

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

***Recomendações para Terapia***  
***Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes***  
***Infectados pelo HIV***  
**2004**

**Brasília – DF**  
**2004**

# RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV – 2004

## Sumário

• Introdução	04
• Objetivos do documento de recomendações para terapia anti-retroviral e o papel do comitê assessor	04
• Recomendações terapêuticas	05
• Quando iniciar o tratamento anti-retroviral	06
• Com que esquemas deve ser iniciada a terapia?	08
• Com que drogas deve ser iniciada a terapia?	09
• Avaliação da resposta ao tratamento	11
• Caracterização da falha terapêutica	11
• Conduta nas situações de falha ou de intolerância ao tratamento	13
• Utilidade da genotipagem do HIV para a avaliação de resistência aos anti-retrovirais	15
• Considerações sobre interrupção e modificações do tratamento	16
• Recomendações terapêuticas em situações especiais	17
• Infecção Aguda	17
• Terapia Anti-retroviral e Tuberculose	17
• Interrupção da profilaxia para infecções oportunistas após reconstituição imune parcial causada pela terapia anti-retroviral potente	19
• Exposição ocupacional	20
• Estupro e outras formas de exposição sexual	20
• QUADRO I: RECOMENDAÇÕES PARA INÍCIO DE TERAPIA ANTI-RETROVIRAL	22
• QUADRO II: TERAPIA INICIAL	23
• QUADRO II a: ESQUEMAS PREFERENCIAIS	23
• QUADRO III: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE IMUNODEFICIÊNCIA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PELO HIV	24
• QUADRO IV: ASSOCIAÇÕES E ESQUEMAS DE TRATAMENTO INACEITÁVEIS	25
• QUADRO V: ESQUEMAS DE TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL PARA PACIENTES EM FALHA TERAPÊUTICA - PRIMEIRO RESGATE	26
• QUADROS VI a: ANTI-RETROVIRAIS: APRESENTAÇÃO, POSOLOGIA E INTERAÇÃO COM ALIMENTOS – INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO	28
• QUADROS VI b: ANTI-RETROVIRAIS: APRESENTAÇÃO, POSOLOGIA E INTERAÇÃO COM ALIMENTOS – INIBIDORES DA	

<b>TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO</b>	<b>30</b>
• <b>QUADROS VI c: ANTI-RETROVIRAIS: APRESENTAÇÃO, POSOLOGIA E INTERAÇÃO COM ALIMENTOS – INIBIDORES DA PROTEASE</b>	<b>31</b>
• <b>QUADRO VII a: EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO</b>	<b>35</b>
• <b>QUADRO VII b: EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO</b>	<b>38</b>
• <b>QUADRO VII c: EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA PROTEASE</b>	<b>39</b>
• <b>QUADRO VIII a: RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA PACIENTES HIV+ COM TUBERCULOSE</b>	<b>44</b>
• <b>QUADRO VIII b: DOSES DAS DROGAS ANTITUBERCULOSE UTILIZADAS NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE EM PACIENTES ADULTOS E ADOLESCENTES COM HIV/AIDS</b>	<b>45</b>
• <b>QUADRO IX: QUIMIOPROFILAXIA PARA TUBERCULOSE EM PACIENTES HIV +</b>	<b>46</b>
• <b>QUADRO X: ESTABILIDADE E CONSERVAÇÃO DE ANTI-RETROVIRAIS</b>	<b>47</b>
• <b>QUADRO XI: SUSPENSÃO DAS PROFILAXIAS DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS APÓS RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA</b>	<b>49</b>
• <b>QUADRO XII: ABORDAGEM DE EFEITOS ADVERSOS</b>	<b>50</b>
• <b>FLUXOGRAMA: PROFILAXIA ANTI-RETROVIRAL APÓS EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO HIV</b>	<b>52</b>
• <b>Bibliografia Consultada</b>	<b>53</b>
• <b>Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes - 2004</b>	<b>53</b>
• <b>Grupo de Trabalho Co-infecção HIV/Tuberculose</b>	<b>53</b>

# RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV – 2004

## Ministério da Saúde

---

### Introdução

Em outubro de 2003, o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) e Aids do Ministério da Saúde reuniu o *Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral de Adultos e Adolescentes*, com o objetivo de discutir os recentes avanços na área e assistir o Programa na revisão das estratégias para o tratamento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em adultos e adolescentes.

Os conhecimentos sobre a dinâmica viral e celular, a farmacocinética dos medicamentos anti-retrovirais, os mecanismos de resistência viral e o surgimento de novos medicamentos têm permitido substanciais avanços no controle clínico da imunodeficiência causada pelo HIV. Entretanto, a terapia anti-retroviral é um campo extremamente complexo e dinâmico e a elaboração de recomendações terapêuticas implica em constantes reavaliações de acordo com os progressos científicos e com os aspectos operacionais ligados ao uso das drogas anti-retrovirais em larga escala. O objetivo é propiciar, em termos individuais, eficácia máxima e, do ponto de vista de saúde pública, resultados condizentes com o enorme investimento humano e material envolvidos.

Nesta revisão, foram considerados todos os medicamentos anti-retrovirais registrados e disponíveis para uso clínico no País até a data da última reunião do comitê.

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

Estabelecer recomendações técnicas consensuais para utilização de medicamentos anti-retrovirais por meio de comitês assessores é uma importante estratégia da Política de Medicamentos de Aids do Ministério da Saúde, que tem garantido acesso universal e gratuito ao tratamento anti-retroviral no Sistema Único de Saúde. De acordo com a Lei n.º 9.313/96, é responsabilidade do Governo a disponibilização do tratamento mais adequado aos pacientes infectados pelo HIV, dentro de parâmetros técnicos e científicos definidos pelo Ministério da Saúde, por intermédio do Programa Nacional de DST e Aids. Dentro desta regulamentação, o Ministério da Saúde instituiu o *Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes* para tratar de forma técnica os aspectos relacionados ao tratamento dos pacientes infectados pelo HIV.

