos adversos mais comuns são locais, relacionados à administração por via subcutânea, como desconforto, dor, eritema, equimose, prurido, endureção, nódulos e cistos.

Em diversos estudos, pacientes que conseguem ultrapassar o primeiro mês de uso de esquemas que contêm enfuvirtida têm baixa probabilidade de interromper a medicação em consequência dessas reações. No estudo fase 3 que levou à aprovação da enfuvirtida, houve um número maior de pneumonias bacterianas no grupo que usou o medicamento, mas essa associação não foi confirmada em estudos posteriores. Há relatos de hipersensibilidade, incluindo febre, exantema, náuseas, vômitos, calafrios, hipotensão, distúrbios respiratórios, glomerulonefrite, síndrome de Guillain-Barré, elevação de transaminases, trombocitopenia, neutropenia e hiperglicemia, mas não são frequentes.

Populações especiais - a enfuvirtida só deve ser indicada durante a gravidez na ausência de outras opções ativas e mais seguras. Estudos de farmacocinética não foram conduzidos em populações com insuficiência hepática ou renal, embora a análise da concentração plasmática tenha

mostrado que o *clearance* da enfuvirtida sofreu alterações em pacientes com *clearance* de creatinina acima de 35 ml/min.

Até o momento não foram descritas interações clinicamente significativas com outras drogas, incluindo rifampicina e os demais anti-retrovirais.

O custo da enfuvirtida permanece extremamente elevado, sendo hoje de U\$ 1.333,13/paciente ao mês, devendo a mesma ser utilizada em situações de indicação precisa. Seu uso em pacientes sem resposta ao medicamento incide negativamente na relação custo-benefício e custo-efetividade de sua utilização.

Os resultados dos estudos TORO com pacientes que usaram múltiplos esquemas prévios demonstraram segurança e eficácia no grupo tratado com enfuvirtida associada a um regime otimizado, quando comparado ao grupo tratado somente com regime otimizado. A análise realizada após 96 semanas descreveu as respostas virológica e imunológica e a segurança no grupo que originalmente recebeu enfuvirtida e regime otimizado. A maioria (55,7%) completou 96 semanas de tratamento e um número significativo de pacientes (47,6% em tratamento) alcançou carga viral indetectável (< 400 cópias/ml).

Nos estudos TORO, os critérios de falha foram baseados na queda da carga viral. Foram critérios de falha virológica, tendo sido retirados do estudo, portanto, a queda da carga viral menor que 0,5 log na avaliação de seis a oito semanas, queda da carga viral menor que 1 log na avaliação de 14 a 16 semanas, aumento da carga viral maior ou igual a 2 log em qualquer momento e aumento da carga viral maior que

1 log em pacientes que obtiveram resposta inicial. Os pacientes que obtiveram queda inicial de 1 log e conservaram essa resposta foram mantidos em tratamento. O risco de resistência ao medicamento parece ser maior entre aqueles que apresentaram queda importante da carga viral ou alcançaram nível indetectável e após cerca de oito a doze semanas voltaram a apresentar aumento considerável da carga viral plasmática.

Indicação da enfuvirtida orientada por genotipagem:

- Ter sido realizada coleta de amostra para teste de genotipagem do HIV nos últimos 12 meses.
- Ter sido detectada pelo menos uma droga com atividade plena (S) ou alguma droga com atividade intermediária (I) na última genotipagem, para compor o esquema ARV. Avaliar com cautela a falsa sensibilidade à lamivudina (3TC) e aos ITRNN. Incluir IP/r no esquema.
- Considerar os fatores clínicos e laboratoriais para estimar o risco de progressão da doença e morte para: a) indicação mais precoce, como, por exemplo, na doença clínica mais avançada, na imunodeficiência grave ($CD4 < 100$ células/mm³) e disponibilidade de pelo menos uma outra droga com atividade na genotipagem, ou b) postergar a indicação do novo esquema com enfuvirtida em pacientes com doença clínica menos avançada, melhor estado imunológico ($CD4 > 100$ células/mm³) e indisponibilidade de droga com atividade detectada na genotipagem para compor o tratamento com o Inibidor de Fusão.

- Na escolha de esquemas de resgate, particularmente na consideração do uso de novas drogas, recomenda-se a avaliação conjunta com MRG, Comitês ou Câmaras Técnicas Estaduais em TARV, ou serviços com experiência no manejo de pacientes multiexperimentados.
- Os pacientes com autorização para receber o medicamento deverão ser reavaliados após seis meses com CD4 e carga viral, para a confirmação da eficácia virológica. Relatórios periódicos, incluindo os resultados clínicos e laboratoriais, devem ser encaminhados às Coordenações Estaduais de DST/Aids e destas ao Programa Nacional, de forma a monitorar os resultados de seu uso no Brasil.

Considerar a suspensão da enfuvirtida caso os pacientes apresentem critérios de falha virológica, conforme proposto nos estudos TORO I e II, especialmente nas situações sem resposta clínica e/ou imunológica:

- Queda da carga viral menor que 0,5 log na avaliação de seis a oito semanas;
- Queda da carga viral menor que 1 log na avaliação de 14 a 16 semanas;
- Aumento da carga viral maior ou igual a 2 log em qualquer momento e aumento da carga viral maior que 1 log em pacientes que obtiveram resposta inicial.

Duplo IP

Sabe-se que em caso de resistência muito ampla aos IP, uma das alternativas que pode ser utilizada é o aumento da dose das medicações ou a associação de dois IP com ritonavir (duplo IP com ritonavir). Recomenda-se, entretanto, que essas alternativas sejam orientadas por especialistas em resgate, como os MRG.

Darunavir

O darunavir (DRV), previamente denominado TMC114, é um novo inibidor de protease (IP) com alta afinidade por essa enzima. Apresenta potência antiviral elevada, mesmo na presença de mutações de resistência aos IP de uso corrente.

Os estudos POWER 1 e 2 foram ensaios clínicos abertos randomizados que compararam DRV/r com um outro IP/r. Os pacientes incluídos nesses estudos apresentavam história de uso prévio de IP e pelo menos uma mutação primária para IP (30N, 46I/L, 48V, 50V/L, 82A/F/T/S, 84V ou 90M). Após 48 semanas de estudo, mais pacientes do grupo do DRV atingiram resposta virológica, definida como carga viral abaixo de 50 cópias/ml (46% no grupo darunavir/r *versus* 10% no grupo do IP comparador - diferença estatisticamente significativa). Ao final do estudo, a presença das seguintes mutações da protease foi associada à falha e resistência ao DRV: 11I, 15V, 32I, 33F, 47V, 50V, 54L/M, 73S, 76V, 84V e 89V. Houve correlação entre o número dessas mutações e a chance de ausência de resposta virológica. Não havia diferença entre os grupos na entrada no estudo em relação à presença dessas mutações.

O DRV possui estrutura não-peptídica que contém em sua molécula um radical de sulfonamida e, portanto, deve ser utilizado com cuidado em pessoas com história de alergia a sulfas. Entre os 924 pacientes que participaram de estudos clínicos com darunavir, o exantema (qualquer grau, independentemente da causa) ocorreu em 7%. A interrupção da droga em decorrência do exantema ocorreu em 0,3% dos casos. Os episódios de exantema foram, na sua maioria, leves a moderados, caracterizados por lesões maculopapulares e autolimitados. Casos de exantema grave, incluindo eritema multiforme e síndrome de *Stevens-Johnson* foram reportados, além de alguns casos de febre e elevação de transaminases.

A apresentação é de comprimidos de 300 mg e a dose indicada é de dois comprimidos (600 mg) co-administrados com 100 mg de RTV a cada 12 horas, preferencialmente com alimentos. É uma droga bem tolerada e os efeitos adversos são semelhantes aos provocados por esquemas de IP com incremento pelo ritonavir.

Devido à sua comprovada eficácia como droga de resgate e ao seu alto custo, o DRV está sendo considerado por este Comitê como uma droga reservada para casos de multirresistência. É essencial evitar a monoterapia funcional, isto é, seu uso sem acompanhamento de outra droga ativa. Foram, portanto, definidos critérios que devem orientar seu uso.

Em síntese, os critérios para indicar darunavir/r na composição de esquemas anti-retrovirais de resgate são:

- Teste de genotipagem realizado no máximo 12 meses antes da troca para DRV;
- Ausência de outro IP/r com atividade plena (S), na última genotipagem;
- Atividade (I ou S) do DRV, na última genotipagem.
- Presença de uma droga ativa (I ou S) pertencente a outra classe, seja ITRN, ITRNN ou enfuvirtida (no caso de pacientes virgens dessa droga), na última genotipagem.

Havendo equivalência no perfil de sensibilidade (ambos I ou ambos R) entre darunavir e outro IP/r não utilizado previamente, a opção deverá ser pelo outro IP/r.

Pacientes sem alternativas terapêuticas

Alguns pacientes já fizeram uso de todas as medicações disponíveis e apresentam falha virológica. Muitos têm imunodeficiência avançada e, apesar de se encontrarem em uso de diversas drogas anti-retrovirais, a carga viral permanece elevada, embora estável, havendo dúvida se é real o benefício do tratamento. A ausência de resposta laboratorial sugere que não há eficácia dos medicamentos; porém, ao ser interrompida a terapia, pode ocorrer aumento da carga viral e queda de CD4, sugerindo que

as drogas estavam tendo alguma ação benéfica, devendo, portanto, ser mantidas. O esquema de manutenção deve sempre incluir o 3TC para redução do *fitness* viral, mesmo havendo resistência comprovada, exceto se o outro análogo presente no esquema for o abacavir ou o ddI.

No manejo da falha terapêutica em pacientes previamente expostos a vários esquemas anti-retrovirais e portadores de vírus com extensa resistência aos anti-retrovirais, é necessária a discussão com médicos experientes no manejo da resistência.

Os Médicos de Referência em Genotipagem (MRG) têm sido capacitados e atualizados para esse fim e representam retaguarda importante no aporte técnico especializado para o Sistema Único de Saúde.

Interrupção do tratamento

A - Em pacientes multiexperimentados:

A discussão sobre interrupção do tratamento (IT) começou após trabalhos mostrarem possibilidade de benefícios em curto prazo para pacientes multiexperimentados que iriam iniciar nova terapia anti-retroviral (TARV). A base racional dessa prática era que, com a suspensão do esquema anti-retroviral, poderia ocorrer um predomínio de vírus selvagens com melhor resposta ao tratamento de resgate.

No entanto, o reinício da TARV resultou em seleção de vírus resistentes àquelas drogas, constatando-se que essa

prática poderia levar à queda da contagem de linfócitos T-CD4+ e maior risco de deterioração clínica, principalmente em pacientes com doença avançada.

Mesmo a suspensão parcial do tratamento, com manutenção da lamivudina para redução do *fitness* viral (diminuição da capacidade replicativa do HIV), não deve ser realizada na prática clínica.

Portanto, o comitê não recomenda a interrupção de tratamento.

Interrupção do ITRNN do esquema - devido à sua meia-vida mais longa, a interrupção de esquemas anti-retrovirais compostos por ITRNN deve ser realizada, quando realmente necessária, com cuidado adicional pelo risco da manutenção de níveis séricos e teciduais mais prolongados destes em relação às outras classes componentes do esquema, sejam ITRN ou IP. Sugere-se, para evitar monoterapia com ITRNN, que estes sejam substituídos por IP ou por ITRN, uma a duas semanas antes da suspensão de todo esquema (para alguns especialistas até quatro semanas). Todavia, o momento de suspender o ITRNN ainda não está definido na literatura. Após esse período, todos os medicamentos podem ser interrompidos com menor risco de induzir resistência aos ITRNN.

B - Em pacientes com supressão prolongada do HIV:

Outra situação que se discutiu sobre possíveis benefícios da interrupção do tratamento foi em pacientes com boa resposta ao tratamento e com supressão prolongada do HIV. A suspensão “intermitente” dos anti-retrovirais

poderia melhorar a qualidade de vida, reduzir os efeitos adversos (lipodistrofia) e os custos do tratamento.

Estudos recentes não demonstraram benefícios clínicos e, em alguns casos, houve deterioração clínica. De modo geral, os estudos baseavam-se na interrupção temporária do tratamento em intervalos predefinidos (“pulsoterapia”) ou na interrupção baseada na contagem de linfócitos T-CD4+. Os estudos de Staccato, Window e outros basearam seu desenho na interrupção programada em intervalos fixos. Nessas situações, haveria aumento do risco de emergência de vírus com mutações de resistência.

Outros estudos usaram a contagem de linfócitos CD4+ para guiar a suspensão ou a reintrodução do tratamento. Em um braço do estudo, o tratamento era interrompido sempre que a contagem de linfócitos CD4+ mantinha-se acima de 350 cel/mm^3 e reintroduzido quando este número verificava-se abaixo de 250 células/mm^3 ; em outro braço, o tratamento era mantido. Houve aumento de doenças definidoras de aids e mortes, bem como mais eventos adversos sérios não relacionados à infecção pelo HIV, no grupo que suspendeu o tratamento. Em outro estudo, de Trivacan, os dados foram semelhantes, sendo o tratamento interrompido precocemente devido ao aumento da incidência de eventos graves no grupo sem tratamento. Portanto, este comitê não recomenda a interrupção do tratamento nessas situações, devido ao risco de piora clínica.

C - Outras situações:

Outras situações em que se poderia aventar a hipótese de suspensão do tratamento seriam nos casos de efeitos adversos graves e no tratamento de intercorrências infecciosas, quando haveria interação medicamentosa desfavorável com risco de falha virológica por diminuição dos níveis dos anti-retrovirais ou mesmo aumento dos efeitos adversos.

Deve ser avaliado o risco/benefício da interrupção do tratamento. Os pacientes devem ser orientados sobre os riscos de progressão da doença e desenvolvimento de mutações de resistência. Nessas situações, os anti-retrovirais devem ser reintroduzidos assim que os efeitos adversos tenham sido resolvidos ou a infecção/afecção tenha sido tratada.

Manejo da toxicidade do tratamento anti-retroviral

A evolução da terapia anti-retroviral na última década teve um impacto importante na redução da mortalidade e morbidade da infecção pelo HIV. Por outro lado, a emergência de eventos adversos tardios influenciou negativamente na qualidade de vida, fazendo com que a condição de viver com HIV assumisse características semelhantes a outras doenças crônico-degenerativas.

Recentemente, uma coorte norte-americana de pacientes com infecção pelo HIV, seguida no período de 1996 a 2004, demonstrou redução na taxa de mortalidade por aids de 7,0/100 pessoas-ano em 1996 para 1,3/100 pessoas-ano em 2004. As causas de morte diretamente relacionadas à aids e suas doenças oportunistas também vêm caindo, com aumento das causas não associadas diretamente ao HIV, tais como os eventos cardiovasculares e o diabetes mellitus, configurando um novo perfil da doença em populações que têm acesso ao tratamento.

Conforme comentado, a infecção pelo HIV assume características crônico-degenerativas, com efeitos relacionados ao convívio ao longo do tempo com o vírus, suas co-morbidades e à repercussão imunológica, além da ocorrência dos efeitos adversos do tratamento. Tais efeitos ocasionaram o surgimento de novas características nessa população, muitas delas acarretando condições estigmatizantes, como o que ocorre com a lipodistrofia, que muitas

vezes compromete a qualidade de vida e a auto-estima.

Outros, como a síndrome metabólica, exigem modificações nos hábitos de vida e muitas vezes manejo farmacológico, para prevenção de eventos cardiovasculares e outros. Este capítulo propõe-se a discutir os aspectos mais importantes da toxicidade anti-retroviral, sugerindo algumas medidas para seu manejo.

Dislipidemia, risco cardiovascular, hipertensão arterial e síndrome metabólica

O tratamento da síndrome de imunodeficiência adquirida pode acarretar o aparecimento de algumas condições associadas a maior risco de eventos vasculares. São elas a dislipidemia, lipodistrofia, hipertensão arterial, resistência à insulina e intolerância à glicose.

A dislipidemia encontrada nesses pacientes é maior que na população geral e é caracterizada por níveis de triglicérides elevados, aumento de colesterol total e de colesterol-LDL plasmáticos, além da redução de colesterol-HDL. Uma vez iniciado o tratamento anti-retroviral, espera-se que entre 33 a 82% dos pacientes desenvolvam hipercolesterolemia, e 43 a 66% apresentem hipertrigliceridemia.

A mudança no perfil metabólico determina o desenvolvimento de resistência à insulina e, em alguns casos, de diabetes mellitus. A resistência à insulina, por sua vez, representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica.

Em conjunto, dislipidemia, resistência insulínica, anormalidade na distribuição de gordura corporal e hipertensão

arterial estão associada ao quadro clínico caracterizado como síndrome metabólica. Alguns estudos têm associado risco cardiovascular elevado com a presença de síndrome metabólica **Tabela 10** .

TABELA 10**Crítérios diagnósticos de síndrome metabólica**

Critério	Definição
Obesidade abdominal	
Homens	
Branco de origem européia e negros	≥ 94 cm
Sul-asiáticos, ameríndios e chineses	≥ 90 cm
Japoneses	≥ 85 cm
Mulheres	
Branca de origem européia, negra, sul-asiática, ameríndia e chinesa	≥ 80 cm
Japonesa	≥ 90 cm
TG	≥ 150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia
HDL Colesterol	
Homens	
	< 40mg/dL
Mulheres	
	< 50mg/dL





CONTINUA

Pressão arterial sistêmica

Sistólica	≥ 130 mm Hg ou tratamento para HAS
Diastólica	≥ 100 mg/dL ou tratamento para DM

TABELA 11
Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo de risco absoluto - Parte 1 de 2

Homens	
Idade	Pontos
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

Pacientes que têm HIV devem sempre ser avaliados para identificar a presença de risco cardiovascular. A abordagem recomendada é utilizar a escala de risco de Framingham **Tabela 11** e **Tabela 12** .

de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (Fase 2)

Mulheres	
Idade	Pontos
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16





Colesterol Total mg/dL	Idade 20/39	Idade 40/49	Idade 50/59	Idade 20/23	Idade 70/79
<160	0	0	0	0	0
160/199	4	3	2	1	0
200/239	7	5	3	1	0
80/93	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1
Fumo	Idade 20/39	Idade 40/49	Idade 50/59	Idade 20/23	Idade 70/79
Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1
HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos				
≥60	-1				
50-59	0				
40-49	1				
<40	2				
PA (sistólica, mm Hg)	Não tratada		tratada		
<120	0		0		
120-129	0		1		
130-139	1		2		
140-159	1		2		
≥160	2		3		

Colesterol Total mg/dL	Idade 20/39	Idade 40/49	Idade 50/59	Idade 20/23	Idade 70/79
<160	0	0	0	0	0
160/199	4	3	2	1	1
200/239	8	6	4	2	1
80/93	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2
Fumo	Idade 20/39	Idade 40/49	Idade 50/59	Idade 20/23	Idade 70/79
Não	0	0	0	0	0
Sim	9	7	4	2	1
HDL-colesterol (mg/dL)			Pontos		
≥60			-1		
50-59			0		
40-49			1		
<40			2		
PA (sistólica, mm Hg)			Não tratada	tratada	
<120			0	0	
120-129			1	3	
130-139			2	4	
140-159			3	5	
≥160			4	6	

TABELA 12**Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo de risco (Fase 2) - Parte 2 de 2**

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)
<0	<1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥17	≥30

absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥25	≥30
-	-

A estratégia de prevenção às doenças cardiovasculares é semelhante àquela recomendada pela IV Diretriz Brasileira de Prevenção de Aterosclerose (www.cardiol.br), respeitando alguns itens específicos desse grupo populacional e seguindo a classificação de risco obtido pela escala de Framingham:

- a. Se o risco cardiovascular inicial for baixo ($\leq 10\%$) e o paciente não estiver utilizando inibidor de protease, a avaliação deve ser repetida a cada dois anos;
- b. Se o risco cardiovascular inicial for moderado (> 10 e $< 20\%$), independentemente do uso de Inibidor de Protease, recomenda-se avaliação a cada seis a doze meses;
- c. Se o risco cardiovascular inicial for elevado ($\geq 20\%$), independentemente do uso de IP, iniciar a prevenção cardiovascular e repetir a avaliação depois de um mês e posteriormente a cada três meses.

O tratamento da dislipidemia em PVH deve considerar as mesmas metas recomendadas para a população geral, após análise global dos demais fatores de risco. É recomendado sempre iniciar com medidas não farmacológicas, e na persistência da dislipidemia, iniciar manejo farmacológico, com extrema cautela.

A elevação dos níveis de triglicérides, fenômeno frequente nesse grupo populacional, deve ser tratada quando os valores forem superiores a 500 mg/Dl. Quando essa alteração for acompanhada de doença cardiovascular preexistente, histórico familiar precoce de DCV ou HDL-C

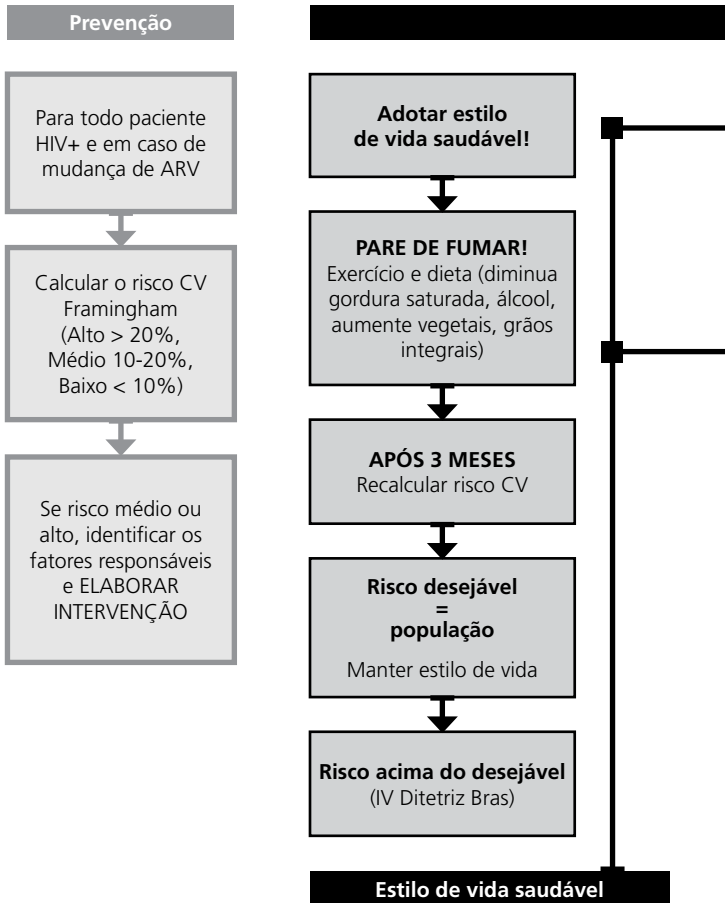
< 40 mg/Dl, o tratamento farmacológico deve ser considerado **Figura 1**.

Medidas não farmacológicas

Prevenção do tabagismo, controle nutricional e atividade física compõem um estilo de vida que contribui para o equilíbrio metabólico, redução da distribuição inadequada de gordura corporal e para a formação de massa muscular.

A interrupção do fumo eleva as taxas de colesterol-HDL (o bom colesterol). Em pacientes com elevação do colesterol e dos triglicérides, o aumento do consumo de alimentos ricos em fibras e a restrição de alguns tipos de alimentos são necessários para um melhor controle metabólico. No caso de elevação de glicose e triglicérides, recomenda-se controle do peso e redução na ingestão de carboidratos simples (açúcares) e de gorduras saturadas e hidrogenadas (carne bovina gorda, frituras, chocolates, doces, etc.)

Figura 1 – Manejo do risco cardiovascular



Tratamento**VIDA SAUDÁVEL, SEM FUMAR, COM EXERCÍCIO E DIETA.**

Recalcule o risco CV a cada 6 meses
ou a cada mudança de TARV

Farmacoterapia

PROBLEMA PRINCIPAL

TG (>500mg/Dl) e
HDL-C (<40mg/Dl)

Fibrato

Adicione óleo de peixe

LDL-C

Estatina

Associações de drogas

Intervenção médica

Manejo Farmacológico

Os medicamentos mais utilizados no tratamento da dislipidemia desses pacientes são os mesmos da população geral: fibratos e estatinas.

A - Fibratos: são a primeira escolha no tratamento da hipertrigliceridemia e da dislipidemia mista (aumento de colesterol e triglicérides) dos pacientes infectados pelo HIV, as mais frequentes alterações observadas nesta população, conforme **Tabela 13** .

TABELA 13

Doses dos fibratos que podem ser utilizados

Medicamento	Dose (mg/dia)
Bezafibrato	400 a 600
Genfibrozila	900 a 1200
Etofibrato	500
Fenofibrato	250
Ciprofibrato	100

B - Estatinas: primeira escolha no tratamento da hipercolesterolemia. Com exceção da pravastatina e da rosuvastatina, as estatinas são metabolizadas pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, que é inibida pelos inibidores de protease. Portanto, a administração das estatinas com os inibidores de protease pode resultar em elevação das concentrações séricas de estatina, atingindo níveis tóxicos, com risco de toxicidade muscular

esquelética (rabdomiólise), além de outros efeitos adversos. Pelas potenciais interações, as estatinas devem ser utilizadas inicialmente em baixas doses, com reavaliações laboratoriais freqüentes. Teoricamente, as estatinas mais seguras para uso em associação aos inibidores de protease são a pravastatina, atorvastatina e rosuvastatina.

TABELA 14**Doses das estatinas que podem ser utilizadas**

Medicamento	Dose (mg/dia)	Comentário
Pravastatina	20 a 40	Pode haver interação com Darunavir
Atorvastatina	10 a 80	Pode haver interação com ARV
Rosuvastatina	10 a 40	Pode haver interação com ARV

A sinvastatina e a lovastatina não devem ser utilizadas, em função da interação com a TARV e o risco de toxicidade. Quando for necessário associar fibrato com estatina, deve-se ficar atento ao maior risco de rabdomiólise.

C - Outros agentes: considerando-se a intensidade das alterações metabólicas, outros medicamentos podem ser

usados de forma complementar ao tratamento. Entre eles, os ácidos graxos ômega-3 podem ser úteis na redução da hipertrigliceridemia nos pacientes soropositivos. A metformina também auxilia na redução dos triglicérides, mas com risco potencial de acidose láctica, especialmente na presença de uso contínuo de inibidores da transcriptase reversa. A colestiramina e o colestipol não são recomendados, por interferirem com a biodisponibilidade dos inibidores de protease e por aumentarem os níveis de triglicérides. A ezetimiba atua inibindo a absorção intestinal do colesterol exógeno e endógeno decorrente de sua excreção biliar e é um importante potencializador das estatinas. Seu uso associado permite emprego de doses menores das estatinas, sendo uma opção para os pacientes intolerantes às mesmas. As glitazonas não se demonstraram úteis no tratamento da dislipidemia nesses pacientes.

D - Outras estratégias: vários hipolipemiantes têm interação com os anti-retrovirais (ARV). Para evitá-la, algumas alternativas foram aventadas, tais como substituição do ARV suspeito (*switch therapy*). Embora a *switch therapy* seja teoricamente plausível, não tem acarretado benefícios consideráveis (desfechos clínicos) relevantes nos estudos clínicos em termos de redução efetiva do risco cardiovascular caracterizado pelo escore de Framingham.

Em conclusão, dadas as características do perfil de risco cardiovascular dessa população, as medidas não-farmacológicas parecem ter o efeito mais importante no tratamento preventivo do paciente infectado pelo HIV. Os pacientes devem ser aconselhados a controlar os fatores de risco, seguindo as orientações de estilo de vida como parar de fumar, seguir dieta, realizar exercício físico, controlar hipertensão arterial e diabetes

Tabela 15 e **Tabela 16**.

TABELA 15**Medidas terapêuticas iniciais e reavaliação**

Estrato	Medida terapêutica inicial	Reavaliação das metas
Baixo risco	MEV	6 meses
Risco intermediário	MEV	3 meses
Alto risco	MEV + tratamento farmacológico	3 meses
Aterosclerose manifesta	MEV + tratamento farmacológico	Individualizada

TABELA 16**Metas para terapêutica preventiva com hipolipemiantes**

Risco em 10 anos	Meta terapêutica (mg/dl)	
	LDL-C*	Não-HDL-C
Baixo risco <10%	<160	<190
Risco intermediário 10 a 20%	<130	<160
Alto risco ou diabéticos >20%	<100 (opcional <70)	<130 (opcional <100)
Aterosclerose significativa >20%	<70%	<100
	HDL-C	TG
Homens	≥40	<150
Mulheres	≥50	<150
Diabéticos	≥50	<150

* Estimado pela equação de Friedewald

obs.: quando não se conseguem as metas, recomenda-se obtenção da maior redução possível.

Diabetes mellitus

Desde o início da década de 90 vem ocorrendo aumento na incidência de diabetes tipo 2 na população em geral, havendo relação principalmente com obesidade. Em pa-

cientes portadores do HIV também tem sido observada maior incidência de diabetes, intolerância à glicose e resistência à insulina, após a instituição do tratamento anti-retroviral potente (TARV). Essas alterações do metabolismo da glicose são muitas vezes acompanhadas de alterações do metabolismo lipídico e podem levar ao maior risco de eventos cardiovasculares. Outros fatores que elevam o risco cardiovascular são a lipodistrofia com lipohipertrofia central e o processo inflamatório persistente associado à infecção pelo HIV, que pode estar relacionado à gênese primária da placa aterosclerótica no endotélio.

O diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) em portadores de HIV não se diferencia em relação à população geral. São considerados critérios diagnósticos, duas glicemias de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, realizadas em dias diferentes. Outros critérios incluem: uma glicemia 2 horas após sobrecarga oral com 75 gramas de glicose superior ou igual a 200mg/dl ou valor superior ou igual a 200mg/dl em amostra coletada em qualquer hora do dia e em quaisquer condições, desde que acompanhada de sintomas característicos. Amostra coletada em qualquer hora do dia implica em não haver relação com jejum.

Os sintomas clássicos de diabetes são os mesmos descritos na população geral: poliúria, polidipsia e perda de peso sem causa aparente. Para o diagnóstico de DM gestacional baseado na aplicação desse teste, classifica-se como DM gestacional uma glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl e/ou uma glicemia 2 horas após 75g maior ou igual a 140mg/dl, conforme **Tabela 17**.

TABELA 17**Diagnóstico laboratorial de diabetes mellitus**

Valores de glicemia	Interpretação	Conduta diagnóstica
Glicemia de jejum 75 a 99 mg/dl	Glicemia de jejum normal	-
Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl e < 126 mg/dl	Glicemia de jejum limítrofe	Realizar teste de tolerância à glicose oral com 75 g de glicose
Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl	Hiperglicemia de jejum (possível diabetes mellitus)	Repetir glicemia de jejum em dia subsequente, caso ≥ 126 mg/dl: diabetes mellitus
Glicemia duas horas após sobrecarga oral com 75 g de glicose ≥ 200 mg/dl	Diabetes mellitus	-
Glicemia ≥ 140 mg/dl e < 200 mg/dl após 120 minutos de sobrecarga oral com 75 g de glicose	Tolerância à glicose diminuída	-
Glicemia ≥ 200 mg/dl em amostra coletada em qualquer hora do dia com sintomas característicos	Diabetes mellitus	-

Critérios diagnósticos de diabetes mellitus:

- Duas glicemias de jejum > 126 mg/dl ou
- Uma glicemia duas horas após sobrecarga oral com 75 g de glicose > 200 mg/dl ou
- Glicemia > 200 mg/dl em amostra coletada em qualquer hora do dia com sintomas característicos.

A resistência à insulina é considerada estado de pré-diabetes. Não existe definição precisa sobre resistência à insulina. Sabe-se, porém, que ela está presente em todo o paciente obeso. Laboratorialmente, considera-se como portador de resistência à insulina todo paciente que apresenta intolerância à glicose no teste de tolerância à glicose. A medida de insulina plasmática não tem valor para definir esse problema.

Lipodistrofia associada à infecção pelo HIV

A partir do final dos anos 90, foram descritas alterações corpóreas significativas nos pacientes em uso de Terapia Anti-Retroviral (TARV).

Essas alterações caracterizam-se principalmente por uma redistribuição dos depósitos de gorduras - descritos como lipodistrofia ou síndrome lipodistrófica - associada à infecção pelo HIV e incluem:

- Lipohipertrofia
- Acúmulo de gordura visceral no abdome
- Acúmulo de gordura subcutânea
- Acúmulo de gordura nas mamas
- Acúmulo de gordura na região cervical (giba)
- Lipomas

■ Lipoatrofia

- Perda de gordura nas pernas
- Perda de gordura nos braços
- Perda de gordura glútea
- Perda de gordura na face
- Evidenciação das veias em MMSS e MMII

Essas alterações foram inicialmente associadas ao uso dos Inibidores da Protease (IP). Posteriormente, a lipodistrofia foi descrita em pacientes sem uso de IP, ficando mais claro que sua gênese é multifatorial, incluindo fatores genéticos, idade, sexo, tempo de exposição aos ARV, alterações metabólicas, *nadir* do CD4 no momento do início dos ARV, entre outros.

A etiologia da lipodistrofia parece estar associada com a toxicidade mitocondrial e alteração da diferenciação dos adipócitos induzidos pelos IP, ITRN e ITRNN, podendo ou não estar relacionada a alterações metabólicas, como alteração da homeostase da glicose e dislipidemias.

A prevalência da lipodistrofia é muito variável nas diversas publicações, podendo ocorrer entre 10 e 80% dos pacientes. Essa grande variação é devida à ausência de uma caracterização consensual da síndrome, determinando variadas interpretações com baixa reprodutibilidade e definições heterogêneas.

Para minimizar essa heterogeneidade conceitual, estabeleceu-se que uma das alterações típicas está presente quando o paciente e o médico(a) que o acompanha concordam com a presença da alteração. Essa é a melhor forma de definir a lipodistrofia, e as alternativas de tratamento

devem ser discutidas evitando-se perda da auto-estima, repercussões sociais negativas e impacto desfavorável na adesão ao tratamento.

Entre as mudanças corpóreas, deve ser ressaltada a lipoatrofia facial que se apresenta com a perda progressiva da gordura da região malar (gordura de Bichat), temporal e pré-auricular. Surgem áreas de depressão, acentuação do arcabouço ósseo e aspecto de envelhecimento. Essa condição trouxe de volta o estigma da aids, quebra do sigilo (pois permite identificação dos pacientes) e dificuldades de socialização.

Várias abordagens têm sido propostas para essa nova síndrome, sendo essencial em todas uma intervenção multiprofissional, que inclui:

- Realização de atividades físicas freqüentes;
- Melhora da qualidade nutricional;
- Preenchimento facial;
- Lipoaspiração;
- Implante de próteses.

No Brasil, o preenchimento facial de pacientes com lipodistrofia está regulamentado pela Portaria nº2, de 27 de março de 2007, que indica a utilização de polimetilmetacrilato para esse fim.

Nefrotoxicidade

Nefropatias relacionadas ao HIV podem estar presentes, como doença renal aguda ou crônica. Podem ser

causadas direta ou indiretamente pelo próprio vírus ou por efeito adverso de medicamentos nefrotóxicos, levando a alterações na função renal pela indução de vasculopatia metabólica e dano renal direto.

A insuficiência renal aguda é freqüentemente causada pela toxicidade da terapia anti-retroviral ou por drogas nefrotóxicas antimicrobianas usadas no tratamento das infecções oportunistas.

Já a doença renal crônica pode ser causada por múltiplos mecanismos fisiopatológicos: nefropatia associada ao HIV, glomeruloesclerose focal colapsante, microangiopatia trombótica e diversas apresentações de glomerulonefrite por imunocomplexo.

TABELA 18**Recomendações de dosagens dos anti-retrovirais em pacientes**

Anti-retrovirais	Dose diária
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	
ABACAVIR	300mg 12/12horas
DIDANOSINA	>60 kg: 400mg/dia <60 kg: 250mg/dia

Em um recente estudo ambulatorial com pacientes infectados com HIV, insuficiência renal aguda foi descrita em quase 10% dos pacientes, com uma taxa de incidência de 5,9 episódios de insuficiência renal aguda por 100 pessoas-ano. Medicamentos foram associados com aproximadamente um terço de todos os episódios, sendo a anfotericina B e outros antimicrobianos os mais freqüentes. Entre os anti-retrovirais, o tenofovir e o indinavir estão entre os mais comumente associados à nefrotoxicidade.

A **Tabela 18** apresenta as recomendações para dose dos ARV em situações de insuficiência renal. O cálculo da depuração da creatinina deve ser estimado a partir da fórmula descrita a seguir.

com insuficiência renal aguda

Dose na insuficiência renal

Não necessita de ajuste de dose

Dep.Cr.(ml/min)	Dose	
	>60kg	<60kg
30-59	200mg	125mg
10-29	125mg	100mg
<10	125mg	75mg

Hemodiálise ou CAPD: considerar doses para CICr <10ml/min





CONTINUA

LAMIVUDINA

150mg 12/12h ou 300mg 1x/dia

ESTAVUDINA

30mg 2x/dia

TENOFOVIR

300mg VO 1x/dia

Não há necessidade de ajustes de doses dos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), dos inibidores de protease (IP) e da enfuvirtida (T-20) nos pacientes com insuficiência renal.

Fórmula para cálculo estimado do *clearance* de creatinina através da medida da creatinina sérica.

Dep.Cr.(ml/min)	Dose	
30-59	150mg cada 24 horas	
10-29	150mg na 1ª dose e a seguir 100mg 1 x/dia	
<10	150mg na 1ª dose e a seguir 50 mg 1 x/dia	
<5	50mg na 1ª dose e a seguir 25 mg 1 x/dia	
Pacientes em hemodiálise: 200mg cada 96 horas (dar a dose após diálise se estiver no dia da dose)		
	Dose	
Dep Cr.(ml/min)	>60kg	<60kg
26-50	20mg 2x/dia	15mg2x/dia
10-25	20mg 1x/dia	15mg1x/dia
Paciente em hemodiálise: usar a mesma dose do DepCr.mL/min. Dose após diálise no dia da diálise.		
Dep Cr.(ml/min)	Dose CICr.(ml/min)	
30-49	300mg cada 48 horas	
10-29	300 mg 2x por semana	

Homem
$\frac{(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica}}$
Mulher
$\frac{(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso (kg)} \times 0,85}{72 \times \text{Creatinina sérica}}$

Hepatotoxicidade

Existem quatro mecanismos primários de toxicidade hepática causada pelos ARV. De um modo geral, os ITRN podem causar dano hepático através da inibição da polimerase gama mitocondrial dos hepatócitos, podendo levar à esteatose, acidose láctica e até insuficiência hepática. Os casos mais graves de toxicidade hepática relacionada a essa classe envolvem a interação de ddI e ribavirina.

Outro mecanismo de dano hepático é a toxicidade hepatocelular direta, que está geralmente associada com os inibidores de protease (IP). O mecanismo é pouco conhecido, mas provavelmente tem relação com o desenvolvimento de metabólitos tóxicos levando a alterações idiossincrásicas. Hepatotoxicidade dose-depedente está sendo atribuída apenas ao tipranavir, até agora.

Alterações hepáticas por reações de hipersensibilidade são vistas em todas as classes de ARV, principalmente com a nevirapina e o abacavir. A presença de eosinofilia, exantema e febre chamam a atenção para essa possibilidade e ocorrem nos primeiros três meses de terapia.

A síndrome da reconstituição imune, principalmente na presença de infecção crônica pelo vírus B, pode acarretar dano hepático.

O atazanavir e o indinavir podem causar elevação da bilirrubina, mas sem refletir dano hepático.