Os principais objetivos da elaboração do documento de recomendações para terapia anti-retroviral são: 1) definir condutas clínicas e terapêuticas consideradas seguras e eficazes à luz do conhecimento médico-científico atual, baseado em resultados de estudos clínicos metodologicamente válidos, publicados em revistas científicas ou apresentados em congressos; 2) definir condutas pouco avaliadas ou danosas ao paciente e que não devem ser utilizadas; 3) facilitar a logística de programação, aquisição, distribuição, dispensação e controle dos medicamentos, de forma a garantir que não haja interrupção do tratamento dos pacientes. Além disso, trata-se de um documento dinâmico que é revisado

periodicamente, conforme a ocorrência de avanços significativos no conhecimento científico sobre a doença e seu tratamento.

O processo de seleção e aquisição de medicamentos e suas indicações de uso seguem recomendações técnico-científicas baseadas em estudos reconhecidos nacional e internacionalmente, os quais são avaliados e discutidos por renomados especialistas brasileiros integrantes deste comitê. Além disso, foram convidados representantes de organizações não-governamentais para as reuniões dos comitês, de modo a garantir a participação da sociedade civil nesse processo.

### **Recomendações terapêuticas**

A abordagem clínica da infecção pelo HIV e de suas complicações é bastante complexa. Com o advento da terapia anti-retroviral potente, as manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV tornaram-se menos freqüentes e houve melhora substancial do prognóstico e da qualidade de vida dos indivíduos infectados. Todavia, a resistência viral, a toxicidade das drogas e a necessidade de alta adesão ao tratamento permanecem como importantes barreiras ao sucesso prolongado da terapia. Por conseguinte, a avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios da terapia anti-retroviral no momento de sua indicação é crucial. O aumento progressivo da complexidade da terapia anti-retroviral vem exigindo contínua atualização do médico-assistente. A assistência de excelência ao paciente com HIV/aids requer a aplicação cotidiana de princípios de cuidado primário, medicina de família e abordagem de doenças crônicas, além de conhecimento básico em múltiplas especialidades para o manejo das complicações freqüentemente associadas à infecção pelo HIV. Recomenda-se, portanto, que o tratamento seja, sempre que possível, conduzido por médico experiente no manejo de pacientes infectados pelo HIV, preferencialmente integrado em equipe multidisciplinar.

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

Em relação à versão anterior deste documento, foram mantidos os critérios para início de tratamento e as definições de esquemas preferenciais e alternativos, com sugestões de drogas de primeira e segunda linha. O potencial de adesão aos esquemas terapêuticos, a potência e a tolerância aos medicamentos foram os principais parâmetros a nortear as recomendações.

O tratamento anti-retroviral é recomendado para todos os pacientes infectados pelo HIV que sejam sintomáticos, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+, e para aqueles assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200/mm<sup>3</sup>.

Quando o paciente assintomático apresenta contagem de linfócitos T-CD4+ entre

200 e 350/mm<sup>3</sup>, o início da terapia anti-retroviral pode ser considerado de acordo com a evolução dos parâmetros imunológicos (contagem de linfócitos T-CD4+) e virológicos (carga viral) e com outras características do paciente (motivação, capacidade de adesão, co-morbidades). Dentro dessa faixa, a monitorização clínico-laboratorial e a reavaliação da necessidade do início da terapia anti-retroviral devem ser mais freqüentes, já que a queda dos linfócitos T-CD4+ para menos de 200/mm<sup>3</sup> é indesejável, por estar associada a aumento acentuado na incidência de infecções oportunistas e a resposta terapêutica menos duradoura.

### **Quando iniciar o tratamento anti-retroviral**

Definir o momento de iniciar o tratamento anti-retroviral é uma das mais importantes decisões no acompanhamento do indivíduo infectado pelo HIV. Os conhecimentos atuais sobre a imunopatogênese da infecção pelo HIV e a existência de reservatórios virais anatômicos e celulares indicam que a erradicação do HIV não pode ser obtida com os esquemas terapêuticos existentes. Apesar dos avanços terapêuticos, estima-se que 10 a 20% dos pacientes que iniciam o tratamento não conseguem suprimir a viremia de forma satisfatória após alguns meses de terapia (falha virológica primária) e cerca de 20 a 50% dos que apresentam boa resposta inicial apresentarão falha virológica após um ano de tratamento (falha virológica secundária), sendo a taxa de resposta virológica aos tratamentos subseqüentes progressivamente menor. A falha terapêutica, principalmente por resistência às drogas, é um fenômeno esperado e um número crescente de pacientes já se encontra sem opções de medicamentos anti-retrovirais. Efeitos colaterais dos anti-retrovirais, muitos dos quais desconhecidos no passado, são cada vez mais freqüentes e, em grande parte, são os principais responsáveis pela descontinuação da terapia. O desenvolvimento de neuropatia, hepatotoxicidade, pancreatite, lipodistrofia, diabetes, dislipidemia, osteoporose e acidemia láctica estão entre as complicações que podem piorar consideravelmente a qualidade de vida do indivíduo infectado pelo HIV. Cabe lembrar, ainda, que são inúmeras as interações medicamentosas, sendo algumas responsáveis pela perda da eficácia da terapia anti-retroviral.