Efeitos adversos neuropsiquiátricos da terapia anti-retroviral

Sistema nervoso central

Efeitos neuropsiquiátricos associados ao efavirenz

Os efeitos adversos após o início do efavirenz foram discutidos às págs. 45 e 53 e incluem tontura, cefaléia, insônia, sonhos vívidos, pesadelos, depressão, agitação, irritabilidade, despersonalização, alucinações, dificuldade de concentração, ansiedade, depressão e idéia suicida. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam pelo menos uma manifestação neuropsiquiátrica, embora poucos interrompam o medicamento por esse motivo.

Essas manifestações costumam iniciar-se nas primeiras quatro semanas, geralmente são transitórias e de leve a moderada intensidade. A incidência desses efeitos adversos parece ser maior em pacientes com antecedentes neuropsiquiátricos; por outro lado, não impõe maior proporção de interrupção do medicamento. O tratamento da depressão permite, muitas vezes, manter o esquema com efavirenz.

As estratégias para minimizar os efeitos adversos do efavirenz podem ser:

- A) Não-farmacológicas: informar o paciente sobre os possíveis efeitos adversos a fim de evitar interrupções desnecessárias, orientar tomada do medicamento à noite, considerar técnicas de relaxamento; ou
- B) Farmacológicas: considerar o uso de benzodiazepínicos, antidepressivos ou antipsicóticos e acompanhamento do profissional de saúde mental.

Caso os efeitos adversos sejam intoleráveis ou interfiram na qualidade de vida e adesão, o medicamento deverá ser substituído.

Sistema nervoso periférico

A) Neuropatia periférica

A neuropatia periférica está diretamente relacionada ao uso de ITRN, particularmente os dideoxynucleosídeos, como o d4T e o ddI; com menor frequência pode estar associada ao AZT e 3TC. A associação de drogas neurotóxicas, como o d4T e o ddI, aumenta a incidência.

Clinicamente, manifestam-se por hipoestésias, parestesias, disestesias e dor neuropática. A neuropatia tóxica é principalmente sensorial, distal e simétrica, com comprometimento predominante dos membros inferiores. Em muitos casos, a neuropatia tóxica está associada à neuropatia causada pelo próprio HIV. A confirmação do diagnóstico pode ser feita por estudo eletroneuromiográfico (ENMG).

A presença de associação temporal dos sintomas com o início dos nucleosídeos, a melhora clínica ou eletrofisiológica depois da interrupção do medicamento, a presença

de hiperlactatemia e o efeito *coasting*, definido como uma piora transitória, duas a quatro semanas após a interrupção, sugerem a etiologia medicamentosos.

O tratamento inclui a interrupção do medicamento suspeito, quando possível. Em torno de dois terços dos pacientes apresentam expressiva melhora dos sintomas. A presença de sintomas residuais pode se dever a lesão tóxica irreversível, concomitante neuropatia pelo HIV ou outras co-morbidades (diabetes, deficiência vitamínica, outras drogas neurotóxicas etc.).

O tratamento da neuropatia tóxica é fundamentalmente sintomático e segue as recomendações da OMS para o manejo da dor crônica, incluindo analgésicos, antiinflamatórios, medicações tópicas, narcóticos e outras drogas adjuvantes. Alguns ensaios clínicos demonstraram o benefício da gabapentina ou lamotrigina, bem como as tradicionais amitriptilina e carbamazepina. Em casos refratários, o uso de narcóticos (metadona ou morfina) e de adesivos de capsaicina podem ser úteis.

TABELA 19**Doses dos medicamentos para dor neuropática**

Medicamento	Dose (mg/dia)
Gabapentina	300 a 1800
Lamotrigina	50 a 400
Carbamazepina	200 a 1200
Amitriptilina	25 a 150

B) Síndrome de fraqueza neuromuscular ascendente

A síndrome de fraqueza neuromuscular ascendente foi inicialmente associada ao uso do d4T; porém, outros medicamentos, como o ddI, também podem estar implicados. A apresentação clínica é similar à Síndrome de Guillain-Barré, caracterizando-se pela presença de sintomas sensitivos e paraparesia flácida arreflexica ascendente. A maioria dos pacientes apresenta hiperlactatemia, com ou sem outras manifestações de toxicidade mitocondrial, incluindo acidose láctica.

O tratamento recomendado inclui a imediata interrupção do análogo de nucleosídeo e correção das alterações metabólicas. Apesar de pouco freqüente, merece destaque pela mortalidade superior a 20%, após a presença de expressivo déficit motor, associado à acidose metabólica.

Toxicidade mitocondrial

A toxicidade mitocondrial é atualmente reconhecida como o mais importante efeito adverso do tratamento com ITRN, podendo levar à miopatia, neuropatia periférica, lipoatrofia, esteatose hepática e acidose láctica. Mesmo após vários anos de exposição aos ITRN, a maioria dos pacientes não desenvolve toxicidade mitocondrial.

Os fatores de risco para toxicidade mitocondrial incluem gênero feminino, gravidez, d4T e associação de ribavirina com d4T.

Os ITRN inibem a replicação do HIV devido à sua alta afinidade com a enzima transcriptase reversa (uma DNA polimerase viral). No entanto, os ITRN podem também

se ligar a outras DNA polimerases humanas, como a DNA polimerase gama e a DNA polimerase mitocondrial gama, que é responsável exclusivamente pela replicação do DNA mitocondrial (mt-DNA). A inibição da polimerase gama e a conseqüente diminuição do mt-DNA resultam em disfunção com prejuízo da fosforilação oxidativa, que é responsável pela produção de energia celular na forma de adenosina trifosfato (ATP).

As conseqüências dessa toxicidade mitocondrial incluem baixa produção de energia e aumento da produção de lactato.

O padrão ouro para o diagnóstico de toxicidade mitocondrial relacionada aos ITRN é a biópsia muscular ou hepática.

Todos os ITRN possuem graus diferentes de afinidade com a DNA polimerase mitocondrial gama, explicando os diferentes graus de toxicidade de cada uma das drogas. Assim sendo:

DDI > D4T

AZT > TDF = 3TC = FTC = ABC

Miopatia

O AZT é o principal anti-retroviral associado à presença de miopatia, com incidência de 8 a 18%. A fisiopatogenia está relacionada ao dano na mitocôndria muscular por inibição da DNA polimerase gama, resultando em diminuição da cadeia de DNA e depleção do DNA mitocondrial muscular.

Usualmente, ocorre de nove a doze meses após o início da medicação e caracteriza-se pelo comprometimento predominante da musculatura proximal dos membros inferiores. As manifestações clínicas incluem fraqueza muscular e mialgia. A maioria dos pacientes tem níveis elevados de CPK e ocasionalmente níveis de lactato elevados. A eletromiografia pode mostrar sinais de miopatia proximal mesmo com enzimas normais, mas o diagnóstico definitivo é estabelecido por achados característicos no estudo histopatológico após a biópsia muscular.

O tratamento inclui, quando possível, a interrupção do AZT e, habitualmente, a melhora dos sintomas ocorre após quatro a seis semanas. A inexistência de resposta à interrupção do AZT sugere a presença de dano permanente ou de outra afecção muscular como, por exemplo, polimiosite ou hipotireoidismo.

Lipoatrofia

A lipoatrofia, ou atrofia gordurosa, apresenta à biopsia depleção do DNA mitocondrial. Como a mitocôndria está intimamente envolvida nas vias apoptóticas, acredita-se que a lipoatrofia seja secundária à apoptose de adipócitos e não decorrente de necrose.

Esteatose hepática

A esteatose hepática associada à insuficiência hepática com acidose láctica são raros e graves efeitos dos ITRN. Os casos relatados, em sua maioria, estão relacionados ao uso associado de d4T com ddI.

A esteatose hepática microvesicular está quase sempre presente e está relacionada à disfunção mitocondrial.

Sem intervenção, a acidose láctica tem desfecho fatal devido às insuficiências hepática e renal, além de arritmia cardíaca. A suspensão imediata dos anti-retrovirais é obrigatória.

Hiperlactatemia e acidose láctica

A acidemia láctica é definida como toda dosagem de lactato > 2 mmol/l e acidose láctica ocorre quando o pH arterial é $< 7,35$ **Tabela 20**, refletindo um sério distúrbio metabólico de toxicidade mitocondrial, com desfecho quase sempre fatal.

TABELA 20

Correlação entre grau de acidose, manifestações e mortalidade

Grau de acidose	Lactato mmol/l	Acidose	Sintomas	Mortalidade (%)
Grave	>10	Freqüente	Sempre	50-80%
Moderado	5-10	Rara	Às vezes	0
Leve	2-5	Não	Raros	0

A alteração da função hepática é um pré-requisito importante para o acúmulo de lactato, pois o fígado é o órgão mais importante para sua depuração. Geralmente ocorre após um período de seis meses de tratamento com ITRN, particularmente o d4T e em uso combinado com ddI.

As manifestações clínicas mais freqüentes são fadiga, dispnéia ou taquipnéia, náuseas, vômitos, dor abdominal e perda de peso, na presença de altos níveis de lactato no sangue arterial.

Ainda não existem estudos conclusivos quanto aos benefícios de monitorar os níveis de lactato para diagnóstico de disfunção mitocondrial e a hiperlactatemia crônica encontrada nos pacientes assintomáticos tem valor preditivo pobre.

Interações medicamentosas entre anti-retrovirais, outros medicamentos, fitoterápicos, álcool e outras drogas

As interações entre anti-retrovirais (ARV) e outros fármacos têm grande importância na abordagem de pacientes submetidos à Terapia Anti-retroviral (TARV), particularmente com o uso dos IP e ITRNN. A associação de fármacos para o tratamento de infecções oportunistas, das co-infecções (como tuberculose e hepatite C), o uso de medicamentos antilipemiantes e medicamentos “naturais” (fitoterápicos), entre outros, devem ser considerados pelo clínico para evitar interações indesejáveis entre essas substâncias. Por outro lado, o uso de drogas recreacionais e álcool também devem ser avaliados com cautela, face a potenciais interações, incremento na toxicidade e/ou interferência na adesão.

A maioria das interações envolvendo anti-retrovirais ocorre devido aos mecanismos de sua metabolização no fígado e intestino por meio de um sistema enzimático conhecido como Sistema Citocromo P450 Monooxigenase. As enzimas do citocromo P450 são uma superfamília de proteínas largamente distribuídas nos seres vivos e estão envolvidas na metabolização de uma variedade de compostos químicos, tanto endógenos quanto exógenos. Apro-

ximadamente 1.000 componentes do citocromo P450 são conhecidos e cerca de 50 são ativos em seres humanos; são classificadas em 17 famílias e diversas subfamílias de acordo com sua similaridade da seqüência de aminoácidos.

A abreviatura CYP é usada para sua identificação. Cerca de 8 a 10 isoformas nas famílias CYP1, CYP2 e CYP3 são envolvidas na maioria dos mecanismos de metabolização de drogas em humanos, embora outras famílias sejam importantes na biossíntese e degradação de esteróides, ácidos graxos, vitaminas e outros compostos endógenos. Cada isoforma CYP parece ter uma especificidade para um substrato, porém existe considerável sobreposição entre eles. CYP3A4 e CYP3A5 estão envolvidos na metabolização de cerca de 50% das substâncias, sendo expressos também no intestino e rim, além do fígado. As várias isoformas também têm características de inibição ou indução com grande variabilidade individual.

Inibição do metabolismo – a inibição de enzimas que metabolizam fármacos determina aumento da concentração plasmática e redução dos seus metabólitos, com exagerado e prolongado efeito farmacológico, aumentando a probabilidade de ocorrer toxicidade induzida por drogas. Frequentemente a inibição ocorre por causa da competição entre dois ou mais substratos para o mesmo sítio ativo da proteína, dependendo da concentração relativa do substrato e a afinidade pela enzima. Agentes antifúngicos, como o cetoconazol e itraconazol, inibidores da protease (especialmente o ritonavir) e alguns macrolídeos são exemplos de inibidores da CYP3A.

Indução do metabolismo – a sobre-regulação da metabolização das drogas ocorre por um aumento da produção de proteínas e prolongada exposição ao agente indutor levando a um aumento das vias de metabolização, diminuição da biodisponibilidade e diminuição da concentração plasmática da droga. Esta atividade é bem documentada com a rifampicina, que reduz a atividade de uma série de outras drogas com efeitos variáveis. Os indutores são seletivos para certos CYP subfamílias e isoformas, mas também envolvem receptores de outras enzimas que fazem igualmente uma sobre-regulação. O receptor pregnane X (PXR) está envolvido na indução do CYP3A por uma grande variedade de produtos químicos incluindo medicamentos como rifampicina e rifabutina, barbitúricos e outros anticonvulsivantes, alguns glicocorticóides e mesmo drogas naturais como a “erva de São João”. Outros CYP isoformas também podem ser afetados por essas drogas; por exemplo, rifampicina e carbamazepina induzem CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19.

As conseqüências potenciais dessas interações podem ser positivas, como no aumento significativo do nível sérico de IP quando associado a baixas doses de ritonavir, devido à inibição da CYP3A4 ocasionada pelo mesmo. Entretanto, as interações podem ser negativas, acarretando risco de toxicidade medicamentosa (seja dos ARV ou da substância co-administrada) e/ou redução de níveis séricos (quando dos ARV, acarretando falha virológica).

Interações entre anti-retrovirais

A maioria das interações entre os anti-retrovirais são mediadas pela inibição ou indução do sistema enzimático P450. IP e ITRNN são metabolizados por esta via, particularmente pela isoenzima CYP3.

O ritonavir em baixas doses é um potente inibidor da isoenzima CYP3A4 e tem sido utilizado como um coadjuvante farmacológico dos outros IP, exceto para o nelfinavir. A associação de IP com ritonavir (IP/r) proporciona níveis séricos mais elevados, estáveis e duradouros do IP, aumentando sua potência de inibição viral e reduzindo com isso a ocorrência de mutações de resistência. Essas evidências têm determinado que os IP sempre sejam utilizados em associação com baixas doses de ritonavir (100 a 200 mg), aumentando a supressão da replicação viral.

Os ITRNN também são substratos para o CYP3A4 e podem agir como indutores (nevirapina), ou de forma

TABELA 21

Associação do TDF com IP e didanosina e recomendações

	ddl	ATV
Tenofovir	Aumento AUC e Cmax do ddl. Quando associar ddl EC 250mg (> 60 Kg) e 200mg (< 60 Kg)	Queda AUC e Cmax, do ATV aumento AUC do TDF
Recomendação	Monitorar toxicidade, evitar o uso	Usar somente com ATV/r (300/100)

mista, como indutores e inibidores (efavirenz) do sistema. De forma distinta, os ITRN não sofrem metabolização hepática via CYP 450, embora alguns ITRN utilizem outras vias de metabolização hepática. Portanto, os agentes anti-retrovirais podem interagir entre si de múltiplas maneiras; em raros casos, essa interação pode resultar em aumento na morbidade e até mesmo na mortalidade.

Principais interações entre anti-retrovirais **Tabela 21**

Quando há associação de ARV, devem ser avaliados os riscos de toxicidades e de interações droga-droga, muitas delas desfavoráveis. Importantes interações ocorrem entre os ITRNN e IP, e entre a didanosina e o tenofovir, que por sua vez também podem interagir com outros ARV.

Nas tabelas abaixo são apresentadas as principais interações entre os ARV e a recomendação para situações especiais.

DRV	IDV	LPv/r
Aumento AUC e Cmax do TDF	Aumenta Cmax do IDV	Aumento AUC do TDF
monitorar toxicidade do TDF	Manter doses	monitorar toxicidade do TDF

TABELA 22**Associação do EFZ e NVP com IP e recomendações**

	LPV/r	SQV
EFZ	Diminui C _{min} e AUC do LPV/r	Diminui concentração de SQV
Recomendações	LPV/r 2-3 cp 2 vezes/dia*	Usar somente na dose: SQV 400 + RTV 400
NVP	Diminuição C _{min} e AUC do LPV/r	Diminui concentração de SQV
Recomendações	LPV/r 2-3 cp 2 vezes/dia*	Usar somente na dose: SQV 400 + RTV 400

* A dose de LPV/r comprimidos associado a EFZ não está bem estabelecida na literatura. Recomenda-se que pacientes multifalhados utilizem 3 comprimidos a cada 12 horas. Caso ocorra intolerância, a dose deve ser reduzida para 2 comprimidos a cada 12 horas.

FAPV	ATV	DRV	IDV
Dose única 1400/200 (RTV) diminuição Cmin	Diminui AUC do ATV	Diminui AUC e Cmin do DRV e aumenta AUC e Cmin EFZ	Diminui concentração do IDV
Aumentar dose RTV para 300mg	Usar somente com RTV Evitar	Significado pouco conhecido; usar doses habituais de ambos	Usar somente com reforço do ritonavir
Não estudado	Sem estudos; redução nível ATV	Aumento da concentração de nevirapina	diminuição concentração do IDV
Não estudado	Não associar	Usar doses habituais de ambos	Usar somente com o reforço do ritonavir

TABELA 23**Associação do LPV/r com outros IP**

	SQV	IDV
LPV/r	Aumento AUC e Cmin SQV	Aumento AUC e Cmin IDV
Recomendações	Dose habitual LPV/r com SQV 1000 mg 2x/dia	Dose habitual LPV/r com IDV 600mg 2x/dia

TABELA 24**Associação do ATV com outros IP**

	SQV	IDV
ATV	Aumento AUC do SQV	Risco aumentado de hiperbilirrubinemia
recomendações	Não co-administrar, doses não estudadas	Não co-administrar

FAPV	NFV	DRV	ATV
Diminuição acentuada AUC e Cmin FAPV	Diminuição níveis NFV e LPV/r	Diminuição níveis DRV e aumento LPV/r	Aumento da Cmin do ATV
Associação não recomendada	Não necessita modificação de doses, manter habitual	Não devem ser associados	Poucos dados. Dose habitual de LPV/r e 300mg/dia de ATV

LPV/r	FAPV	DRV
Aumento da Cmin do ATV	Aumento AUC e Cmin FAPV e diminuição ATV	Sem alterações consideráveis nos níveis de ambos os IP
Usar dose 300mg de ATV com dose habitual LPV/r	Não co-administrar doses não estudadas	Usar dose habitual de DRV com ATV 300mg 1x/dia

Interações entre anti-retrovirais e outros medicamentos

Diversos medicamentos, como estatinas, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, antidepressivos, rifampicinas, derivados do ergot, antifúngicos, antiácidos, inibidores da

TABELA 25

Interação entre ARV e outras drogas que determinam

ATAZANAVIR	
ANTIFÚNGICO	
Cetoconazol Itraconazol	↑ toxicidade
Voriconazol	Estudos <i>in vitro</i> sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease.
ANTIMICOBACTERIANOS	
Rifampicina	Não co-administrar.
Rifabutina	(↓ ATV e ↑ rifabutina): reduzir dose de rifabutina para 150 mg em dias alternados ou 3x/semana.
Claritromicina	Aumento da concentração sérica em 94% e prolongamento do intervalo QT (reduzir dose da claritromicina em 50% ou usar medicação alternativa).

bomba de prótons, antagonistas de receptores H2, medicamentos para disfunção erétil, entre outros, são, em geral, metabolizados pela isoenzima CY3A4. As conseqüências dessas interações dependem da inibição ou indução que estes medicamentos e os ARV determinam no sistema, conforme demonstrado na tabela abaixo.

mudança de doses ou cuidado quando co-administradas – IP

FOSAMPRENAVIR

Risco de maior toxicidade. Evitar co-administrar.

Estudos *in vitro* sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease.

Não co-administrar.

(↓ APV e ↑ rifabutina): ajustar dose de rifabutina para 150 mg/dia ou 300 mg 2 a 3x/semana.





CONTINUA

CONTRACEPTIVO HORMONAL

Etinilestradiol Potencial risco de maior toxicidade pelo aumento dos níveis séricos (considerar alternativas).

Noretindrona Potencial risco de maior toxicidade pelo aumento dos níveis séricos (considerar alternativas).

ANTILIPEMIANTES

Atorvastatina Permitido o uso, monitorar toxicidade.

Pravastatina
Rosuvastatina Permitido o uso, monitorar toxicidade.