São muitos e de diferentes ordens os fatores que podem interferir diretamente na adesão do paciente à terapia anti-retroviral. Alguns são relacionados à própria posologia, aos efeitos colaterais e às interações medicamentosas, que podem surgir logo em fase inicial. Outros aparecem à medida que aumenta o tempo de tratamento. Em todas as fases do acompanhamento, o profissional deve estar atento às possíveis variações de humor, às reações depressivas e ao medo de enfrentar o diagnóstico e de revelá-lo para a família ou para o(a) parceiro(a). O convívio diário com preconceitos ou discriminação, com efeitos adversos ou com outras situações que possam chamar atenção de pessoas da família ou do trabalho geram grande ansiedade e podem contribuir com o risco de baixa adesão. Pacientes em condições de grande exclusão social ou que fazem uso abusivo de álcool e drogas psicoativas e aqueles que não acreditam ou não compreendem os benefícios da terapia devem receber cuidados especiais. As equipes multiprofissionais e a organização dos serviços facilitam o acolhimento, a criação de vínculos e a motivação do paciente. Atividades em grupo e assistência individual que respondam às expectativas e às dúvidas decorrentes do uso contínuo da terapia são importantes para garantir a segurança do indivíduo diante de tantas barreiras. Essas parecem ser as melhores estratégias para alcançar sucesso terapêutico.

A quantificação da carga viral plasmática, a velocidade de queda da contagem de linfócitos T-CD4+ e a presença de co-morbidades são aspectos adicionais que devem ser considerados durante o período de decisão sobre o início da terapia. A carga viral plasmática não deve, em circunstância alguma, ser verificada antes de quatro semanas após a resolução de qualquer infecção intercorrente ou vacinação. Deve ser ressaltado que a contagem de linfócitos T-CD4+ é o principal marcador prognóstico e, portanto, para aqueles que não iniciarão o tratamento por apresentarem contagem de linfócitos T-CD4+ elevada, não há necessidade de sucessivas avaliações da carga viral plasmática. Esse exame deve ser reservado para o momento em que se considera o início da terapia, para que seja utilizado como auxílio na decisão e, caso a terapia seja iniciada, como parâmetro basal.

A terapia anti-retroviral em indivíduos com infecção estabelecida pelo HIV não é uma emergência e não deve ser iniciada antes que as devidas avaliações clínica e laboratorial sejam realizadas para determinar o grau de imunodeficiência já existente e o risco de progressão. O benefício da terapia anti-retroviral combinada já foi claramente demonstrado em pacientes com doença sintomática avançada e naqueles que, apesar de assintomáticos, apresentam imunodeficiência acentuada (contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de  $200/\text{mm}^3$ ). Para os pacientes assintomáticos e com contagem de linfócitos T-CD4+ acima de  $350/\text{mm}^3$ , os benefícios parecem ser insuficientes para contrabalançar os possíveis efeitos adversos e o potencial risco de falha terapêutica. Contra o início precoce da terapia, pesa, ainda, a comprovação de que é possível a reconstituição imunológica na maioria dos pacientes que iniciam o tratamento com contagem de T-CD4+ entre 200 e  $350/\text{mm}^3$ . Estudos mais recentes demonstraram que não são piores os prognósticos clínico e imunológico quando a terapia é iniciada em fases mais avançadas de imunodeficiência (contagem de linfócitos T-CD4+ próxima a  $200/\text{mm}^3$ ), comparando-se com início em fase mais precoce (contagem de linfócitos T-CD4+ próxima a  $350/\text{mm}^3$ ).

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

Para pacientes assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e  $350/\text{mm}^3$ , o tratamento pode ser considerado, embora muitos especialistas prefiram não iniciá-lo e apenas acompanhar a evolução clínica e laboratorial. Nessa situação, as avaliações devem ser realizadas em intervalos mais curtos (no mínimo três vezes ao ano) para que o tratamento seja instituído logo que ocorra piora clínica ou imunológica (queda significativa da contagem de linfócitos T-CD4+, isto é, maior que 25% em relação ao número absoluto ou 3% em relação ao percentual). Quando não é possível o acompanhamento mais freqüente da contagem de linfócitos T-CD4+, o início do tratamento é recomendado. Além disso, quanto mais próxima de 200 células/ $\text{mm}^3$  estiver a contagem de linfócitos T-CD4+, especialmente quando associada à carga viral plasmática elevada (particularmente se maior que  $100.000$  cópias/ $\text{mm}^3$ ), maior é o risco de progressão, o que sugere que a terapia anti-retroviral deve ser indicada.

Em situações excepcionais, na impossibilidade de realização do exame de contagem de linfócitos T-CD4+, a introdução de terapia anti-retroviral e de quimioprofilaxias para infecções oportunistas deve ser considerada mesmo para pacientes assintomáticos, quando o total de linfócitos estiver abaixo de  $1.000/\text{mm}^3$  no hemograma, especialmente se a dosagem de hemoglobina estiver abaixo de 13 g/dl, pela grande probabilidade de a contagem de linfócitos T-CD4+ estar abaixo de  $200\text{ células}/\text{mm}^3$ .

**A terapia não deve ser iniciada até que os objetivos e a necessidade de adesão ao tratamento sejam entendidos e aceitos pelo paciente. Entre os fatores que podem levar à baixa adesão, estão a ocorrência de efeitos colaterais, esquemas com posologias incompatíveis com as atividades diárias do paciente, número elevado de comprimidos/cápsulas, necessidade de restrição alimentar, falta de compreensão da prescrição e falta de informação sobre as conseqüências da não-adesão.**

Os Quadros I e II definem os critérios para início da terapia em pacientes infectados pelo HIV.

### **Com que esquemas deve ser iniciada a terapia?**

A terapia inicial sempre deve incluir três drogas, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN) ou a um inibidor da protease (IP), o que significa que esquemas duplos (apenas com dois ITRN) não devem mais ser utilizados. A única exceção na qual a terapia dupla pode ser utilizada é o caso de exposição ocupacional, mesmo em situações específicas (ver fluxograma anexo). O uso isolado do AZT ainda é aceitável para a quimioprofilaxia da transmissão vertical em algumas situações específicas (ver documento de “*Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-retroviral em Gestantes, 2004*”, do Ministério da Saúde).