Sinvastatina
Lovastatina Não co-administrar.

ANTICONVULSIVANTES

Carbamazepina
Fenobarbital
Fenitoína Risco de redução níveis de ambas as classes de drogas. Considerar alternativas terapêuticas.

ANTIDISFUNÇÃO ERÉTIL

Sildenafil Risco de maior toxicidade (dose máxima 25 mg cada 48h).

Tadalafil Risco de maior toxicidade (dose máxima 10 mg cada 72h).

Vardenafil Risco de maior toxicidade.

OUTROS

Apomorfina: risco potencial de maior toxicidade.

Benzodiazepínicos: aumento dos níveis séricos e da toxicidade dos diazepínicos (evitar co-administração ou monitorar efeitos).

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

Aumento da concentração sérica em até 150%. Monitorar toxicidade.

Permitido o uso, mas há risco de maior toxicidade.

Não co-administrar.

Redução de níveis séricos das drogas com risco de perda de eficácia do anti-retroviral e dos anticonvulsivantes (monitorar concentrações séricas ou não associar).

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

Não exceder a dose de 10 mg em 72 horas.

Não exceder a dose de 2,5 mg em 72 horas.

Amiodarona: maior risco de toxicidade (monitorar níveis séricos).

Antiácidos: pode reduzir níveis séricos do amprenavir (intervalo mínimo de duas horas).





CONTINUA

Cisaprida: não co-administrar.

Diltiazem: aumento da concentração sérica (\uparrow 125%): reduzir dose do diltiazem em 50% e monitorar com ECG.

Ergotamina: não usar.

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

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

Flecainida, propafenona: não co-administrar.

Quinidina: maior toxicidade (não usar ou avaliar redução de dose)

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

Antidepressivos tricíclicos: ↑ toxicidade (monitorar).

Bepiril: não co-administrar.

Cisaprida: não co-administrar.

Clozapina, lidocaína, quinidina, dissulfiram: maior toxicidade.

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

Erva de São João, cápsulas de alho, echinacea: não co-administrar.

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

Metronidazol: não usar com a solução oral de amprenavir.

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

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

DARUNAVIR**ANTIFÚNGICOS**

Cetoconazol
Itraconazol

Precaução com uso de cetoconazol e de itraconazol (não exceder dose de 200 mg/dia).

Voriconazol

Estudos *in vitro* sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease. Evitar co-administração.

Fluconazol

ANTIMICOBACTERIANOS

Rifampicina

Não associar.

Rifabutina

Reduzir dose da rifabutina para 150 mg em dias alternados.

Claritromicina

Não é necessário ajuste da dose, exceto em caso de insuficiência renal.

CONTRACEPTIVO HORMONAL

Etinilestradiol

Redução da concentração do etinilestradiol em 50% (usar outro método contraceptivo).

ANTIPIEMIANTES

Atorvastatina

Aumento dos níveis séricos dos inibidores da HMG-coA-redutase levando a maior toxicidade (iniciar com dose menor e monitorar).

Pravastatina
Rosuvastatina

Não usar pravastatina com darunavir. Ausência de dados sobre uso de rosuvastatina e darunavir.

Sinvastatina
Lovastatina

Não co-administrar.

LOPINA VIR/R

Aumento níveis séricos do cetoconazol. Evitar co-administração.
Aumento dos níveis séricos de itraconazol (não usar dose acima de 200mg/dia).

Estudos *in vitro* sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease. Evitar co-administração.

Não necessita de ajuste de doses.

Redução de níveis séricos do LPV (não há dados suficientes para recomendar esta associação).

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

Aumento níveis séricos da claritromicina com risco de toxicidade, especialmente quando há alterações renais.

Redução de cerca de 40% dos níveis séricos de etinilestradiol (não associar).

Aumento importante dos níveis de atorvastatina com risco de toxicidade elevada (evitar co-administrar ou monitorar).

Permitido o uso de pravastatina e de rosuvastatina, mas há risco de maior toxicidade.

Não co-administrar.





CONTINUA

ANTICONVULSIVANTES

Carbamazepina Não associar.

Fenobarbital Não associar.

Fenitoína Não associar.

ANTIDISFUNÇÃO ERÉTIL

Sildenafil Não exceder dose, 25 mg em 48 horas.

Tadalafil Não exceder dose, 10 mg em 72 horas.

Vardenafil Não exceder dose, 2,5 mg em 72 horas.

OUTROS

Amiodarona, bepridil, quinidina, lidocaína, flecainida, propafenona: não associar.

Astemizol, ergotamina, pimizida: não co-administrar.

Ciclosporina e outros imunossupressores: monitorar clinicamente (aumento dos níveis séricos dos imunossupressores).

Cisaprida: não co-administrar.

Diltiazem, felodipina, nicardipina, verapamil: precaução (monitorar clinicamente).

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

Felodipina, nifedipina, nicardipina: aumento da concentração plasmática destas drogas (maior toxicidade; considerar redução de doses e monitorar).

Glimepirida, Pioglitazona, Tolbutamida: monitorar glicemia (poucos dados sobre associação).

Meperidina: evitar uso prolongado (maior toxicidade).

↓ LPV e aumentam os níveis séricos da carbamazepina com aumento da toxicidade: não co-administrar ou monitorar níveis séricos de ambas as classes de drogas.

Redução níveis do LPV (não associar).

Redução níveis de fenitoína (não co-administrar ou monitorar níveis séricos).

Não exceder dose, 25 mg em 48 horas.

Não exceder dose, 10 mg em 72 horas.

Não exceder dose, 2,5 mg em 72 horas.

Ácido Valpróico: redução de níveis séricos do ácido valpróico com risco de perda de eficácia do mesmo.

Alprazolam, clonazepam e diazepam: aumento dos níveis séricos (maior toxicidade).

Amiodarona: aumento dos níveis séricos de amiodarona com risco de hipotensão, bradicardia e arritmia (monitorar ou ajustar dose).

Bepiridil: aumento importante do risco de toxicidade (não co-administrar).

Bupropiona: maior toxicidade pelo aumento dos níveis séricos da bupropiona (pode ser necessária redução de dose).

Cannabis (maconha): pode reduzir eficácia do IP (monitorar)

Cisaprida: não co-administrar.

Ergotamina: não co-administrar.

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

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

Fluoxetina: risco de alterações cardíacas e neurológicas por mecanismo pouco conhecido (monitorar).

Meperidina: não co-administrar.





CONTINUA

Metadona: ocorre redução de 50% da concentração plasmática da metadona (necessário aumento da dose).

Midazolam, triazolam: não associar.

Ranitidina, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol e similares: sem interação significativa.

Sertralina, paroxetina: monitorar resposta do antidepressivo pela redução de níveis.

Trazodona: maior toxicidade (reduzir dose da trazodona).

Varfarina: monitorar níveis séricos.

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

Midazolam, triazolam: não usar.

Paroxetina e sertralina: aumento níveis séricos com risco de toxicidade da paroxetina e da sertralina.

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

Varfarina: maior risco de perda de eficácia da varfarina.

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

SAQUINAVIR/R	
ANTIFÚNGICOS	
Cetoconazol Itraconazol	Não necessita de ajuste de doses.
Voriconazol	Os estudos <i>in vitro</i> sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease.
Fluconazol	Não necessita de ajuste de doses.
ANTIMICOBACTERIANOS	
Rifampicina	Recentemente foi contra-indicada a associação (ver texto).
Rifabutina	Ajustar dose de rifabutina para 150mg dias alternados ou 3x/semana (associar ritonavir ao saquinavir).
CONTRACEPTIVO HORMONAL	
Etinilestradiol Noretindrona	↓ níveis séricos dos hormônios (evitar co-administrar; usar método contraceptivo alternativo ou adicional).
ANTILIPEMIANTES	
Atorvastatina	Grande aumento dos níveis séricos, evitar co-administração.
Pravastatina Rosuvastatina	Permitido o uso, mas há risco de maior toxicidade.
Sinvastatina Lovastatina	Contra-indicado o uso.
ANTICONVULSIVANTES	
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	↓ níveis séricos de ambas as classes. Considerar alternativas terapêuticas.

NELFINAVIR

Não necessita de ajuste de doses.

Os estudos *in vitro* sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease.

Contra-indicada a associação.

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

↓ níveis séricos dos hormônios (evitar co-administrar; usar método contraceptivo alternativo ou adicional).

Maior toxicidade (monitorar com cautela).

Permitido o uso, mas há risco de maior toxicidade).

Contra-indicada a associação.

↓ níveis séricos de ambas as classes.





CONTINUA

ANTIDISFUNÇÃO ERÉTIL

Sildenafil	Risco toxicidade, dose máxima 25 mg cada 48h.
Tadalafil	Risco toxicidade, dose máxima 10 mg cada 72h.
Vardenafil	Risco toxicidade, dose máxima de 2,5mg cada 72h.

OUTROS

Alprazolam: aumento dos níveis séricos de alprazolam (monitorar).

Amiodarona: contra-indicado o uso.

Bepriidil: não usar.

Cisaprida: não co-administrar.

Dapsona: aumento dos níveis séricos da dapsona (maior toxicidade; pode ser necessário ajuste da dose).

Ergotamina: não associar.

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

Fentanil: aumento dos efeitos do fentanil (monitorar ou reduzir dose).

Midazolam, triazolam: não usar.

Risco toxicidade, dose máxima 25 mg cada 48h.

Risco toxicidade, dose máxima 10 mg cada 72h.

Risco toxicidade, dose máxima de 2,5mg cada 72h.

Alimentos: aumentam os níveis séricos (administrar sempre com alimentos).

Amiodarona: aumento da toxicidade da amiodarona (não co-administrar).

Apomorfina: risco potencial de maior toxicidade.

Azitromicina: maior toxicidade (monitorar função auditiva; não necessita de ajuste de dose).

Bloqueadores de cálcio: aumento de níveis séricos dos bloqueadores (monitorar toxicidade).

Cannabis (maconha): reduz níveis séricos dos IP (monitorar eficácia do nelfinavir). Considerar alternativas terapêuticas.

Cisaprida: não co-administrar.

Ergotamina: não co-administrar.

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

Fentanil: aumento dos efeitos do fentanil (monitorar ou reduzir dose).

Midazolam, triazolam: não usar.

RITONAVIR**ANTIFÚNGICOS**

Cetoconazol	Aumento níveis séricos do cetoconazol (evitar associação).
Itraconazol	Aumento dos níveis séricos de itraconazol, não usar dose acima de 200mg/dia).
Voriconazol	O efeito de baixas doses de ritonavir na concentração de voriconazol ainda não é conhecido.
Fluconazol	Não necessita de ajuste de doses.

ANTIMICOBACTERIANOS

Rifampicina	Redução de níveis séricos do RTV e maior toxicidade hepática (não co-administrar).
Rifabutina	↑ rifabutina, reduzir dose de rifabutina para 150mg em dias alternados ou 3x/semana.
Clarithromicina	Aumento níveis séricos da claritromicina em 77% com risco de toxicidade, especialmente na presença de alterações renais.

CONTRACEPTIVO HORMONAL

Etinilestradiol	Redução considerável dos níveis séricos de etinilestradiol (não usar).
-----------------	--

ANTILIPEMIANTES

Atorvastatina	Aumento importante dos níveis de atorvastatina, risco de toxicidade, evitar co-administrar ou monitorar.
Pravastatina Rosuvastatina	Permitido o uso, mas há risco de maior toxicidade).
Sinvastatina Lovastatina	Não co-administrar.

INDINAVIR/R

Evitar co-administrar.

Evitar co-administrar.

Estudos *in vitro* sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease.

Redução de níveis séricos de IDV em cerca de 20% (não necessita de ajuste de dose).

Não co-administrar

↓ IDV e ↑ rifabutina, ajustar dose de IDV para 1g 3x/dia e de rifabutina para 150mg/dia ou 300mg 3x/semana.

Aumento níveis séricos do hormônio (evitar co-administração e monitorar).

Aumento importante dos níveis de atorvastatina, risco de toxicidade, evitar co-administrar ou monitorar.

Permitido o uso, mas há risco de maior toxicidade).

Não co-administrar.





CONTINUA

ANTICONVULSIVANTES

Carbamazepina	↓ LPV e aumenta níveis séricos da carbamazepina, aumento dos efeitos adversos: não co-administrar ou monitorar níveis séricos de ambas as classes.
Fenobarbital	Redução níveis do IP (não associar).
Fenitoína	Redução níveis de fenitoína (não co-administrar ou monitorar).

ANTIDISFUNÇÃO ERÉTIL

Sildenafil	Risco de maior toxicidade, dose máxima 25 mg cada 48h.
Tadalafil	Risco de toxicidade, dose máxima 10 mg cada 72h.
Vardenafil	Risco de toxicidade, dose máxima de 2,5mg cada 72h.

OUTROS

Ácido Valpróico: redução de níveis séricos do ácido valpróico (monitorar perda de eficácia do ácido valpróico).

Alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam: aumento dos níveis séricos dos sedativos (maior toxicidade).

Amiodarona: aumento dos níveis séricos de amiodarona com risco de hipotensão, bradicardia e arritmia (não usar).

Bepridil: aumento importante do risco de toxicidade (não co-administrar).

Bupropiona: maior toxicidade pelo aumento dos níveis séricos da bupropiona (monitorar; pode ser necessária redução de dose).

Cannabis (maconha): pode reduzir eficácia do IP (monitorar).

Cisaprida: não co-administrar.

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

↓ AUC de ambas as classes (considerar alternativas terapêuticas).

↓ AUC de ambas as classes (considerar alternativas terapêuticas).

↓ AUC de ambas as classes (considerar alternativas terapêuticas).

Risco de maior toxicidade, dose máxima 25 mg cada 48h.

Risco de toxicidade, dose máxima 10 mg cada 72h.

Risco de toxicidade, dose máxima de 2,5mg cada 72h.

Aciclovir: maior risco de nefrolitíase.

Apomorfina: risco potencial de maior toxicidade.

Cisaprida: não co-administrar.

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

Ergotamina, ergonovina: maior toxicidade (não co-administrar).

Midazolam, triazolam: não co-administrar.

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





CONTINUA

Codeína: possível redução dos níveis séricos da codeína.

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

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

Ergotamina: não co-administrar.

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

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

Fluoxetina: risco de alterações cardíacas e neurológicas (monitorar).

Meperidina: não co-administrar por tempo prolongado.

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

Midazolam, triazolam: não usar.

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

Varfarina: risco de perda da eficácia da varfarina (monitorar).

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



TABELA 26**Interação entre ARV e outras drogas que determinam**

EFAVIRENZ	
ANTIFÚNGICOS	
Cetoconazol Itraconazol	Não devem ser co-administrados.
Voriconazol	Voriconazol: não co-administrar (redução da C _{max} e da AUC do voriconazol em média de 61% e 77%, respectivamente, e aumento da C _{max} e da AUC do efavirenz em média de 38% e 44%, respectivamente).
Fluconazol	Fluconazol: não há dados que contra-indiquem a associação (não necessita de ajuste de doses).
ANTIMICOBACTERIANOS	
Rifampicina	↓ níveis de EFZ em 26%, usar dose padrão de 600 mg/dia.
Rifabutina	↓ rifabutina). Ajustar a dose de rifabutina para 450 a 600mg/dia ou 600 mg 2 a 3x/semana.
Claritromicina	Redução dos níveis séricos de claritromicina em cerca de 40% (evitar co-administrar).
CONTRACEPTIVO HORMONAL	
Etinilestradiol	Aumento dos níveis séricos do hormônio.
Progesterona	Não necessita de ajuste de doses.

mudança de doses ou cuidado quando co-administradas – ITRNN

NEVIRAPINA

Cetoconazol: não co-administrar (reduz concentração sérica de cetoconazol em mais de 60%).

Itraconazol: maior toxicidade, não usar dose acima de 200mg/dia.

Embora pouco estudado, o metabolismo do voriconazol pode ser induzido pela nevirapina e o voriconazol pode inibir o metabolismo dos ITRNN. Monitorar cuidadosamente pelo risco de toxicidade e/ou falta de eficácia.

Fluconazol: aumento da concentração máxima de NVP em 100% (risco de hepatotoxicidade). Se o uso for imprescindível, monitorar enzimas hepáticas.

Reduz níveis séricos da nevirapina com risco de falha virológica. Aumento da hepatotoxicidade.

Não é necessário ajuste de dose de rifabutina (300mg/dia). Há risco de maior toxicidade hepática.

Redução dos níveis séricos de claritromicina em 30% (evitar co-administrar pelo risco de falha).

Redução de níveis séricos do hormônio (usar método contraceptivo alternativo ou adicional).

Aumento dos níveis de nevirapina sem aparente significado clínico (não necessita de ajuste de doses).





CONTINUA

ANTILIPEMIANTES

Atorvastatina	Risco de maior toxicidade, controlar toxicidade.
Pravastatina Rosuvastatina	Sem informação.
Sinvastatina Lovastatina	Não co-administrar.

ANTICONVULSIVANTES

Carbamazepina	Potencial risco: ↓ níveis séricos de EFZ e dos anticonvulsivantes (considerar alternativas terapêuticas).
Fenobarbital	
Fenitoína	

OUTROS

Alimentos: aumentam a biodisponibilidade em até 50% (pode haver aumento de efeitos adversos).

Bupropiona: redução de cerca de 50% da concentração sérica de bupropiona, mas sem evidência de síndrome de abstinência em dependentes de heroína em tratamento.

Ergotamina e outros derivados do ergot: não co-administrar.

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

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

Midazolam e triazolam: não co-administrar.

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

Sem informação.

Sem informação.

Sem informação.

Sem informação

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

Varfarina: interação complexa com risco tanto de aumento como de redução do efeito anticoagulante (monitorar com grande cautela o tempo de protrombina).

TABELA 27

Interação entre ARV e outras drogas que determinam

ABACAIVIR

Aminoglicosídeos: aumento da nefrotoxicidade e/ou neurotoxicidade

Entecavir: risco de acidose láctica

Etanol: pode aumentar risco de efeitos adversos.

Significado clínico desconhecido, não sendo necessário ajuste de dose.

Fenitoína, fenobarbital:

podem reduzir a concentração plasmática do abacavir

Ribavirina: risco de acidemia ou acidose láctica.

Tenofovir: mesmo sem alterações de níveis séricos, há poucos dados sugerindo risco de desenvolvimento de resistência precoce (evitar co-administração sem IP/r no esquema) e de maior toxicidade (pancreatite, acidose láctica, neuropatia periférica).

DIDANOSINA

Álcool: ↑ toxicidade (pancreatite, neuropatia periférica).

Alimentos: tanto o ddl tamponado como o ddl entérico devem ser administrados 1 hora antes ou 2 horas após alimentos sólidos ou líquidos.

Alopurinol: aumento considerável dos níveis séricos e da concentração máxima de ddl com elevado risco de toxicidade: não co-administrar ou reduzir dose do ddl em 50%.

Cetoconazol e itraconazol: redução de níveis séricos dos antifúngicos se administrados com ddl tamponado (intervalo mínimo de duas horas).

Ciprofloxacina: administrar seis horas após ou duas horas antes do ddl tamponado.

Dapsona: perda de eficácia da dapsona se administrada com ddl tamponado (intervalo mínimo de duas horas)

Efavirenz/Nevirapina: elevado risco de falha precoce com o uso da associação tenofovir/ddl/efavirenz (ou nevirapina) em pacientes virgens de terapia

Estavudina: maior toxicidade (neurotoxicidade, pancreatite, acidose láctica, lipoatrofia). Evitar co-administrar (proibida associação em gestantes)

Etambutol e Etionamida: maior toxicidade (neuropatia periférica)

Fenitoína: maior toxicidade (neuropatia periférica).

Fluconazol: redução de níveis séricos de fluconazol por possível alteração da absorção (monitorar resposta clínica).

Ganciclovir (↑ níveis de ddl): maior toxicidade (pancreatite, neuropatia periférica)

Hidroxiúria: maior risco de pancreatite (casos fatais) e de hepatotoxicidade.

mudança de doses ou cuidado quando co-administradas – ITRN

ESTAVUDINA

Doxorrubicina: reduz eficácia da estavudina (evitar co-administração pelo risco potencial de falha).

Etambutol e etionamida: maior toxicidade (pancreatite, neuropatia periférica).

Fenitoína: maior toxicidade (neuropatia periférica).

Ganciclovir: maior toxicidade (pancreatite, neuropatia periférica).

Isoniazida: maior toxicidade (neuropatia periférica).

Ribavirina: risco de acidose lática e redução de eficácia da estavudina (não co-administrar).

Vincristina: maior toxicidade (neuropatia periférica).

Zidovudina: potencial redução da atividade anti-retroviral por antagonismo.

Proibido uso concomitante





CONTINUA

Inibidores da Protease: administrar com intervalo mínimo de duas horas, especialmente atazanavir.
Isoniazida: maior toxicidade (neuropatia periférica)
Pentamidina: maior risco de pancreatite (monitorar).
Ribavirina: não co-administrar (risco elevado de toxicidade mitocondrial).
Tetraciclina: não co-administrar.
Tenofovir: ↑ AUC ddl (maior toxicidade do ddl; reduzir ddl para dose única diária de 250 mg). Há dados sugerindo maior risco de resistência quando associados (não usar sem IP/r no esquema).
Vincristina: maior toxicidade (neuropatia periférica)

LAMIVUDINA

TENOFIVIR

Não há interações importantes, exceto com zalcitabina (não co-administrar)

Abacavir: mesmo sem alterações de níveis séricos, há dados sugerindo risco de desenvolvimento de resistência quando associados (não associar sem IP/r no esquema).
Aciclovir, ganciclovir, foscarnet, valaciclovir e valganciclovir: aumento da toxicidade (monitorar).
Amicacina: maior toxicidade (não co-administrar).
Anfotericina B: maior toxicidade (não co-administrar).
Cidofovir: maior toxicidade (não co-administrar).
ddl: ↑ AUC ddl (maior toxicidade do ddl; reduzir ddl para dose única diária de 250 mg). Há dados sugerindo maior risco de desenvolvimento de resistência precoce (não associar sem IP/r no esquema).
Entecavir: maior toxicidade de ambos e risco de acidose lática
Gentamicina: maior toxicidade (não co-administrar).
Inibidores da protease: TDF pode reduzir AUC de diversos IP. Usar sempre com ritonavir no esquema (IP/r) e monitorar maior risco de toxicidade renal.
Pentamidina (IV): maior toxicidade (não co-administrar).
Tobramicina: maior toxicidade (não co-administrar).

ZIDOVUDINA

Acetaminofen: maior risco de neutropenia e hepatotoxicidade (evitar co-administração freqüente ou em doses elevadas).

Ácido valpróico: ↑ níveis séricos de AZT (monitorar).

Anfotericina B: maior risco de mielotoxicidade (monitorar).

Clarithromicina: reduz níveis séricos de AZT (considerar intervalo mínimo de duas horas).

Clotrimoxazol: mielotoxicidade (monitorar).

Dapsona: mielotoxicidade (monitorar).

Doxorrubicina: reduz eficácia e aumenta mielotoxicidade (evitar co-administrar).

Estavudina: Contra-indicado uso concomitante (antagonismo).

Fenitoína: pode haver redução de níveis séricos de ambas as drogas.

Fluconazol: risco de maior toxicidade de ambas as drogas.

Ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, pirimetamina, citostáticos, sulfadiazina: ↑ mielotoxicidade (monitorar).

Interferon: maior mielotoxicidade (não associar).

Metadona: aumenta níveis séricos de AZT (maior toxicidade).

Probenecida: ↑ níveis séricos de AZT (monitorar ou evitar co-administrar).

Ribavirina: inibe a fosforilação do AZT (não co-administrar).

TABELA 28**Drogas que não devem ser usadas juntamente com de Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)**

Medicamento (1)	Bloqueador do canal de cálcio	Cardíaco	Agentes redutores de lipídios
Inibidores de Protease			
Amprenavir(8) e Fosemprenavir	Bepridil	(Nenhum)	Sinvastatina Lovastatina
Atazanavir	Bepridil	(Nenhum)	Sinvastatina Lovastatina
Darunavir	(Nenhum)	(Nenhum)	Sinvastatina Lovastatina
Indinavir	(Nenhum)	Amiodarona	Sinvastatina Lovastatina
Lopinavir + Ritonavir	(Nenhum)	Flecainida Propafenona	Sinvastatina Lovastatina
Nelfinavir	(Nenhum)	(Nenhum)	Sinvastatina Lovastatina
Ritonavir	Bepridil	Amiodarona Flecainida Propafenona Quinidina	Sinvastatina Lovastatina
Saquinavir	(Nenhum)	(Nenhum)	Sinvastatina Lovastatina
Tipranavir	Bepridil	Amiodarona Flecainida Propafenona Quinidina	Sinvastatina Lovastatina

anti-retrovirais Inibidores de Protease (IP) ou Inibidores - Parte 1/2

Anti-mico-bacterianos (2)	Anti-histamínicos (7)	Medicamentos gastrintestinais (7)
Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida Inibidores da bomba de prótons
Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Rifampicina (4)	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Rifampicina Rifabutina(3)	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida





CONTINUA

Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos

Delavirdina	(Nenhum)	(Nenhum)	Sinvastatina Lovastatina
Efavirenz	(Nenhum)	(Nenhum)	(Nenhum)
Nevirapina	(Nenhum)	(Nenhum)	(Nenhum)

TABELA 29
Drogas que não devem ser usadas juntamente com anti-retro de Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)

Medicamento(1)	Neurolépticos	Psicotrópicos
Inibidores de Protease		
Amprenavir(8) e Fosemprenavir	Pimozida	Midazolam(5) Triazolam
Atazanavir	Pimozida	Midazolam(5) Triazolam

Rifampicina Rifabutina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida Bloqueadores de H2 Inibidores da bomba de prótons
Rifapentina(2)	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Rifampicina	(Nenhum)	(Nenhum)

virais Inibidores de Protease (IP) ou Inibidores - Parte 2/2

Alcalóides ergot (vasocons-tritores)	Ervas	Outros
Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Delavirdina Fluticasona Contraceptivos orais
Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Fluticasona Indinavir Irinotecan





CONTINUA

Darunavir

Pimozida

Midazolam(5)
Triazolam**Indinavir**

Pimozida

Midazolam(5)
Triazolam**Lopinavir + Ritonavir**

Pimozida

Midazolam(5)
Triazolam**Nelfinavir**

Pimozida

Midazolam(5)
Triazolam**Ritonavir**

Pimozida

Midazolam(5)
Triazolam**Saquinavir**

Pimozida

Midazolam(5)
Triazolam

Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Fluticasona(9)
Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Atazanavir
Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Fluticasona(9)
Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	
Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Voriconazol (com RTV \geq 400mg BID) Fluticasona(9) Alfuzosin
Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João Suplementos de alho	



Tipranavir	Pimozida	Midazolam ⁵ Triazolam
Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos		
Delavirdina	(Nenhum)	Alprazolam Midazolam ⁵ Triazolam
Efavirenz	(Nenhum)	Midazolam ⁵ Triazolam
Nevirapina	(Nenhum)	(Nenhum)

¹ Certos medicamentos listados são contra-indicados com base em considerações teóricas. Portanto, medicamentos com baixos índices terapêuticos e suspeita de envolvimento metabólico com P450-3A, 2D6, ou reações desconhecidas estão incluídos nesta tabela. Interações efetivas podem ou não ocorrer entre os pacientes.

² Pacientes com HIV tratados com rifapentina têm uma taxa mais alta de reincidência de TB dos que os tratados com outros esquemas baseados na rifamicina; recomenda-se um agente alternativo.

³ A rifabutina somente pode ser usada com saquinavir quando combinada com Ritonavir.

⁴ Em um pequeno estudo, doses mais altas de RTV (300mg BID adicionais) ou uma dose dupla de LPV/RTV compensam a atividade indutora de rifampina do LPV. Observou-se que 28% dos sujeitos descontinuaram o uso devido a aumentos em LFTs. A segurança dessa combinação ainda está sob avaliação. São necessários estudos posteriores.

⁵ O midazolam pode ser usado com cautela como dose única e ministrado em uma

Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina ⁶ (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Fluticasona(9)
Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina ⁶ (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Amprenavir Fosamprenavir Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína
Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina ⁶ (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Voriconazol
(Nenhum)	Erva-de-São-João	

situação monitorada para procedimento de sedação.

⁶ Este é provavelmente um efeito de classe.

⁷ O astemizol e a terfenadina não são mais comercializados nos E.U.A. O fabricante da cisaprida tem um protocolo de acesso limitado para pacientes que preenchem critérios clínicos específicos de elegibilidade.

⁸ Cada ml de solução oral de amprenavir contém 46 UI de vitamina E. Os pacientes devem ser orientados a evitar doses suplementares de vitamina E. Produtos polivitamínicos contendo doses mínimas de vitamina E são aceitáveis.

⁹ O uso concomitante de fluticasona e ritonavir resulta em concentrações significativamente reduzidas de cortisol sérico. A co-administração de fluticasona e ritonavir ou qualquer esquema contendo IP com incremento de ritonavir não é recomendado, a menos que o potencial benefício compense o risco de efeitos colaterais sistêmicos do corticosteróide. A fluticasona deve ser usada com cuidado, devendo-se considerar alternativas mesmo quando ministrada com IP não incrementado.

Interações entre anti-retrovirais, álcool e outras drogas

É comum que pessoas em Terapia Anti-Retroviral (TARV) façam uso de substâncias psicoativas (álcool ou drogas) e utilizem medicamentos sem orientação médica.

Embora a interrupção do uso de álcool e de outras drogas seja desejável para quem usa TARV, nem sempre isso acontece. Portanto, para adequado manejo da TARV nessas circunstâncias, é necessário não negligenciar esse tema junto ao paciente, abordando-o diretamente.

Para uma adequada orientação, é necessário conhecer os riscos das possíveis interações com a TARV. Para isso, assim como em relação aos medicamentos em geral, é necessário conhecer a metabolização de álcool, maconha, cocaína e outras drogas, embora os dados existentes sobre o tema ainda sejam escassos. Alguns estudos têm demonstrado que usuários de álcool e outras drogas estão sub-representados nas amostras da maioria dos ensaios clínicos que envolvem pacientes em terapia anti-retroviral.

Além disso, é necessário atentar para os riscos do uso abusivo de drogas e para a importância de disponibilizar insumos para sexo seguro e uso menos danoso possível de drogas (como seringas e agulhas para usuários de drogas injetáveis), protegendo o paciente e seus parceiros dos riscos da transmissão e/ou de reinfecção.

Outras informações relacionadas à interação entre TARV, álcool e outras drogas podem ser obtidas na seguinte

página web: <http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7526&nbr=4452>

Álcool

Sua principal via de metabolização não está associada ao sistema Citocromo P450. Não existem evidências de que o uso concomitante de álcool reduza o efeito dos ARV. Por outro lado, os problemas do uso de álcool com TARV são relacionados à adesão ao tratamento e à hepatotoxicidade.

Os problemas mais freqüentemente relacionados à adesão ao tratamento estão associados a falhas na tomada de medicamentos ou à percepção de que os anti-retrovirais não podem ser utilizados em horários próximos da ingestão de bebidas alcoólicas. Como o uso de álcool é muito comum na população em geral, o médico deve discutir esse tema ativamente para que o paciente tenha informações corretas e confiáveis, evitando prejuízos para seu tratamento.

Na abordagem do tema, além das informações sobre o risco de má adesão, é necessário alertar o paciente para a possibilidade de resistência anti-retroviral, caso sejam freqüentes as falhas na administração das doses de ARV.

O álcool por si só ocasiona hepatotoxicidade, que pode levar à hepatopatia crônica e mesmo cirrose, particularmente em pessoas co-infectadas com hepatite C.

Em pacientes que utilizam outros medicamentos, principalmente didanosina (ddI) ou estavudina (d4T), o uso de álcool adiciona risco de pancreatite, especialmente na

presença de outras condições, como por exemplo hipertrigliceridemia. Tanto o álcool como o ddI e o d4T estão associados ao risco de neuropatia periférica.

Outro efeito que pode ser potencializado pelo uso concomitante de álcool são as manifestações neuropsiquiátricas do efavirenz, provocando uma sensação de “embriaguez”.

Em síntese, é necessário sempre abordar com o paciente os seus hábitos cotidianos, incluindo o uso de álcool. É essencial informar sobre os efeitos do álcool na adesão ao tratamento e estar alerta para a potencial hepatotoxicidade do seu uso concomitante a TARV, particularmente se o paciente for co-infectado com HCV ou HBV.

Cocaína

Não parece haver interação farmacocinética importante entre a cocaína e a TARV, já que o metabolismo da cocaína não depende da via CYP450. Todavia, há relatos de potencialização da neurotoxicidade do HIV pelo uso da cocaína. Assim como acontece com o uso de álcool, a utilização de cocaína também pode comprometer a adesão à TARV.

Embora não existam dados de efeitos tóxicos dessa interação na literatura, a utilização de inibidores da CYP3A4, como os ITRNN, pode elevar os níveis séricos de cocaína, aumentando o risco de hepatotoxicidade.

Maconha

Um estudo observacional mediu os níveis séricos de indinavir (IDV) e de nelfinavir (NFV) em 67 pacientes que fumavam maconha, identificando reduções das áreas sob as curvas (AUC) e das concentrações máximas de ambas as drogas. A queda foi de 14% no caso do IDV, tanto da AUC como da concentração máxima, e de 10% e 17%, respectivamente, para o NFV. Não foram documentadas repercussões nem na contagem de linfócitos T-CD4 nem na carga viral. Entretanto, as alterações na memória e na atenção ocasionadas pela maconha podem acarretar em prejuízos à adesão e risco potencial de falha terapêutica, devido ao possível esquecimento das doses.

MDMA (ecstasy)

A isoenzima CYP2D6 parece ser responsável pelo metabolismo do *ecstasy* (N-methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine ou MDMA). O *ecstasy* também pode ocasionar anemia hemolítica em pacientes em uso de TARV.

Foram relatados casos fatais atribuídos à inibição da metabolização do MDMA pelo ritonavir. Portanto, os pacientes devem ser alertados para os riscos do uso concomitante de *ecstasy* e TARV, principalmente se o esquema for composto por IP/r.

Anfetaminas

Assim como ocorre com o MDMA, as anfetaminas também são metabolizadas pela isoenzima CYP2D6, que é inibida pelo ritonavir. Essa inibição pode ocasionar níveis séricos elevados e potencialmente fatais de anfetamina.

Deve ser evitado o uso de anfetaminas concomitantemente à TARV, particularmente com esquemas com ritonavir como adjuvante farmacológico.

Co-morbidades e co-infecções

Como já discutido, a modificação do perfil da epidemia, devido à queda na mortalidade e morbidade relacionadas à infecção pelo HIV, vem determinando convívio por maior tempo com agravos co-existentes, como as co-infecções com hepatite B (HBV) e C (HCV), o que impede a maior redução da morbimortalidade.

Já no caso da tuberculose, esta persiste como uma importante causa de morte em países endêmicos como o Brasil, particularmente devido à maior transmissão do HIV para populações de baixa renda. A propagação da epidemia para a área rural, pequenos centros e regiões norte e nordeste, determinou sua concomitância com outras endemias, como por exemplo, leishmaniose e malária.

Por outro lado, a condição de conviver com deficiência imunológica durante um tempo maior compõe sua caracterização como doença crônico-degenerativa e permitiu a emergência (e reemergência) de agravos, como por exemplo, as neoplasias.

A investigação de co-morbidades em pacientes infectados pelo HIV impõe, em diversas situações, a realização de procedimentos invasivos. Independentemente da hipótese diagnóstica, sempre que forem feitas biópsias de tecido, devem ser realizados exame direto do fragmento, cultivo para bactérias, fungos e micobactérias, bem como exame histopatológico para estabelecer o diagnóstico etiológico e/ ou estágio da doença.

Co-infecção HIV e Hepatite B e C

O amplo emprego da terapia anti-retroviral acarretou diminuição na ocorrência de infecções oportunistas, resultando em aumento da sobrevida. Nesse contexto, as co-infecções com os vírus hepatotrópicos HCV e HBV, passaram a adquirir ainda maior impacto na sobrevida de pacientes com HIV.

Segundo uma coorte envolvendo pacientes norte-americanos infectados pelo HIV, as taxas de causas de morte relacionadas à aids nos anos de 1996 (quando da adoção da TARV altamente ativa) e 2004, tiveram uma queda de 3,7 para 0,32/100 pessoas ao ano, demonstrando um importante impacto da TARV na sobrevida. Por outro lado, verifica-se um aumento das causas de morte associadas a eventos não relacionados diretamente à aids, como, por exemplo, as causas hepáticas, incluindo a co-infecção com hepatite B e C, configurando um novo perfil da infecção pelo HIV em populações que têm acesso ao tratamento anti-retroviral.

No Brasil, o aumento da sobrevida de pessoas vivendo com HIV resulta da ampliação do acesso universal à terapia anti-retroviral (TARV), o que determinou uma queda na taxa de mortalidade por aids em 49% e uma diminuição nas admissões hospitalares em 7,5 vezes, entre os anos de 1997 a 2001, em decorrência da diminuição da ocorrência de doenças oportunistas. Há necessidade, em nosso meio, de estudos que dimensionem as doenças hepáticas, incluindo as hepatites C e B, e a sua relação com morbidade e mortalidade.

Aspectos epidemiológicos e progressão de doença na co-infecção

Co-infecção HIV/HCV

Pessoas infectadas pelo HIV apresentam maior prevalência de HCV que a população geral. No Brasil, as taxas de prevalência da co-infecção, obtidas de amostras provenientes de serviços de saúde, situam-se entre 9,2% e 54,7%, conforme distribuição geográfica.

A maior prevalência ocorreu em usuários de drogas injetáveis (UDI), observadas nos estudos que relacionaram fatores de exposição para a aquisição de HCV e HIV.

Alguns estudos demonstraram uma importante associação entre uso de drogas injetáveis e a co-infecção HIV/HCV, determinando o compartilhamento de seringas como um dos mais importantes fatores de risco para aquisição de HCV.

A proporção de casos de aids entre UDI no Brasil vem caindo progressivamente na última década: no ano de 1996, foram notificados 3.961 casos (correspondendo a 23,6% do total das notificações) no sexo masculino e 853 casos (10,6% das notificações) no sexo feminino. Já em 2006, foram notificados 1.078 casos (9,3%) no sexo masculino e 241 casos (3,5%) no sexo feminino, indicando uma tendência à queda de casos novos de aids nesta categoria de exposição. Esses dados podem ter impacto na incidência de co-infectados HIV/HCV.

A influência da infecção pelo HIV sobre a infecção pelo HCV faz com que a viremia do HCV aumente, elevando o risco de transmissão vertical e possivelmente o risco de

transmissão sexual. Além disso, há intensificação do processo necroinflamatório, com desenvolvimento de fibrose hepática e a ocorrência de cirrose em tempo inferior aos mono infectados somente pelo HCV.

A taxa de progressão para cirrose no co-infectado HIV/HCV foi três vezes maior que no mono infectado em metanálise publicada em 2001 e de seis vezes quando o desfecho era doença hepática descompensada. Adicionalmente, a infecção crônica por vírus C aumenta o risco de hepatotoxicidade dos anti-retrovirais, dificultando o manejo da infecção do HIV.

Co-infecção HIV/HBV

A prevalência dessa co-infecção no Brasil é variável conforme a região e população estudadas. As taxas de prevalência da co-infecção, obtidas de amostras proveniente de serviços de saúde, situam-se entre 5,3 a 24,3%.

No Brasil os genótipos A, D e F do HBV são os mais prevalentes tanto entre co-infectados como nos demais.