Todos os pacientes que estejam em terapia dupla, mesmo aqueles que se encontram estáveis clínica, imunológica e virológicamente, devem ser reavaliados, considerando-se que a terapia dupla é subótima e evolui mais rapidamente para falha, o que compromete, freqüentemente, toda a classe de análogos de nucleosídeos e reduz a chance de se conseguir um esquema subsequente potente. A modificação do esquema duplo para triplo deve considerar, antes de tudo, se a carga viral está indetectável, além do potencial de adesão ao novo esquema e as recomendações atuais para início de terapia (ver adiante). No caso de carga viral detectável, a troca deve ser baseada no perfil de resistência de cada droga e de resistência cruzada entre as drogas da mesma classe. Quando possível, deve ser realizado o exame de genotipagem do HIV. A troca da terapia dupla em situação de falha terapêutica deve seguir as orientações para terapia de resgate discutidas a seguir e resumidas no quadro V. Cabe lembrar que, em alguns casos, devem ser reavaliados os parâmetros que levaram à indicação da terapia na época em que foi iniciado o esquema duplo. Se em nenhum momento a contagem de linfócitos T-CD4+ esteve abaixo de  $350/\text{mm}^3$  e se não ocorreram sintomas indicativos de imunodeficiência

durante todo o seguimento clínico, talvez possa ser avaliado se há indicação de manutenção da terapia. Entretanto, como são poucos os estudos científicos que avaliam o risco desta estratégia, esta opção deve ser criteriosamente discutida com o paciente e, uma vez estabelecida, seguida de avaliações clínicas e laboratoriais mais freqüentes. No caso de se optar por suspensão terapêutica, é essencial que o serviço garanta realização regular de contagem de linfócitos T-CD4+ e de carga viral, além de equipe suficiente para atender o paciente em situações emergenciais, como no caso de manifestações relacionadas ao rebote virológico ou infecções oportunistas.

Quanto à opção entre esquemas triplos, um ITRNN passou a ser recomendado preferencialmente como a terceira droga a ser associada a dois ITRN, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+. Embora não haja dados na literatura que permitam definir qual é a melhor estratégia em longo prazo, em vários estudos comparativos envolvendo pacientes virgens de tratamento, as taxas de sucesso virológico e imunológico nos grupos que usaram esquemas contendo ITRNN foram, no mínimo, equivalentes às obtidas nos grupos que usaram esquemas contendo IP. Por exemplo, nos estudos “Atlantic” e “Combine”, as taxas de sucesso do esquema com nevirapina foram semelhantes àquelas com indinavir e nelfinavir, respectivamente. Outros estudos indicaram superioridade de esquemas contendo efavirenz sobre esquemas com nelfinavir, saquinavir potencializado com ritonavir ou amprenavir potencializado com ritonavir. Quanto à eficácia em longo prazo, são poucos os dados comparativos existentes. Em um estudo, 78% dos pacientes em uso de esquema triplo contendo efavirenz apresentavam carga viral abaixo de 50 cópias/ml na 96.<sup>a</sup> semana; em outro estudo, 67% dos pacientes apresentavam carga viral abaixo de 400 cópias/ml após cinco anos de uso de esquema contendo lopinavir/ritonavir. Cumpre ressaltar que esquemas contendo ITRNN são, em geral, de posologia mais simples, o que, provavelmente, facilita a adesão ao tratamento. Ademais, via de regra, eventos adversos, particularmente metabólicos, como dislipidemias e resistência à insulina, parecem ser menos freqüentes com o uso de esquemas contendo ITRNN. Pelo exposto, o Comitê optou por sugerir esquema com ITRNN como primeira opção e esquemas com IP como alternativa para o início de terapia anti-retroviral em pacientes virgens de tratamento. A decisão do médico deve considerar o potencial de adesão, o número de comprimidos diários, toxicidade imediata e em longo prazo, e outros fatores, como co-morbidades e uso concomitante de outros medicamentos (ver interações medicamentosas no quadro VII). Nas recomendações atuais, foram contra-indicados esquemas com três ITRN, tanto zidovudina (AZT) como estavudina (d4T) associadas à lamivudina (3TC) e ao abacavir (ABC), assim como outras possíveis associações, como tenofovir (TDF) com 3TC e ABC em terapia inicial. Há estudos suficientes mostrando que esses esquemas estão associados a menores eficácia e durabilidade quando comparados com esquemas nos quais a terceira droga é um ITRNN ou um IP.

### **Com que drogas deve ser iniciada a terapia?**

A associação AZT/3TC foi considerada a dupla de análogos de nucleosídeos de primeira escolha para compor o esquema triplo, pelo maior potencial de adesão e pela menor toxicidade. Nos casos de intolerância ao AZT, o d4T é a segunda opção. O TDF, pelo alto custo e experiência ainda limitada, foi indicado como terceira opção, ou seja, deve ser recomendado para pacientes que, devido à intolerância, não podem fazer uso nem de AZT (especialmente devido à dosagem de hemoglobina abaixo de 8,0 g/dl) nem de

d4T (especialmente devido à neuropatia grave). Além disso, deve ser obrigatoriamente associado ao 3TC e ao efavirenz (EFV) quando usado na terapia inicial. O TDF é contra-indicado quando o *clearance* de creatinina encontra-se abaixo de 60 ml/min. A associação AZT/ddI, que implica em maior número de comprimidos, permaneceu como opção na terapia inicial somente para pacientes com intolerância ao 3TC ou que tenham feito uso prévio de 3TC para tratamento de hepatite B. As duplas ddI/3TC, menos avaliada em estudos clínicos, e ddI/d4T, com maior potencial de toxicidade, foram retiradas da terapia inicial. A zalcitabina (ddC) permanece excluída das recomendações.

Quanto aos ITRNN, exceto em gestantes, o EFV continua sendo preferencial a nevirapina (NVP) devido à elevada potência, comprovada eficácia em longo prazo e ao menor risco de efeitos adversos sérios em relação à NVP. Cabe citar que, recentemente, em um grande estudo comparativo, foram obtidas taxas de sucesso virológico e imunológicos semelhantes com os dois ITRNN. A delavirdina continua excluída das recomendações.

Dentro do grupo de IP, a associação de lopinavir/ritonavir (LPV/r) e o atazanavir (ATV) foram indicados como drogas preferenciais. O LPV/r foi incluído devido à sua alta potência e o ATV pela facilidade posológica e bom perfil de toxicidade. A opção entre essas duas drogas deve levar em conta as prioridades para o paciente em questão. Como foi demonstrada potência inferior do nelfinavir para pacientes com carga viral acima de 100.000 cópias/ml, esse anti-retroviral passou a ser considerado como droga de segunda escolha, porém foi mantido, já que pode ser utilizado sem o ritonavir (RTV) e está associado à boa tolerância e boa adesão. A associação saquinavir/ritonavir (SQV/r) também foi considerada outra opção como segunda escolha devido ao diferente perfil de toxicidade, à potência similar e à ausência de restrições relacionadas à alimentação. Entretanto, o grande número de comprimidos diários dessa associação pode resultar em baixa adesão em longo prazo. A posologia de 1g de SQV associado a 100mg de RTV duas vezes ao dia parece estar relacionada à menor frequência de efeitos adversos, provavelmente decorrente da menor dose de RTV. As doses de 400mg de SQV e de 400mg de RTV duas vezes ao dia continuam permitidas, já que alguns pacientes não toleram a apresentação de cápsulas moles de SQV na dose de 1000mg em duas tomadas.

O indinavir (IDV), com ou sem RTV como adjuvante farmacológico, pela alta toxicidade, deixou de ser recomendado, embora seja possível sua manutenção nos casos em que não haja tolerância, adesão e resposta terapêutica. O uso do IDV como único IP do esquema pode ser considerado em situações excepcionais, como quimioprofilaxia para exposição ocupacional ou sexual ao HIV e para tratamento de pacientes com insuficiência hepática, embora a tolerância seja bastante ruim na maioria dos casos.

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

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

Os Quadros II.a e II.b apresentam as combinações recomendadas para início de tratamento anti-retroviral. O quadro IV lista associações de medicamentos não-aceitáveis, visto que podem ser antagônicas, potencializar toxicidades ou gerar interações medicamentosas indesejáveis. Os Quadros VI e VII descrevem as apresentações farmacêuticas, posologias, interações e efeitos adversos dos anti-retrovirais. O Quadro X fornece informações sobre conservação e estabilidade dos medicamentos anti-retrovirais.

### **Avaliação da resposta ao tratamento**

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

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

Alguns pacientes com carga viral indetectável podem apresentar episódios ocasionais de viremia detectável transitória em baixos valores (geralmente menor que 1.000-2.000 cópias/ml) com subsequente supressão. Esta situação não caracteriza falha terapêutica, mas sugere-se que seja investigada e que eventuais problemas com a adesão à terapia sejam corrigidos.

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

### **Caracterização da falha terapêutica**

A falha de um esquema anti-retroviral é definida como a ocorrência de deterioração clínica e/ou piora dos parâmetros laboratoriais imunológico e/ou virológico. Entretanto, a própria definição desse conceito é complexa e deve ser analisada levando-se em consideração diversos fatores associados e eventuais exceções.

A ocorrência de infecção oportunista é, na maior parte das vezes, indicador de falha terapêutica. Entretanto, quando o tratamento é iniciado já na vigência de um quadro de imunodeficiência avançada, o aparecimento de infecção oportunista pode não estar

associado à falha terapêutica, mas sim à persistência da imunossupressão. Por outro lado, o início da terapia anti-retroviral potente pode propiciar reconstituição imunológica parcial em pacientes com doença avançada, com resposta inflamatória a infecções oportunistas anteriormente subclínicas, como doença localizada por *Mycobacterium avium*, herpes zoster, hepatite crônica por vírus C e citomegalovirose. É possível também que esta recuperação imunológica leve ao desenvolvimento de apresentações atípicas de algumas infecções oportunistas, tais como: uveíte por citomegalovírus, reação paradoxal na tuberculose e adenite criptocócica. Estes quadros não devem ser interpretados como falha de tratamento, principalmente se ocorrerem até três a quatro meses após o início da terapia anti-retroviral. Portanto, nestas situações, deve-se tratar a infecção da maneira habitual, sem alterar o esquema anti-retroviral.

Do ponto de vista laboratorial, os principais parâmetros que sugerem falha terapêutica são a elevação da carga viral (maior que 0,5 log ou três vezes o valor inicial) e/ou redução significativa da contagem de linfócitos T-CD4+ (maior que 25% no valor absoluto e/ou no valor percentual). Variações entre dois resultados de carga viral menores do que 0,5 log (ou do que três vezes o número de cópias/ml) não são consideradas significativas do ponto de vista clínico, uma vez que essa é a faixa de variabilidade normal intertestes. Alguns autores consideram que variações no percentual dos linfócitos T-CD4+ são parâmetros mais estáveis que variações na contagem absoluta e sugerem que a análise para tomada de conduta considere ambos. Não se deve modificar o esquema terapêutico com base em um único exame que tenha mostrado queda da contagem absoluta ou do percentual de linfócitos T-CD4+. No caso de pacientes assintomáticos em uso contínuo e adequado da terapia anti-retroviral, devem ser considerados pelo menos dois exames de contagem de linfócitos T-CD4+ e de carga viral, de forma a confirmar a tendência dos resultados obtidos e minimizar a variabilidade intertestes. Em pacientes sem nenhuma ocorrência infecciosa relevante ou história de imunização recente, a contagem de linfócitos T CD4+ pode ser confirmada após curto intervalo, conforme a situação específica.