Indivíduos infectados pelo HIV, que desenvolvem hepatite aguda pelo HBV, têm risco cinco a seis vezes maior de se tornarem portadores crônicos do HBV quando comparados a pessoas soronegativas para HIV. Em pacientes co-infectados, o HIV aumenta a replicação do HBV, levando a formas mais graves de doença hepática. Uma vez portadores do HBV, tendem a evoluir com menores taxas de soroconversão espontânea do HBeAg para anti-HBe, de negativação do HBsAg e com maiores níveis de repli-

cação viral, com taxas mais elevadas de HBV DNA. Como consequência, há risco de desenvolver doença hepática mais grave. Também têm emergido como causa comum de morbimortalidade formas mais graves de doença hepática em função da síndrome de reconstituição imune após a TARV ocasionando piora nas provas de função hepática, possivelmente pelo aumento do processo inflamatório. Pacientes co-infectados HIV/HBV podem evoluir com “HBV oculto”, caracterizado por carga viral baixa de HBV DNA e HBsAg negativo.

A co-infecção HIV/HBV está associada à pior resposta do HBV ao tratamento com alfa-interferon e ao aumento de hepatotoxicidade com a TARV. Por outro lado, estudo recente demonstrou que o uso de TARV e níveis indetectáveis do HIV, estão associados à maior taxa de aparecimento de anticorpos anti-HBe e/ou anti-HBs. O real impacto da infecção crônica do HBV sobre a evolução do HIV é pouco compreendido, embora essa co-infecção esteja associada à maior mortalidade.

Princípios gerais do manejo das co-infecções

- Enfatizar orientações para prevenção da transmissão do HIV, HBV e/ou HCV. Os pacientes devem receber insumos e orientações para sexo seguro e uso seguro de drogas, quando pertinente.
- Orientar para não utilizar álcool, evitando possível dano hepático adicional.
- Recomendar vacinação contra hepatite A e/ou B para pacientes não imunes e considerar a relação custo-

benefício da realização de sorologia para HVA antes da vacinação contra hepatite A, para regiões de alta prevalência da hepatite A.

- Quando possível, o início concomitante do tratamento anti-retroviral e da hepatite C deve ser evitado, devido à toxicidade e potenciais interações farmacológicas entre anti-retrovirais, ribavirina e interferon.
- Quando houver indicação de iniciar TARV é preferível iniciá-la e postergar o tratamento da hepatite C para após a restauração imunológica.
- Em pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ > 350 cel/mm³, é preferível tratar a hepatite C antes de iniciar tratamento anti-retroviral.
- Para iniciar o tratamento da hepatite C em pacientes já em tratamento do HIV é necessário apresentar estabilidade clínica (ausência de infecção oportunista nos últimos seis meses), contagem de linfócitos T CD4+ > 200 cel/mm³ e não estar em falha terapêutica.
- Evitar o uso simultâneo de ribavirina e DDI, pelo risco de acidose láctica e pancreatite; já a nevirapina está associada à hepatite medicamentosa, particularmente em mulheres.
- Quando do uso concomitante de zidovudina e ribavirina é necessário monitorar a toxicidade hematológica, com hemograma, pelo risco acrescido de anemia e leucopenia, e considerar a substituição precoce da zidovudina.

- Na co-infecção HIV/HBV, deve-se adotar a combinação de pelo menos duas drogas ativas contra o HBV, quando do uso de inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo.

Tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HCV

Os objetivos da terapia da hepatite C são obtenção e manutenção de uma resposta virológica sustentada (RVS) do HCV (definida como RNA-HCV indetectável na 24ª semana após o término do tratamento) e supressão da carga viral do HIV.

Na co-infecção HIV/HCV, o tratamento corrente consiste na associação do Interferon alfa peguilado à ribavirina, pois ensaios clínicos comparando-o com o interferon convencional têm demonstrado a superioridade do primeiro na obtenção de melhores taxas de RVS. As melhores respostas ao tratamento foram encontradas em pacientes portadores dos genótipos 2 e 3 do HCV, variando entre 33 a 62%. Nos infectados pelo genótipo 1 essa taxa varia de 14 e 29%.

A ocorrência de efeitos adversos limita um maior impacto clínico do tratamento em alguns pacientes com doença hepática induzida pelo vírus da hepatite C.

A Portaria nº 34/SVS/MS dispõe sobre o tratamento em co-infectados HIV/HCV. São candidatos ao tratamento, além dos critérios de estabilidade clínica e imunológica já comentados, indivíduos que apresentem qualquer grau de fibrose (de F1 a F4), com contagem de plaquetas acima de

75.000/mm³ e neutrófilos acima de 1.500/mm³. Um critério de exclusão, que deve sempre ser observado, é a ocorrência de falha da terapia anti-retroviral.

Antes do início do tratamento deve ser realizado exame quantitativo de detecção de ácido ribonucléico por tecnologia biomolecular (HCV RNA) com o objetivo de monitorar a resposta terapêutica.

Esquemas de tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HCV

O tratamento deve ser realizado com peginterferon-alfa associado à ribavirina durante 48 (quarenta e oito) semanas, independentemente do genótipo, desde que

TABELA 30

Rotina ambulatorial para o acompanhamento do tratamento

Procedimento	Antes do tratamento	1º mês
Consulta clínica	X	X
Exames gerais*	X	X
Coagulograma	X	
Hemograma	X	15/15 dias
Plaquetas	X	15/15 dias
T4 livre/TSH	X	
Teste de gravidez	X	A critério clínico
ECG	X	

documentada uma resposta virológica precoce (na 12ª semana de tratamento), ou seja, negatificação ou redução de pelo menos 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação à contagem pré-tratamento. A posologia e a periodicidade estão descritas a seguir.

- Interferon alfa-2a peguilado, 180mcg, SC, 1 vez por semana;
- Interferon alfa-2b, peguilado, 1,5 mcg/kg, SC, 1 vez por semana;
- Ribavirina, 1.000mg (peso < 75 Kg) ou 1.250mg (> ou = 75 Kg), via oral, por dia. A dose de ribavirina, na medida do possível, deve ser no mínimo de 11 mg/kg de peso.

de hepatite C

2º ao 12º mês	6º mês	6º ao 12º mês	18º mês
Mensal		Mensal	
Mensal		Mensal	
		Mensal	
Mensal		Mensal	
Mensal		Mensal	
	X	Mensal	





CONTINUA

Ultra-sonografia abdome	X	
Biópsia hepática	X	
Carga viral HIV	X	A cada 3 meses
RNA-HCV Quali	X	No final do tratamento e 6 meses após o final
RNA-HCV Quanti	X	No início do tratamento e na 12ª semana
Contagem CD4	X	A cada 3- 4 meses , ou a critério clínico
Lactato e amilase	X	A critério clínico

*aminotransferases, gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações

Tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/ HBV

O desfecho esperado com o tratamento do HBV é a diminuição da progressão da fibrose, o que reduz o risco de complicações como cirrose, descompensação hepática, hepatocarcinoma e morte. Do ponto de vista laboratorial, espera-se a normalização da ALT, negatificação do HBeAg, soroconversão para o anti-HBe, negatificação da carga viral do HBV e soroconversão do HBsAg para anti-HBs. Todavia, o mais comum é atingir alguns desses desfechos, mas não todos.

Segundo o Consenso Europeu, o tratamento deve ser considerado para todo o paciente co-infectado que apresente evidência de doença hepática, com qualquer nível de elevação das aminotransferases, ou mesmo para pacientes que têm ALT normal, desde que apresentem fibrose ou atividade necro-inflamatória ≥ 2 (score Metavir).

Não é mandatória a realização de biópsia hepática, embora esta estabeleça o grau de dano hepático e o possível envolvimento de outros agravos, devendo ser considerada a) em pacientes HBeAg reagentes, com flutuações na ALT ou alterações mínimas, principalmente naqueles com mais de 40 anos, e b) em pacientes HBeAg não reagentes, com ALT normal, ou menor do que duas vezes o limite inferior, com HBV DNA $< 10^4$, independentemente da idade.

Os níveis de HBV DNA costumam ser inferiores àqueles vistos no paciente monoinfetado. No co-infetado devem ser tratados:

- Pacientes HBeAg reagentes com HBV DNA ≥ 104 cópias/ml.
- Pacientes HBeAg não reagentes com HBV DNA ≥ 103 cópias/ml.
- Pacientes que desenvolveram cirrose com HBV DNA em qualquer nível maior que 200 cópias.

Assim, o co-infetado deve ser tratado, mesmo quando apresenta menores níveis de DNA-HBV quando comparado aos monoinfetados pelo HBV.

Esquemas de tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HBV

Em pacientes monoinfetados pelo HBV, a taxa de resistência à lamivudina é de 20% após um ano de tratamento, chegando a 70% no quarto ano. Em indivíduos co-infetados com HIV esta taxa é de cerca de 20% em dois anos de tratamento, aumentando até 90% no quarto ano de uso. Portanto, a monoterapia com inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo em pacientes co-infetados com HIV deve ser evitada.

Tenofovir e lamivudina são antivirais com atividade contra o HIV e o vírus da hepatite B, diminuindo o risco de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular.

Na co-infecção HIV/HBV, quando indicada terapia anti-retroviral, esta deve incluir tenofovir (TDF) associado à lamivudina (3TC) como dupla de nucleosídeos (ITRN), estando ou não indicado tratar o HBV.

Em pacientes com indicação de tratamento apenas do HBV, recomenda-se o uso de interferon alfa 2a ou 2b nas dosagens de 5MU diários ou 10 MU em dias alternados por 16 a 24 semanas.

Para pacientes que já vêm em uso de TARV e que necessitem iniciar tratamento para o HBV, recomenda-se adequar a TARV associando o tenofovir ao 3TC. Para maiores detalhes no manejo do HBV, consultar protocolo do Programa Nacional de Hepatites Virais.

TABELA 31**Rotina ambulatorial para tratamento de hepatite B**

Procedimento	Antes do tratamento
Consulta clínica	X
Exames gerais*	X
Coagulograma	X
Hemograma	X
Plaquetas	X
T4 livre/TSH	X
Teste de gravidez	X
ECG	X
Ultra-sonografia Abdome	X
Biópsia hepática**	X
Carga viral HIV	X
DNA-VHB	X
	X
Contagem CD4	X
Lactato, amilase	X

*aminotransferases, gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações

** Responder parcial - obteve negatização do HBeAg, mas não soroconverteu para o anti-HBe.

1º mês	2º - 6º mês	6º mês
X	Mensal	
X	Mensal	
15/15 dias	Mensal	
15/15 dias	Mensal	
		X
A critério do médico assistente		
A cada três meses		
HBeAg + nos respondedores** parciais ou não respondedores*** ao 1º esquema terapêutico		
HBeAg – anterior ao 1º tratamento		
A cada 3- 4 meses, ou a critério clínico		
A critério do médico assistente		

***Não respondedor - obteve negatificação do HBeAg, mas não soroconverteu para o anti-HBe.

Co-infecção HIV/TB

Epidemiologia

A convergência das epidemias de tuberculose e HIV é um dos maiores desafios para a saúde pública no mundo. De acordo com as estimativas da OMS, o Brasil tem 110.000 casos novos a cada ano, sendo o país com o maior número de casos na América Latina. Encontra-se entre os dezesseis países no mundo com mais casos de TB. Em 2004, 91.855 casos de TB foram notificados no Brasil, com taxa de incidência de 49,4 casos/100.000 habitantes.

A principal estratégia de profilaxia realiza-se por meio da utilização de isoniazida (acompanhada de TARV quando indicado), pois diminui a ocorrência de TB e a mortalidade relacionada à infecção pelo HIV, devendo ser discutida com detalhes no capítulo seguinte.

Diagnóstico

De maneira geral, o diagnóstico de tuberculose na co-infecção é semelhante ao diagnóstico na população geral. Entretanto, sua apresentação clínica em pessoas infectadas pelo HIV se distingue devido à maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas. Portanto, a investigação adequada requer uma estrutura diagnóstica que envolve, em algumas situações, a realização de procedimentos invasivos para coleta de espécimes clínicos como líquido pleural e biópsia de pleura, líquido e biópsia de órgãos sólidos (como por exemplo de linfonodos e pleura).

O diagnóstico bacteriológico é ainda mais importante na co-infecção para confirmar a presença de TB ativa,

visando realizar o diagnóstico diferencial com outros agravos e conhecer o perfil de sensibilidade aos tuberculostáticos.

A coleta de escarro para baciloscopia, cultura, identificação da espécie e realização de Teste de Sensibilidade Antimicrobiano (TSA) deve ser insistentemente realizada como rotina de investigação de casos suspeitos de TB, utilizando, quando necessário, o escarro induzido ou broncoscopia.

As hemoculturas para micobactérias e fungos, bem como a punção aspirativa e a biópsia de medula óssea, devem ser realizadas como parte da rotina de investigação, principalmente nos casos de TB disseminada.

Independentemente da hipótese diagnóstica, sempre que for realizada biópsia de tecido devem ser feitos exame direto do fragmento e cultivo para bactérias, fungos e micobactérias, bem como estudo histopatológico para estabelecer o diagnóstico de certeza. Não é incomum a presença concomitante de outra condição definidora de aids, o que justifica a insistência para identificar o *M. tuberculosis* e excluir outros diagnósticos.

Nas formas pulmonares em pacientes com T-CD4+ > 350 células/mm³, a radiografia de tórax pode mostrar imagens sugestivas de TB, como a presença de cavitação ou derrame pleural, que pode ser mensurado pela ultrasonografia de tórax.

A apresentação pulmonar atípica é freqüente na co-infecção e é um sinal sugestivo de imunodeficiência avançada, sendo comum a presença apenas de infiltrado em segmento(s) inferior(es) e/ou linfadenomegalias no

hilo pulmonar. Nesse caso, as lesões podem ser melhor definidas pela tomografia computadorizada.

No caso das formas extrapulmonares, os exames de imagem, tais como ultra-sonografia e tomografia computadorizada, podem contribuir para a identificação de hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenomegalias abdominais, orientando a coleta de materiais e fortalecendo o diagnóstico de TB disseminada.

É sempre necessário realizar o diagnóstico diferencial com outras doenças oportunistas, tais como linfomas, micobacterioses atípicas e micoses (como histoplasmosose e criptococose).

Uso de anti-retrovirais na co-infecção HIV/TB

É freqüente a descoberta da soropositividade para HIV durante o diagnóstico de tuberculose e - na grande maioria dos casos - o tratamento anti-retroviral está indicado. A decisão terapêutica mais complexa diz respeito ao momento de iniciá-lo. Se por um lado a TARV resulta em uma redução da mortalidade, seu início muito precoce durante o tratamento da tuberculose aumenta o risco de eventos adversos (relacionados aos tuberculostáticos e aos anti-retrovirais) e de reações paradoxais.

A tuberculose, assim como outras infecções, incluindo as não-oportunistas e as imunizações, freqüentemente promove o fenômeno de transativação heteróloga do HIV, levando à elevação transitória da carga viral e diminuição da contagem de T-CD4+; a queda na contagem de T-CD4+ é descrita em pessoas não infectadas com HIV e ocorre por ação direta do *M. tuberculosis*. As alterações mencionadas

dificultam a interpretação desses parâmetros para início e/ou seleção do esquema anti-retroviral. Além disso, o tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados reduz, por si só, a carga viral plasmática, mesmo nos pacientes que não estão recebendo TARV.

De modo geral, deve-se realizar a contagem de linfócitos T-CD4+ antes do início de TARV independentemente da apresentação clínica da TB, seja para subsidiar a decisão de iniciá-la ou para monitorar as contagens T-CD4+. Nas formas extrapulmonar e pulmonar atípica é indicado o início da TARV independentemente do resultado da contagem de linfócitos T-CD4+.

Recomenda-se, na tuberculose pulmonar cavitária, a realização da contagem de linfócitos T-CD4 + após os primeiros 30 dias do início do tratamento para avaliar a indicação de TARV, seguindo os critérios de início de terapia, conforme discutido a partir da pág. 27.

Como os ARV e os tuberculostáticos são medicamentos com reconhecida toxicidade e exigências de adesão, o início concomitante dos dois esquemas aumenta o risco de intolerância medicamentosa e impõe dificuldades de identificar qual droga está associada a uma possível toxicidade.

Recomenda-se iniciar a TARV em torno de 30 dias após o início do tratamento para tuberculose, pois o início após este período está associado à maior letalidade.

O tratamento da tuberculose na co-infecção HIV/TB é o mesmo que na população geral, embora a taxa de falha terapêutica e recorrência da tuberculose seja maior em pacientes co-infectados. Com relação aos efeitos adversos, alguns estudos sugerem que a ocorrência de eventos adversos graves seja igual nos dois grupos, contudo, outros estudos encontraram diferenças significativamente mais elevadas no grupo de co-infectados.

Recomendações para o manejo da falha terapêutica, manejo da recorrência e da TB multirresistente são similares para os dois grupos.

O esquema preconizado pelo Ministério da Saúde consiste na combinação de rifampicina, isoniazida e pirazinamida por dois meses, seguidos de quatro meses de rifampicina e isoniazida (RHZ), com seis meses de tempo total de tratamento.

A rifampicina é um potente indutor do citocromo P450; por esse motivo, reduz dramaticamente as concentrações plasmáticas dos inibidores da protease (IP) e inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), uma vez que essas drogas utilizam a mesma via de metabolização.

Os inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, administrados conjuntamente

com a rifampicina, não interferem nas concentrações plasmáticas desse fármaco. Por outro lado, a rifabutina (não disponível no Brasil) pode ter oscilação em seus níveis séricos, determinados pelos IP e ITRNN, aumentando o risco de toxicidade ou subdosagem dependendo da droga anti-retroviral escolhida.

A rifampicina deve preferencialmente fazer parte do esquema de tratamento da TB, já que esquemas alternativos têm eficácia terapêutica reduzida, resultam em retardo na negatificação da baciloscopia, prolongam a duração da terapia e têm maiores taxas de falha e de letalidade, além de, em alguns casos, necessitarem de administração injetável.

A seleção de um esquema ARV potente com as drogas atualmente disponíveis implica poucas opções reais frente à oscilação dos níveis séricos de ITRNN e IP provocada pelo uso de rifampicina. Estudos farmacocinéticos e clínicos com dados de resposta virológica, imunológica e clínica, sugerem que o efavirenz pode ser usado com segurança na dosagem habitual de 600 mg.

Esquemas anti-retrovirais compostos por 2 ITRN + efavirenz, constituem a opção de primeira escolha de TARV para pacientes em uso de rifampicina.

Nas situações em que o efavirenz for contra-indicado em pacientes virgens de TARV, por exemplo, na gravidez, pode-se considerar a opção por esquemas contendo nevirapina, ou pela associação de 3 ITRN, como por exemplo a combinação zidovudina + lamivudina + tenofovir (AZT + 3TC + TDF) ou zidovudina + lamivudina + abacavir (AZT + 3TC + ABC). A combinação de 3 ITRN tem capacidade de supressão viral menos duradoura, particularmente em pacientes com carga viral elevada, devendo ser modificada, no término do tratamento da tuberculose.

Nas mulheres, especialmente naquelas com CD4 > 250 cel/mm³, pode ocorrer redução na metabolização da nevirapina, aumentando as concentrações plasmáticas da droga e o risco de hepatotoxicidade.

Manejo de pacientes experimentados em TARV

Os pacientes previamente experimentados em terapia anti-retroviral, e que apresentaram falha ou intolerância aos ITRNN, possuem poucas opções terapêuticas. Uma alternativa é o emprego de esquemas com inibidores da protease. A adição de ritonavir potencializando um outro IP é uma estratégia que vem sendo utilizada na prática clínica, uma vez que o ritonavir inibe o CYP3A4 e a glicoproteína P, o que resulta em um antagonismo parcial do efeito indutor da rifampicina.

O uso de ritonavir (RTV) com e sem saquinavir (SQV) foi explorado em alguns estudos, e os melhores resultados foram observados nas doses de 400 mg de RTV associados a 400 mg de SQV.