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

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

Nos casos de pacientes com extensa experiência com drogas anti-retrovirais, nos quais a supressão completa da carga viral é difícil de ser obtida, alguns estudos mostraram que a contagem de linfócitos T-CD4+ é o melhor indicador da resposta terapêutica, devendo, preferencialmente, ser monitorada após curtos intervalos de tempo para eventual

modificação do esquema.

A falha de resposta ao esquema terapêutico pode ocorrer por diferentes motivos, incluindo doença muito avançada, presença de co-morbididades, resistência viral prévia a um ou mais agentes, absorção gastrointestinal alterada, interações medicamentosas, potência baixa do esquema anti-retroviral e não-adesão ao tratamento. Quando possível, a causa da falha deve ser identificada e corrigida. A adesão inadequada é a causa mais freqüente de falha do tratamento, pois o uso dos medicamentos em doses subótimas ou de forma irregular acelera o processo de seleção de cepas virais resistentes. Por esse motivo, antes de considerar, definitivamente, que houve falha terapêutica por resistência viral e prosseguir para a mudança do esquema terapêutico, é importante certificar-se de que o paciente está realmente fazendo uso dos medicamentos na posologia adequada. Problemas de adesão motivados por aspectos relacionados aos hábitos de vida, toxicidade e/ou interações medicamentosas podem interferir na manutenção de níveis adequados das drogas anti-retrovirais no sangue e em outros compartimentos corporais. Caso algum desses problemas seja identificado, recomenda-se sua correção e nova avaliação clínico-laboratorial após algumas semanas, antes de ser modificado o esquema terapêutico. Deve ser lembrado que as opções terapêuticas ainda são limitadas e que a decisão de modificar o esquema de tratamento invariavelmente restringirá as opções futuras. Além disso, qualquer esquema administrado a pacientes não-vingens de terapia está associado a uma menor taxa de resposta virológica que a esperada com os esquemas inaugurais.

### **Conduta nas situações de falha ou de intolerância ao tratamento**

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

No caso de intolerância ou toxicidade é apropriado substituir a droga causal (ou suspeita) por outra com potência semelhante e, se possível, da mesma classe. A mudança do medicamento, no entanto, só deve ser feita após serem esgotados todos os recursos para viabilizar sua utilização. Antes de indicar a substituição de uma ou mais drogas por intolerância, deve-se considerar que os sintomas mais freqüentes, tais como cefaléia, náusea, vômito e dor abdominal geralmente são leves, respondem ao tratamento específico e desaparecem após as primeiras semanas de terapia. Outro aspecto importante a ser considerado é o peso corporal do paciente e a presença de disfunção hepática ou renal, bem como interações medicamentosas que possam interferir com as concentrações plasmáticas dos medicamentos (quadros VI e VII). Em adolescentes nas fases iniciais da puberdade (classificação Tanner I e II), deve-se seguir as doses e outras recomendações terapêuticas estabelecidas para crianças (ver documento “*Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças, 2004*”, do Ministério da Saúde).

Nos casos em que é caracterizada a falha terapêutica, é importante distinguir entre pacientes com exposição prévia restrita a anti-retrovirais (em geral, primeira ou segunda falha) e pacientes com exposição prévia a múltiplos esquemas anti-retrovirais.

Em pacientes com uma ou duas falhas terapêuticas, o objetivo do tratamento continuará sendo a supressão máxima da viremia (carga viral indetectável). Nestes casos, uma vez estabelecido o diagnóstico de falha terapêutica, a mudança do esquema anti-retroviral deve ser feita o mais precocemente possível para que se previna a seleção adicional de mutações e, se possível, com base no teste de genotipagem.

Em pacientes com múltiplas falhas terapêuticas e/ou evidências de resistência a múltiplas drogas, a supressão viral dificilmente será alcançada com as opções terapêuticas atualmente disponíveis. Nestes casos, o objetivo deve ser prevenir ou minimizar o agravamento do dano imune e a progressão clínica da imunodeficiência. Nestes casos, antes de optar-se por mudança de esquema terapêutico, deve-se ponderar o estágio da infecção pelo HIV, as opções terapêuticas disponíveis para estabelecer um esquema de resgate, a chance de adesão a esquemas complexos e a chance do novo esquema adicionar ganho em relação às respostas virológica e/ou imunológica.

Para todos os pacientes, a escolha do esquema de resgate deve considerar os medicamentos já utilizados, a possível resistência cruzada entre os anti-retrovirais e a chance do paciente aderir ao novo esquema. É importante que o paciente seja adequadamente orientado sobre as implicações das modificações no tratamento, como efeitos colaterais, interações medicamentosas, restrições alimentares, entre outras.

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

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

Em relação aos IP, evidências clínicas e laboratoriais sugerem que as cepas virais que se tornam resistentes a um deles terão redução de susceptibilidade, em grau variável, à maior parte dos outros IP. Desta forma, no caso de se optar por manter um IP no esquema de resgate, recomenda-se que este seja sempre potencializado pelo RTV. O nelfinavir, devido à potência inferior, não deve ser usado para resgate terapêutico. A associação de LPV/r e SQV como parte do esquema de resgate foi incluída nas recomendações atuais com base em alguns estudos que mostraram eficácia desta combinação em pacientes com resistência a múltiplas drogas. Estes estudos são, todavia, pequenos e não controlados e tal estratégia deve ser utilizada criteriosamente, apenas para pacientes com resistência a múltiplas drogas.

A resistência a qualquer um dos ITRNN, que apresentam barreira genética pequena, provoca elevado grau de resistência cruzada às demais drogas desta classe. Desta forma, a possibilidade de sucesso com um segundo esquema terapêutico contendo outro ITRNN, mesmo trocando-se todas as outras drogas, é limitada. Por outro lado, diversos estudos demonstraram que os ITRNN, quando não usados previamente, são importantes componentes para aumentar a eficácia dos esquemas de resgate de pacientes com experiência prévia a IP.

Em relação aos ITRN, sabe-se que a resistência cruzada no grupo é maior do que antes suposta, particularmente entre o AZT e o d4T, o que dificulta muito a escolha de dois ITRN ativos para um esquema de resgate. A genotipagem do HIV pode ser útil para esta decisão. O 3TC é o ITRN para o qual mais rapidamente o vírus desenvolve resistência completa, pois esta, em grande parte, depende do surgimento de apenas uma mutação, a M184V. É importante notar que a não-detecção desta mutação em teste de genotipagem de vírus de paciente que já apresentou falha com o 3TC não significa que esta droga seja ativa. Sabe-se que após um breve tempo (poucas semanas) após a suspensão do 3TC, ocorre o fenômeno de “pseudo-reversão”, isto é, a mutação M184V não é mais identificada no teste de genotipagem devido ao predomínio das cepas sensíveis ao 3TC. Entretanto, caso a droga seja reintroduzida, ocorre rapidamente o ressurgimento das cepas resistentes. Sendo assim,

o 3TC não deve ser utilizado pela sua atividade anti-retroviral em pacientes que já falharam com esta droga. Por outro lado, a presença da mutação M184V pode levar, em alguns casos, à reversão da resistência ao AZT e ao TDF. Nestas situações específicas, apenas demonstráveis pelo teste de genotipagem, em que a sensibilidade ao AZT ou ao TDF é preservada às custas da presença da mutação M184V, caso se opte pela utilização do AZT ou do TDF, é essencial a manutenção do 3TC no esquema, com o objetivo de manter a pressão seletiva e, conseqüentemente, a presença desta mutação.

A substituição precoce do esquema em casos comprovados de falha virológica para reduzir a chance de acúmulo progressivo de mutações e o uso de testes de resistência para melhor guiar as modificações terapêuticas são as melhores estratégias para minimizar a ocorrência de resistência cruzada e otimizar a terapia de resgate.

O Quadro V apresenta os possíveis esquemas de resgate recomendados para situações de falha terapêutica. Como a realização do teste de genotipagem permite maior segurança ao se delinear o esquema de resgate, as opções de combinações diferem entre si, na dependência deste teste estar disponível ou não. É importante que se observe que o quadro V deve servir como orientação geral, entretanto, nos casos em que o teste de genotipagem tenha sido realizado, a recomendação oferecida pelo médico de referência em genotipagem (MRG) deve prevalecer.

No Quadro VII, estão listadas as principais interações medicamentosas, envolvendo as drogas anti-retrovirais disponíveis. O quadro XII discute o manejo dos principais efeitos adversos associados aos anti-retrovirais.

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

Testes laboratoriais para a identificação genotípica da resistência do HIV aos anti-retrovirais têm sido avaliados em diversos estudos clínicos prospectivos. Em conjunto, os dados têm apontado para benefícios virológicos (maior redução da carga viral), pelo menos em curto prazo, quando as drogas são selecionadas com base no teste de genotipagem, particularmente se este é associado a avaliações da história clínica e da terapia anti-retroviral realizadas por um especialista. Apesar dos resultados positivos, o real papel do teste de genotipagem na rotina do atendimento a paciente infectado pelo HIV ainda não está totalmente definido, pois o benefício em longo prazo, o uso do teste para vírus do subtipo não-B, a indicação para diferentes grupos de pacientes e o aperfeiçoamento de métodos de interpretação ainda não foram bem determinados.

O Programa Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde implantou uma Rede Nacional para executar e interpretar testes de genotipagem, conhecida como Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO), com o objetivo de detectar a ocorrência de resistência genotípica do HIV-1 aos anti-retrovirais e selecionar a terapia de resgate mais adequada aos pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde. Esta rede foi implantada como uma “pesquisa operacional”, cujos critérios de inclusão, avaliação e acompanhamento foram estabelecidos por comitê técnico, e conta com laboratórios capacitados e médicos treinados para orientar na interpretação do teste de genotipagem (médicos de referência em genotipagem). Para realização da genotipagem pela RENAGENO, os pacientes deverão apresentar evidências de falha terapêutica por critérios virológicos definidos (ver “Caracterização da Falha Terapêutica”), com as seguintes características:

- 1- primeira falha com terapia dupla ou
- 2- primeira falha com terapia tripla contendo ITRNN ou
- 3- primeira ou segunda falha com IP.

Além dos critérios acima mencionados, a RENAGENO, por questões técnicas, exige carga viral acima de 5.000 cópias/ml para realizar o teste. Também é essencial que a coleta de sangue para teste de genotipagem seja realizada na vigência de terapia, isto é, o esquema anti-retroviral em uso não deve ser interrompido e a necessidade de adesão nas semanas que antecedem a coleta deve ser enfatizada. Muitos casos de não-detecção de mutações de resistência se devem à volta do predomínio de vírus selvagem que ocorre após um período de interrupção de uso da(s) droga(s). Este fenômeno, particularmente evidente com a mutação M184V que confere resistência ao 3TC, gera um resultado “falso-negativo”, pois assim que o paciente retoma o uso da droga em questão, a população de vírus resistente volta a predominar e não há, portanto, resposta terapêutica.

### **Considerações sobre interrupção e modificações do tratamento**

Em pacientes com falha virológica e sem opções quanto à terapia anti-retroviral para resgate, recomenda-se manter o esquema terapêutico na expectativa da disponibilidade de novos medicamentos e pelo fato de existirem comprovações de que, nesses casos, os pacientes continuam sendo beneficiados pela manutenção dos esquemas anti-retrovirais. A interrupção periódica do tratamento para estes pacientes, com a expectativa de “reverter” o perfil de resistência da cepa predominante (“*drug holidays*”) não é recomendada. Nestes pacientes, que freqüentemente apresentam contagens baixas de linfócitos T-CD4+, a interrupção do tratamento pode levar à queda expressiva do número de linfócitos-T CD4+, que representa elevado risco de infecções oportunistas e de óbito.