O esquema SQV/RTV 400/400 mg foi avaliado no Brasil e a intolerância gastrointestinal foi o maior limitante para a adesão ao tratamento, pois os eventos adversos graus 3 e 4 foram relatados por 70% dos voluntários incluídos nesse estudo. Como a população estudada era composta de pacientes virgens de tratamento anti-retroviral, os resultados apresentados mostram que a associação de dois IP não é a melhor opção para pacientes com tuberculose infectados pelo HIV virgens de TARV. Já nos pacientes previamente tratados, outro estudo brasileiro mostrou uma boa tolerância e melhores desfechos virológicos quando comparados aos pacientes que utilizaram efavirenz.

Em 2005, o laboratório Roche, produtor do SQV contra-indicou a associação de rifampicina com saquinavir/ritonavir (1000/100 mg), devido à hepatotoxicidade observada em voluntários saudáveis. Esse estudo foi realizado utilizando uma nova formulação (comprimidos de 500 mg) e não as cápsulas disponíveis no Brasil.

Outra alternativa, ainda com escassas evidências de seu real risco e benefício, é a associação lopinavir/ritonavir com dose adicional de ritonavir (300 mg a cada 12 horas), já explorada na formulação cápsulas, a qual faz parte das recomendações da OMS para países de poucos recursos. Entretanto, a dose de lopinavir/r comprimidos não foi ainda avaliada em pacientes com TB-HIV e não está definida na literatura.

A utilização de IP na população co-infectada deve ser mais amplamente investigada, para definir sua segurança e efetividade do seu uso concomitante com rifampicina.

QUADRO 8**Recomendações terapêuticas para pacientes HIV+ com tuberculose**

SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Paciente virgem de tratamento para tuberculose e para HIV, com TB cavitária	Tratar TB por seis meses com RHZ ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde. Determinar a contagem de linfócitos T-CD4+ e carga viral para avaliar necessidade de TARV ^(2, 3) . Caso indicada TARV, iniciar com um dos seguintes esquemas ^(4, 5) : <ul style="list-style-type: none"> ■ 2 ITRN + EFZ (preferencial) ■ 3 ITRN (alternativo)
Paciente virgem de tratamento para tuberculose e para HIV, com TB pulmonar não cavitária ou formas extrapulmonares	Iniciar tratamento para TB com RHZ e iniciar TARV a partir de 30 dias. Iniciar com um dos seguintes esquemas ^(4, 5) : <ul style="list-style-type: none"> ■ 2 ITRN + EFZ (preferencial) ■ 3 ITRN (alternativo)
Pacientes experimentados em terapia anti-retroviral, virgens de tratamento para tuberculose	Tratar TB por seis meses com RHZ ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde. Caso necessário, adequar TARV, individualizando a avaliação conforme histórico de uso de ARV e falhas terapêuticas anteriores, substituindo drogas incompatíveis com o uso de rifampicina, considerando um dos seguintes esquemas ^(4, 5, 6, 7) : <ul style="list-style-type: none"> ■ 2 ITRN + EFZ ■ 2 ITRN + SQV/RTV ■ 3 ITRN (8)





CONTINUA

Meningoencefalite tuberculosa	Tratar TB por nove meses com RHZ + corticoterapia recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir a TARV por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina ^(4, 5, 6) : <ul style="list-style-type: none"> ■ 2 ITRN + EFZ ■ 2 ITRN + SQV/RTV ■ 3 ITRN
Retratamento para tuberculose	Tratar TB por seis meses, com esquema I reforçado – IR (E-1R), recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral por esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ^(4, 5, 6) : <ul style="list-style-type: none"> ■ 2 ITRN + EFZ ■ 3 ITRN ■ 2 ITRN + SQV/RTV
Falha ao tratamento para tuberculose (esquema I e I-R)	Tratar TB por 12 meses, com esquema III (E-3) recomendado pelo Ministério da Saúde. Caso necessário indicar TARV considerar o potencial de toxicidade concomitante e adesão ao tratamento, além das considerações dos capítulos anteriores.
Tuberculose multidrogarresistente	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais.

¹ Dois meses iniciais com R+H+Z, seguidos de quatro meses com R+H (2RHZ/4RH). Ajustar a dose dos tuberculostáticos conforme o peso de cada paciente.

² A tuberculose freqüentemente promove elevação da carga viral e diminuição da contagem de células T-CD4+ em pacientes HIV+, portanto há recomendação de aguardar 30 dias para a avaliação imunológica e virológica.

³ Indicações de início de TARV são discutidas a partir da pág. 29.

⁴ A dupla preferencial de ITRN é o AZT associado a 3TC. As opções de 3 ITRN são AZT + 3TC + TDF ou AZT + 3TC + ABC.

⁵ Em caso de necessidade absoluta de manutenção de droga anti-retroviral incompatível com uso concomitante de rifampicina (intolerância, resistência ou outra contra-indicação), deve-se substituir a rifampicina por etambutol e estreptomicina, mantendo a isoniazida e a pirazinamida.

⁶ Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e coletar material para teste de sensibilidade aos tuberculostáticos.

⁷ A opção por esquemas com EFZ ou SQV/RTV dependerá da história de uso prévio e falha terapêutica com essas drogas.

QUADRO 10 - ESQUEMA II - 2 RHZ/7RH

Forma meningoencefálica da tuberculose

Fases do tratamento	Drogas	Doses para todas as idades mg/kg/dia
1ª fase (2 meses) RHZ	R H Z	10 10 35
2ª fase (7 meses) RH	R H	10 10

Siglas: Rifampicina = R Isoniazida = H Pirazinamida = Z

Os quadros abaixo resumem os esquemas e doses recomendadas para o tratamento da tuberculose.

QUADRO 9 - ESQUEMA I (Básico) – 2RHZ / 4RH

Indicado nos casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar

Siglas: Rifampicina = R Isoniazida = H Pirazinamida = Z

Peso do doente		
Mais de 20 kg e até 35 kg mg/kg/dia	Mais de 35 kg e até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
300	450	600
200	300	400
1.000	1.500	2.000
300	450	
200	300	600
		400

QUADRO 11 - ESQUEMA IR - 2RHZE/4RHE**Casos de recidiva após cura ou retorno após abandono do esquema 1**

Siglas: Rifampicina = R Isoniazida = H Pirazinamida = Z Etambutol = E

QUADRO 12 - ESQUEMA III - 3SZEet/9EEt**Casos de falha de tratamento do esquema I e esquema IR**

Siglas: Estreptomicina = S Pirazinamida = Z Etambutol = E
Etionamida = Et

Síndrome inflamatória da reconstituição imune (SRI) ou reação paradoxal

Embora já tenha sido descrito desde 1955 em pacientes com TB, esse fenômeno tornou-se extremamente freqüente na era da terapia anti-retroviral altamente ativa. Estima-se sua prevalência entre 29 e 36% em pacientes co-infectados que recebem TARV.

Durante o início do tratamento da tuberculose a reconstituição do sistema imune pode levar à resposta TH1 exacerbada, que estimula a formação de granulomas, resultando em agravamento de lesões pré-existentes ou aparecimento de novos sinais, sintomas ou achados radiológicos de novas lesões, tais como linfadenomegalias com sinais flogísticos que podem evoluir para fistulização e compressão de estruturas nobres ou levar à perfuração de órgãos (por exemplo, intestino). Esse fenômeno ocorre

em resposta a antígenos micobacterianos e não caracteriza falha do tratamento da TB.

A reação paradoxal é um diagnóstico que pressupõe a exclusão de resistência aos tuberculostáticos, de baixa adesão ao tratamento e de outros diagnósticos. Ainda não foram realizados estudos randomizados para definir o melhor tratamento dessa reação, incluindo tempo e dosagem das drogas. Bons resultados têm sido descritos com o uso de antiinflamatórios não-hormonais nas formas leves e moderadas e corticosteróides (prednisona) nas formas graves. A dose de prednisona mais frequentemente utilizada é de 1 mg/kg dia, por um período de pelo menos 30 dias (**Nível de Evidência 5, Grau de Recomendação D**); a retirada da prednisona deve ser lenta e após melhora significativa das lesões. Não existe indicação para interromper a TARV em função dessa síndrome.

Co-infecção HIV/HTLV (I-II)

O HTLV (*human T lymphotropic virus type I and II*) foi o primeiro retrovírus humano a ser descoberto e infecta entre 10 e 20 milhões de pessoas em todo o mundo.

O HTLV-I tem muitas similaridades com o HIV-1, diferindo no espectro de doenças causadas, principalmente em função de sua baixa taxa de replicação, sua alta fidelidade na replicação genômica e por não induzir morte celular, mas sim proliferação e transformação celular. Está associado à leucemia/linfoma de células T do adulto e à mielopatia conhecida como paraparesia espástica tropical. Indivíduos que se infectam pelo HTLV-1 antes dos 20 anos

têm risco de 4% de desenvolver leucemia/linfoma de células T do adulto e de 0,1 a 5% de desenvolver paraparesia espástica tropical.

O HTLV-II tem 60% de seu genoma em comum com o HTLV-I e parece estar, raramente, associado com doença neurológica degenerativa.

O HTLV se multiplica por expansão clonal (proliferação) de pró-vírus integrado em linfócitos infectados e produz poucas partículas virais extracelulares, restando apenas pequena proliferação dependente da transcriptase reversa. Do ponto de vista teórico, ela pode ser bloqueada pelos ITRN utilizados para o tratamento da infecção pelo HIV. Estudos *in vitro* mostram que o HTLV não é sensível aos ITRNN e aos IP.

A combinação de zidovudina com o interferon-alfa tem sido investigada em portadores da leucemia/linfoma de células T do adulto, não demonstrando benefícios significativos em longo prazo; portanto, não está recomendada até este momento. Na paraparesia espástica tropical, nenhum benefício foi observado com uso da combinação de zidovudina e lamivudina.

O manejo de pessoas assintomáticas limita-se ao diagnóstico precoce de manifestações clínicas e prevenção da transmissão do vírus (evitar amamentação, promover sexo seguro e não compartilhamento de seringas e agulhas).

Alguns estudos em pacientes co-infectados sugerem progressão mais lenta da infecção pelo HIV.

Contagens mais elevadas de linfócitos T-CD4+ e menor velocidade de queda ao longo do tempo são descritas em pessoas co-infectadas. Por outro lado, pacientes co-infec-

tados HIV/HTLV (I e II) parecem mais predispostos à plaquetopenia, infecções respiratórias e do trato urinário, além de complicações neurológicas, sugerindo comprometimento qualitativo dos linfócitos T-CD4+.

Assim, a decisão sobre o melhor momento para iniciar terapia anti-retroviral na co-infecção HIV/HTLV permanece controversa; estudos adicionais ainda são necessários para esclarecer essa dúvida.

Atualmente, a sorologia para HTLV está indicada para portadores do HIV oriundos de regiões endêmicas, usuários de drogas injetáveis (UDI) ou indivíduos com manifestações neurológicas compatíveis.

Leishmânia

Leishmaniose Visceral

No Brasil, o aumento da transmissão do HIV na população de baixa renda que habita a área rural, associada à urbanização da leishmaniose visceral (LV), tem resultado em aumento progressivo da co-infecção HIV/LV.

Em áreas endêmicas de LV, a infecção pelo HIV aumenta entre 100 e 1.000 vezes a possibilidade de desenvolvimento de leishmaniose clinicamente manifesta. A maioria dos casos ocorre em adultos, ao contrário do que se observa em indivíduos soronegativos para HIV.

A leishmaniose visceral, em indivíduos co-infectados HIV/LV, adquire características de doença oportunista, com apresentação clínica atípica, elevada taxa de letalidade, associação com contagem de linfócitos CD4, habitualmente, abaixo de 200 células/mm³ e freqüentes recaídas após

término do tratamento específico. Por outro lado, a leishmaniose pode também levar à transativação heteróloga do HIV, promovendo elevação transitória da carga viral, além de diminuição da contagem de linfócitos T-CD4+, dificultando a interpretação desses parâmetros para a decisão sobre o início do esquema anti-retroviral.

Nos indivíduos co-infectados com HIV/LV, a TARV está indicada, mas como o início do tratamento anti-retroviral não é emergência médica, este poderá ser instituído após o início do tratamento da LV, quando já houver melhora dos parâmetros clínicos (febre, esplenomegalia, por exemplo) e laboratoriais (melhora da citopenia, por exemplo). No entanto, a profilaxia primária para infecções oportunistas, especialmente para toxoplasmose e pneumocistose, deve ser imediatamente instituída.

À semelhança da tuberculose, a leishmaniose visceral pode ocorrer em indivíduos infectados pelo HIV ainda sem comprometimento imunológico significativo. Esses pacientes devem ter seus parâmetros imunológicos e virológicos reavaliados após o término do tratamento, além da resolução dos sinais e sintomas da LV, para definir a necessidade ou não de introdução da TARV.

Os esquemas recomendados para o tratamento da LV na co-infecção pelo HIV são os mesmos utilizados em pacientes mono-infectados **Quadro 13**. Recidivas da LV, após o término de um tratamento bem sucedido, são frequentes. Por essa razão, profilaxia secundária tem sido utilizada, com relativo sucesso, especialmente em indivíduos com contagem de linfócitos T-CD4 abaixo de $200/\text{mm}^3$ **Quadro 14**. Devido ao risco potencial de toxicidade e de

seleção de leishmânias resistentes, seu uso indiscriminado deve ser evitado. Alguns autores recomendam a suspensão da profilaxia secundária, quando a contagem de linfócitos T-CD4+ se mantiver estável e acima de $350/\text{mm}^3$ durante pelo menos três a seis meses. Entretanto, não existe estudo controlado que responda a essa questão.

Quanto à escolha da TARV, os seguintes cuidados devem ser observados:

- a) Evitar o uso de zidovudina em pacientes que apresentem anemia e neutropenia;
- b) O uso de tenofovir apresenta risco potencial de diminuição na excreção renal do antimoniato pentavalente (glucantime) e de aumento de nefrotoxicidade da anfotericina B, sendo recomendado, sempre que possível, evitar estas associações.

Nos casos em que a LV for diagnosticada em pacientes já em uso dessa associação e, quando a substituição dos ARV não for possível, esta deverá ser mantida com rigoroso monitoramento da função renal e/ou avaliação hematológica, conforme o caso.

QUADRO 13**Tratamento e acompanhamento da leishmaniose visceral em**

Droga	Dose	Via
Escolha		
Desoxicolato de anfotericina B	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 mg/kg/d ■ Dose máxima diária de 50 mg 	EV
Anfotericina B lipossomal	3 mg/kg/d	EV
Alternativas		
Antimoniato de N-metil glucamina	20 mg/kg/d de Sb ^v	EV ou IM
Isotionato de pentamidina	4 mg/kg/d do sal dias alternados	IM ou EV

A anfotericina B lipossomal na LV está indicada nas seguintes situações: transplante renal, insuficiência renal, refratariedade ao desoxicolato de anfotericina B, toxicidade incontrolável ao desoxicolato de anfotericina B, rim único, sepse, diabetes mellitus, uso concomitante de drogas nefrotóxicas e cardiopatias em classe funcional III ou IV.

pacientes com co-infecção Leishmânia-HIV		
Duração	Monitoramento durante o tratamento	Acompanhamento após tratamento
14 a 20 doses aplicadas em período variável dependendo da tolerância	Diário	Mensal pelo menos por 6 meses
7 a 10 dias	Diário	Mensal pelo menos por 6 meses
30 dias	Duas vezes por semana com ênfase na avaliação da toxicidade pancreática	Mensal pelo menos por 6 meses
10 a 20 aplicações	Semanal	Mensal por 6 meses

QUADRO 14**Esquemas recomendados para profilaxia secundária da leishmaniose visceral em pacientes infectados pelo HIV**

1. Antimoniato de N-metil glucamina: 810mg/Sb³⁺, uma vez por mês
2. Anfotericina B desoxicolato: 1mg/kg a cada duas semanas ou quatro semanas
3. Anfotericina B lipossomal: 3mg/kg a cada duas semanas ou quatro semanas
4. Isotonato de pentamidina: 4mg/kg do sal a cada duas ou quatro semanas

Leishmaniose Tegumentar

Na concomitância de leishmaniose tegumentar em pacientes infectados pelo HIV, a decisão de iniciar TARV seguirá os mesmos parâmetros definidos a partir da página 29.

Diante de uma possível transativação heteróloga na vigência de LT, como manifestação clínica isolada, recomenda-se primeiro tratar a leishmaniose e repetir a avaliação laboratorial (viroológica e imunológica) 30 dias após a resolução clínica para avaliação mais fidedigna da indicação de TARV.

Profilaxia de infecções oportunistas

A prevenção de infecções oportunistas em indivíduos infectados pelo HIV é uma intervenção de grande efetividade e que proporciona redução significativa da morbimortalidade.

Essa prevenção tem diversos aspectos:

- a) **Prevenção da exposição:** é uma estratégia que reduz o risco do aparecimento de infecções oportunistas, consistindo no desenvolvimento de atitudes e estilo de vida capazes de diminuir o contato com patógenos oportunistas e agentes de co-infecções **Tabela 32**.
- b) **Profilaxia primária:** visa evitar o desenvolvimento de doenças em pessoas com exposição prévia estabelecida ou provável. A síntese dos critérios de início da profilaxia primária e os esquemas estão na **Tabela 33**.
- c) **Profilaxia secundária:** tem como objetivo evitar a recidiva de uma infecção oportunista que já tenha ocorrido. As recomendações de profilaxia secundária, incluindo os critérios de interrupção, estão na **Tabela 34**.

TABELA 32**Recomendações para prevenção da exposição a patógenos oportunistas**

Agente infeccioso	Recomendação
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evitar contato direto com pessoas com pneumonia por <i>P. jirovecii</i> (evitar internação em quarto conjunto); ■ Utilização de filtro especial na nebulização profilática de pentamidina.
<i>Toxoplasma gondii</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evitar carne vermelha mal passada e contato com gatos que se alimentam na rua; ■ Evitar limpar caixas de areia de gatos; ■ Lavar as mãos após jardinagem.
<i>Cryptosporidium</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evitar ingestão de água de lagos ou rios; ■ Evitar contato domiciliar com animais domésticos com menos de 6 meses de idade, especialmente se adquiridos de criadores comerciais e que tenham sido anteriormente de rua.
<i>Criptococcus</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evitar situações de risco, tais como entrar em cavernas, limpar galinheiros; ■ Evitar exposição a fezes de pássaros.
<i>Cytomegalovirus</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evitar transfusão de sangue de doador IgG + para CMV, caso o receptor seja soronegativo.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Em áreas endêmicas, evitar situações de risco, tais como: entrar em cavernas, limpar galinheiros; ■ Evitar exposição a fezes de pássaros silvestres.
<i>HPV e Herpes</i>	Evitar sexo não protegido.

Pneumocistose

Pneumonia é a manifestação clínica mais comum da infecção pelo *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com aids.

A profilaxia primária da pneumocistose reduz o risco de sua ocorrência em aproximadamente nove vezes. A utilização de sulfametoxazol/trimetoprim na profilaxia primária da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* teve impacto na mortalidade por aids mesmo antes da utilização dos esquemas anti-retrovirais altamente ativos.

Na infecção pelo HIV, a profilaxia primária para pneumocistose é recomendada:

- Para pacientes com T-CD4 < 200 células/mm³ ou < 15% de linfócitos totais;
- Presença de candidíase oral;
- Febre indeterminada com mais de duas semanas de duração.

O regime de escolha é cotrimoxazol: sulfametoxazol 400mg + trimetoprim 80 mg (2 comprimidos em dose única diária ou três vezes por semana). Quando utilizado diariamente também é eficaz para prevenir toxoplasmose. Tem ainda atividade sobre algumas bactérias que causam mais comumente infecções respiratórias, tais como o *Pneumococcus* e o *H. Influenzae*.

Os regimes alternativos incluem a pentamidina (300mg) mensal por via inalatória ou a dapsona 100mg/dia.

Profilaxia secundária: indicada para pacientes que apresentaram história clínica de pneumocistose e tem alta eficácia para evitar recorrência da doença.

A profilaxia secundária poderá ser interrompida quando a contagem de linfócitos T-CD4+ aumentar para valores superiores a 200 células/mm³ como resultado da TARV, mantendo-se estável durante um período maior que três meses. Deve ser reintroduzida caso haja redução da contagem de linfócitos T-CD4+ para valores inferiores a 200 células/mm³.

Tuberculose

A abordagem inicial de um paciente infectado pelo HIV deve incluir a intradermoreação com tuberculina (PPD). Quando não reator, deve ser repetido anualmente. As pessoas com contagem de linfócitos T-CD4+ menor que 200 na avaliação anterior deverão repeti-lo tão logo seja evidenciada reconstituição imune.

Enduração maior ou igual a 5 mm reflete infecção latente, para a qual deve ser iniciada quimioprofilaxia com isoniazida. Entretanto, a quimioprofilaxia só deve ser iniciada após a exclusão de tuberculose ativa, utilizando avaliação clínica e radiografia de tórax.

Vários estudos demonstraram que, em pacientes infectados pelo HIV e com PPD \geq 5mm, a quimioprofilaxia com isoniazida é efetiva para prevenir a TB. A não utilização da mesma está associada a risco de sete a 80 vezes maior

de desenvolver tuberculose. A isoniazida é bem tolerada em pacientes infectados pelo HIV e não está associada a aumento significativo de efeitos adversos hepáticos.

A isoniazida deve ser utilizada para profilaxia na dose de 300 mg/dia, durante seis meses, nas seguintes situações:

- Pacientes com PPD ≥ 5 mm ou
- História de contato com paciente bacilífero ou
- Imagem radiológica com cicatriz pulmonar em pacientes sem história prévia de tratamento para TB.

Toxoplasmose

Profilaxia primária: objetiva evitar o desenvolvimento de neurotoxoplasmose. É recomendada para pacientes com IgG positiva para toxoplasma e contagem de linfócitos T-CD4+ < 200 células/mm³. O esquema de escolha na profilaxia primária é realizada com sulfametoxazol 800mg + 160mg de trimetoprim ao dia ou em dias alternados. Assim, pacientes que recebem profilaxia para pneumocistose estão também protegidos contra a toxoplasmose.

Esquema alternativo em caso de intolerância ou alergia pode ser realizado com dapsona VO 100mg/dia, combinada à pirimetamina VO 50mg/dia.

Profilaxia secundária ou terapia de manutenção: deve ser indicada após se completar em seis semanas de tratamento da toxoplasmose. A combinação de sulfadiazina + pirimetamina é mais efetiva para prevenção de recidivas do que a combinação clindamicina + pirimetamina.

Doses preconizadas: sulfadiazina 500 mg qid + pirimetamina 25mg/dia e clindamicina 1,2 g/dia + pirimetamina 25mg/dia.

A profilaxia pode ser interrompida quando ocorrer reconstituição imune sustentada por mais de seis meses, traduzida pela contagem de linfócitos T-CD4+ acima de 200 células /mm³.

Candidíase oroesofágica

Embora o fluconazol seja capaz de prevenir a candidíase oroesofágica, a profilaxia primária não é recomendada. A profilaxia secundária ou terapia de manutenção também não é indicada.

Criptococose

A doença causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans* é freqüente em pacientes com aids. A profilaxia secundária ou terapia de manutenção é essencial depois da terapia inicial, pois a recaída é inevitável caso a contagem de linfócitos T-CD4+ se mantenha baixa. Os medicamentos indicados para a profilaxia incluem o fluconazol VO 200-400mg ao dia ou a anfotericina B.

A profilaxia secundária pode ser interrompida se houver aumento sustentado da contagem de linfócitos T-CD4+ (acima de 200 células/mm³) por, pelo menos, seis meses após o início de TARV.

Não é indicado realizar profilaxia primária.

Citomegalovirose

A mais efetiva estratégia de prevenção da doença CMV é a restauração da função imunológica.

A escolha de regime profilático (ganciclovir ou foscarnet) para pacientes tratados para retinite por CMV deve ser feita em conjunto com o oftalmologista, levando em consideração a localização anatômica da lesão retiniana, a presença ou não de acometimento contralateral da visão, a recuperação imunológica e a condição virológica.

A terapia de manutenção crônica não é rotineiramente recomendada para doença gastrointestinal, mas pode ser considerada se as recidivas forem freqüentes.

A interrupção da profilaxia secundária deve ser considerada para pacientes com elevação sustentada da contagem de linfócitos T-CD4+ superior a 100-150 células/mm³ durante pelo menos seis meses de TARV.

Histoplasmose

Não é indicada profilaxia primária. Pacientes que completaram o tratamento inicial da doença deverão receber terapia supressiva com itraconazol 200mg duas vezes ao dia, por período indeterminado.

Embora a recorrência da infecção por *Histoplasma capsulatum* seja baixa após o aumento sustentado na contagem de linfócitos T- CD4+ acima de 100 células/mm³ como resposta à TARV, não há ainda estudos comprovando a possibilidade de interrupção do itraconazol.

Complexo *Mycobacterium avium*

M.avium e *M.intracellulare* são duas espécies de micobactérias não-tuberculosas do grupo de organismos agrupados como Complexo *Mycobacterium avium* (MAC). A prevalência no Brasil de doença por MAC é bem inferior à de outros países, bem como a colonização por essas micobactérias.

Há relação direta entre a contagem de linfócitos T-CD4+ e a presença de doença disseminada por MAC, sendo que a maioria desses casos ocorre quando a contagem é menor que 50 células/mm³.

A profilaxia primária tem reduzido a incidência de MAC em alguns países em indivíduos em estágio avançado da infecção pelo HIV (T-CD4 < 50 células/mm³).

TABELA 33

Indicações de profilaxia primária de infecções oportunistas

Agente infeccioso	1ª Escolha
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (CD4 < 200)	Sulfametoxazol-TMP 800/160 – um comprimido por dia
<i>Toxoplasma gondii</i> (CD4 < 100)	Sulfametoxazol-TMP 800/160 – um comprimido por dia

A azitromicina na dose semanal de 1.200mg VO pode ser utilizada e é melhor tolerada e tem menos interações medicamentosas que a claritromicina 500mg VO duas vezes ao dia (consultar o capítulo sobre interações).

Antes de instituir a profilaxia para MAC, é mandatório excluir doença por MAC para evitar a possibilidade de resistência ao antimicrobiano que estaria, nesse caso, sendo utilizado como monoterapia.

A profilaxia secundária para MAC deve ser mantida até que ocorra a reconstituição imunológica, ou seja, quando a contagem de T-CD4+ persistir acima de 100 células/mm³ por pelo menos três meses e com adequada supressão viral.

para pacientes imunossuprimidos

Alternativas

SMZ-TMP 800/160 em dias alternados ou 3 x/semana;

Dapsona 100 mg VO por dia

Pentamidina por aerossol 300mg mensalmente (Nebulizador Respigard II)

Dapsona 100 mg VO por dia + pirimetamina 50 mg + ácido fólico





CONTINUA

<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Pacientes com PPD \geq 5 mm ou história de contato com bacilífero ou Raio-x com cicatriz pulmonar)	Isoniazida (5-10 mg/kg/dia) máximo de 300 mg VO por dia + piridoxina 50 mg VO/dia, por seis meses
Complexo <i>Mycobacterium avium</i> (CD4 < 50)	Azitromicina – 1200 mg VO por semana OU Claritromicina – 500 mg duas vezes por dia
<i>Cytomegalovirus</i> (CD4 < 50)	Não é recomendado
<i>Herpes simplex</i>	Não é rotineiramente recomendada. No caso de infecção recorrente (seis ou mais por ano) pelo Herpes simplex pode ser considerada a profilaxia secundária com doses menores de aciclovir 400 duas vezes/dia, fanciclovir 250 duas vezes/dia ou valaciclovir 500 mg/dia
HPV	Não indicada
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Não indicada
<i>Criptococcus</i>	Não indicado

Evitar associação de claritromicina com efavirenz e com atazanavir

TABELA 34**Critérios para interrupção e reinício da profilaxia de infecções**

Profilaxia para:	Contagem de CD4 maior que:
Pneumocistose Primária e Secundária	200 células/mm ³ (menor que 15%)
Toxoplasmose Primária	200 células/mm ³ (menor que 15%)
Toxoplasmose Secundária	200 células/mm ³ (menor que 15%)
MAC Primária	100 células/mm ³
MAC Secundária	100 células/mm ³
Criptococose Secundária	100-250 células/mm ³
CMV Secundária	100-150 células/mm ³
Histoplasmose	Não é recomendada a interrupção

Vale lembrar que pode ocorrer queda na contagem de linfócitos T-CD4+ durante outras intercorrências infecciosas, após vacinação e pela possibilidade de variações interexame de até 25%. Nessas situações, o exame deve ser repetido 30 dias após a resolução da infecção ou do episódio vacinal antes de reintroduzir-se a profilaxia.

oportunistas

Tempo de elevação da contagem T-CD4	Critério de reinício
Três meses	CD4<200 células/mm ³
Três meses	CD4<100-200 células/mm ³
Seis meses após o fim do tratamento na ausência de sintomas	CD4<200 células/mm ³
Três meses	CD4<50-100
Seis meses (no mínimo um ano de tratamento na ausência de sintomas)	CD4<100
Seis meses após o fim do tratamento na ausência de sintomas	CD4<100-150
Seis meses na ausência de atividade. Avaliações oftalmológicas regulares	CD4<100-150

Anexos

Anexo A – Doses e administração dos anti-

INIBIDORES NUCLEÓSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA - INTR

Nome genérico	Sigla	Apresentação
ABACAVIR	ABC	Comprimido 300mg
DIDANOSINA	Ddl	Comprimidos tamponados 25 e 100mg Comprimidos revestidos para liberação entérica (EC = "enteric coated") de 250 e 400 mg
ESTAVUDINA	d4T	Cápsula 30 e 40mg
LAMIVUDINA	3TC	Comprimido 150mg Em associação: comprimido de AZT 300mg +3TC 150mg
TENOFOVIR	TDF	Comprimido 300mg
ZIDOVUDINA	AZT ou ZDV	Cápsula 100mg Em associação: comprimido de AZT 300 mg +3TC 150 mg

retrovirais

Posologia	Meia-vida plasmática	Interação com alimentos
300mg 2x/dia	1,5h	Administrar com ou sem alimentos.
≥60kg: 200mg 2x/dia ou 400mg 1x/dia	1,6h	Administrar ≥ 30 minutos antes ou ≥ 2 horas após alimentação. Deve ser dissolvido em água ou mastigado.
< 60kg: 125 mg 2x/dia ou 250-300mg 1x/dia		
≥ 60kg: 400mg 1x/dia ou	1,6h	Administrar ≥ 30 minutos antes ou ≥ 2 horas após alimentação. Não precisa ser dissolvido nem mastigado.
< 60kg: 250mg 1x/dia		
≥ 60kg: 40mg 2x/dia < 60kg: 30mg 2x/dia	1,0 h	Administrar com ou sem alimentos.
150mg 2x/dia ou 300 mg 1x/dia <50kg: 2mg/kg 2x/dia	3-6 h	Administrar com ou sem alimentos.
1 cp 2x/dia		
300mg/dia	17 h	Administrar com ou sem alimentos.
300mg 2x/dia	1,1h	Administrar com ou sem alimentos.
1 cp 2x/dia		





CONTINUA

INIBIDORES NÃO-NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA -

Nome genérico	Sigla	Apresentação
EFAVIRENZ	EFV	Cápsulas de 600mg
NEVIRAPINA	NVP	Comprimido 200mg

INIBIDORES DA PROTEASE - IP

Nome genérico	Sigla	Apresentação
AMPRENAVIR	APV	Cápsula 150 mg
ATAZANAVIR	ATV	Cápsulas de 150 e 200mg

INNTR

Posologia	Meia-vida plasmática	Interação com alimentos
600mg 1x/dia	40 – 55h	Administrar com ou sem alimentos, evitando somente refeições muito gordurosas.
200mg 2x/dia. Iniciar com 200mg/dia durante 14 dias, e, na ausência de exantema, ↑ para dose total. Se interrupção > 7 dias, reiniciar com 200mg/dia.	25 – 30h	Administrar com ou sem alimentos.

Posologia	Meia-vida plasmática	Interação com alimentos
APV 600mg 2x/dia + RTV 100mg 2x/dia	7 – 10,5h	Administrar com ou sem alimentos, evitando somente refeições muito gordurosas.
400mg 1x/dia (dose somente para virgens de terapia) ou associado ao RTV: ATZ 300mg + RTV 100mg 1x/dia	6,5 – 8,0 h	Administrar com alimentos.





CONTINUA

INDINAVIR	IDV	Cápsula 400mg
------------------	-----	---------------

LOPINAVER/r	LPV/r	Cápsula 133,3/33,3mg
--------------------	-------	----------------------

NELFINAVIR	NFV	Comprimido 250mg
-------------------	-----	------------------

*dados insuficientes para recomendar doses nessas circunstâncias.

IDV 800mg + RTV 100-200mg 2x/dia ou IDV 800mg 3x/dia	1,5 – 2h	Administrar \geq 1 hora antes ou \geq 2 horas após alimentação quando usado sem ritonavir. Associado ao RTV: administrar com ou sem alimento.
400/100mg (3 cápsulas) 2x/dia Associado com EFV ou NVP: ajustar a dose para 533/133mg (4 cápsulas) 2x/dia Associado com SQV: 400/100mg (3cápsulas) + 1.000mg SQV 2x/dia	5 – 6h	Administrar com alimentos.
1.250mg 2x/dia ou 750mg 3x/dia (dose menos indicada devido à pior adesão).	3,5 – 5h	Administrar com alimentos.

Anexo B – Custo do tratamento dos anti-**CUSTO DO TRATAMENTO DOS ANTI-RETROVIRAIS* BRASIL, 2007**

ANTI-RETROVIRAL

Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo - ITRN

ABACAVIR Comprimido 300mg

DIDANOSINA ENTÉRICA Cápsula 250mg

DIDANOSINA ENTÉRICA Cápsula 400mg

ESTAVUDINA Cápsula 30mg

ESTAVUDINA Cápsula 40mg

LAMIVUDINA Comprimido 150mg

ZIDOVUDINA Cápsula 100mg

ZIDOVUDINA + LAMIVUDINA Comprimido 300mg + 150mg

Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogo de Nucleosídeo - ITRNN

EFAVIRENZ Cápsula 200mg

EFAVIRENZ Comprimido 600mg

NEVIRAPINA Comprimido 200mg

Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeo - ITRNt

TENOFVIR Comprimido 300mg

retrovirais**(Em US\$) (USO ADULTO)**

PREÇO UNITÁRIO (US\$)	CUSTO TRATAMENTO - 2007	
	DIA	ANO
2,000	4,000	1.460,00
1,250	1,250	456,25
1,540	1,540	562,10
0,135	0,270	98,55
0,252	0,505	184,18
0,328	0,656	239,44
0,157	0,944	344,71
0,652	1,305	476,18
0,221	0,662	241,45
0,456	0,456	166,48
0,395	0,790	288,50
3,800	3,800	1.387,00





CONTINUA

Inibidores da Protease - IP

ATAZANAVIR (ATV) Cápsula 150mg

- ATV (300mg/dia) com *booster* RTV (100mg/dia)

ATAZANAVIR Cápsula 200mg

FOSAMPRENAVIR 700mg

- FPV (1.400mg/dia) com *booster* RTV (200mg/dia)

INDINAVIR (IDV) Cápsula 400mg

- IDV (1.600mg/dia) com *booster* RTV (200mg/dia)

LOPINAVIR/RITONAVIR Comprimido 200mg + 50mg

RITONAVIR (RTV) Cápsula 100mg (Vide associações)

SAQUINAVIR (SQV) Cápsula 200mg

- SQV (2.000mg/dia) com *booster* RTV (200mg/dia)

- SQV (800mg/dia) associado ao RTV (800mg/dia)

Inibidor de Fusão

ENFUVIRTIDA Pó Líófilo 90mg/ml (T-20)

Taxa de câmbio (R\$/US\$): 2,10

2,910	-	-
-	6,102	2.227,38
3,040	6,080	2.219,20
3,700	-	-
-	7,965	2.907,15
0,557	-	-
-	2,793	1.019,52
0,685	2,740	999,95
0,282	-	-
0,738	-	-
-	7,945	2.899,85
-	5,211	1.902,09
22,22	44,44	16.219,14

Equipe Técnica

Organização

Ronaldo Hallal

Unidade de Assistência e Tratamento/Programa Nacional de DST e Aids

Revisão

Márcia Rachid

Comitê Assessor em Terapia Anti-retroviral

Ronaldo Hallal

Unidade de Assistência e Tratamento do PN-DST/AIDS

Comitê Assessor em Terapia Anti-Retroviral para Adultos infectados pelo HIV

Alexandre Lemgruber

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

André Vilela Lomar

Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP

Artur Olhovetchi Kalichmann

Coordenação Estadual de DST/Aids/SP

Beatriz Grinsztejn

Hospital Evandro Chagas/RJ

Betina Durovni

Programa Municipal de DST/Aids do Rio de Janeiro/RJ

Caio Rosenthal

Hospital Emílio Ribas/SP

Celso Ferreira Ramos Filho

Universidade Federal do Rio de Janeiro/RJ

Denize Lotufo

Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids/SP

Dirceu Bartolomeu Greco

Universidade Federal de Minas Gerais

Érico Antonio de Arruda

Hospital São José/Ceará

José Luiz Andrade Neto

Universidade Federal do Paraná/PR

Márcia Cristina Rachid de Lacerda

Secretaria Estadual de Saúde/RJ

Mariângela Galvão Simão

Diretora do Programa Nacional de DST e Aids/SVS/MS

Mario Scheffer

PELA VIDD/SP

Mônica Jacques de Moraes

Hospital das Clínicas - UNICAMP/SP

Nêmora Tregnago Barcellos

Serviço de Atendimento em HIV e Aids Estadual/RS

Olavo Munhoz Leite

Universidade de São Paulo/SP

Orival Silva Silveira

Programa Nacional de DST e Aids/SVS/MS

Ricardo Kuchembecker

Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS

Ricardo Sobhie Diaz

Universidade Federal de São Paulo/SP

Ronaldo Campos Hallal

Programa Nacional de DST e Aids/SVS/MS

Rosálie Knoll

Serviço de Atendimento Especializado de Itajaí

Rosana Del Bianco

Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids - SP

Sabino Manda

Rede Nacional de Pessoas Vivendo com HIV/DF

Unai Tupinambás

Universidade Federal de Minas Gerais

Valdiléa G. Veloso dos Santos

Fundação Oswaldo Cruz/RJ

Valeria Cavalcanti Rolla

Fundação Oswaldo Cruz/RJ

Wellington Da Silva Mendes

Universidade Federal do Maranhão

Representante da Sociedade Brasileira de Infectologia

Representante do Programa de Controle da Tuberculose/SVS/MS

Representante do Programa Nacional de Hepatites Virais/SVS/MS

Colaboraram na elaboração do documento**André Malberger**

Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Augusto Penalva

Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Serviço de Neurologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Bruno Caramelli

Professor Associado do Departamento de Cardio-pneumologia da Faculdade de Medicina da USP Diretor da Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Incor

Cristine Ferreira

Unidade de Assistência e Tratamento do Programa de DST e Aids/SVS/MS

Denise Serafim

Unidade de Prevenção do Programa de DST e Aids/SVS/MS

Gerusa Figueiredo

Programa Nacional de Hepatites Virais/svs/ms

José Vidal

Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Serviço de Neurologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Katia Abreu

Unidade de Assistência e Tratamento do Programa de DST e Aids/SVS/MS

Rogério Scapini

Unidade de Assistência e Tratamento do Programa de DST e Aids/SVS/MS

Rosângela Ribeiro

Unidade de Laboratório do Programa de DST e Aids/SVS/MS

Tatianna Alencar

Unidade de Assistência e Tratamento do Programa de DST e Aids/SVS/MS

www.aids.gov.br

Disque Saúde
0800 61 1997

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



NAÇÕES UNIDAS
Escritório sobre Drogas e Crime

Secretaria de
Vigilância em Saúde

Ministério
da Saúde