A interrupção programada e periódica (“estruturada”) do tratamento em pacientes com bom controle clínico-laboratorial como estratégia terapêutica ainda se encontra em investigação clínica, com resultados conflitantes e não há, portanto, base científica para apoiar tal conduta fora de ensaios clínicos.

Diante da necessidade de interromper temporariamente o uso de um ou mais medicamentos integrantes do esquema terapêutico, deve-se sempre suspender todos os medicamentos ao mesmo tempo e reiniciá-los em conjunto para evitar o desenvolvimento de resistência. Pacientes com doença sintomática avançada, se possível, devem manter a terapia anti-retroviral durante o tratamento das doenças oportunistas. Em casos graves (ex.: pacientes em unidades de terapia intensiva), é importante avaliar riscos de reações paradoxais, toxicidade e interações farmacológicas na prescrição das drogas anti-retrovirais. No caso de desenvolvimento de toxicidade ou de introdução de drogas com interações medicamentosas (ex.: rifampicina para paciente em uso de indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir ou atazanavir), o esquema anti-retroviral deve ser modificado e não interrompido. Orientações para substituição de drogas causadoras de efeitos adversos encontram-se no quadro XII.

Pacientes que atingiram estabilidade clínica e alcançaram níveis de carga viral indetectável após início do tratamento, particularmente aqueles cujo esquema inaugural envolveu inibidores da protease e/ou um grande número de comprimidos/cápsulas ao dia, podem ter seu esquema anti-retroviral modificado para associações menos complexas e/ou

com perfil de toxicidade de longo prazo mais favorável, sem perda da efetividade virológica ou imunológica, para favorecer melhor adesão terapêutica.

## **Recomendações terapêuticas em situações especiais**

### ***Infecção Aguda***

A infecção aguda pelo HIV geralmente manifesta-se algumas semanas após o contato infeccioso, na forma de quadro inespecífico, autolimitado e muitas vezes oligossintomático. Entretanto, uma síndrome clínica mais exuberante pode se manifestar, caracterizada por febre, astenia, exantema máculo-papular, linfadenopatia, fotofobia e odinofagia. Embora em muitas ocasiões o paciente procure assistência médica durante o quadro agudo, o diagnóstico raramente é feito, pois o quadro é freqüentemente confundido com mononucleose ou outras doenças virais.

Do ponto de vista imunopatogênico, esta fase da infecção pelo HIV caracteriza-se pela taxa de replicação viral elevada e população viral relativamente homogênea do ponto de vista genotípico. Com o desenvolvimento da resposta imunológica, após algumas semanas de infecção, a quantidade de partículas virais circulantes diminui de forma expressiva, atingindo patamar bastante variável de paciente para paciente. Este patamar de carga viral atingido após o período de infecção aguda parece ter grande valor prognóstico quanto à evolução para doença sintomática, o que tem motivado alguns pesquisadores a preconizarem o tratamento anti-retroviral já na infecção aguda, com o objetivo de diminuir o risco de adoecimento no futuro.

Outra justificativa para o tratamento precoce seria a preservação da resposta imune específica contra o HIV, que é perdida muito rapidamente após a infecção aguda, mas parece ser mais preservada nos indivíduos tratados precocemente, particularmente naqueles que recebem anti-retrovirais antes da soroconversão completa. Todavia, os estudos atualmente disponíveis não permitem concluir se os benefícios em longo prazo justificariam o tratamento nesta fase da infecção pelo HIV. Portanto, a recomendação do Ministério da Saúde, até o presente momento, é não indicar a terapia anti-retroviral nesta fase da infecção.

### ***Terapia Anti-retroviral e Tuberculose***

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

A rifampicina é componente fundamental para o tratamento da tuberculose. Esquemas que incluem esta droga apresentam taxa de sucesso terapêutico de 90% a 95% quando adequadamente utilizados. Entretanto, a associação de rifampicina com certos ITRNN e/ou IP provoca interação farmacológica no sistema microsomal hepático, que pode reduzir significativamente os níveis séricos dos anti-retrovirais e, conseqüentemente, aumentar o risco de falha terapêutica e desenvolvimento de resistência do HIV. Esquemas alternativos para tratamento de tuberculose sem rifampicina têm eficácia terapêutica reduzida, implicam no uso de drogas menos ativas, freqüentemente são mais complexos, demandam

administração injetável e duração mais prolongada de tratamento. Para que não haja prejuízo no tratamento da tuberculose, nem da infecção pelo HIV, recomenda-se o uso de esquemas antituberculose que incluam rifampicina (os mesmos recomendados para pacientes não-infectados pelo HIV) e de esquemas anti-retrovirais que incluam drogas potentes, cujo uso concomitante com rifampicina, não tenham seus níveis séricos reduzidos significativamente. Dados farmacocinéticos recentes indicam que o efavirenz e o saquinavir associado ao ritonavir podem ser usados sem ajuste de doses. O uso de nevirapina, mesmo apresentando maior risco de hepatotoxicidade quando em uso concomitante com drogas antituberculose, pode ser considerado em gestantes co-infectadas e nos demais pacientes co-infectados sem outra opção terapêutica. O ritonavir como único IP do esquema e na dose convencional (1.200 mg/dia) pode ser uma opção, mas está associado a maior risco de hepatotoxicidade e intolerância.

A rifampicina pode ser utilizada com qualquer ITRN, pois não existem interações significativas com essas drogas. Entretanto, os esquemas com 3 ITRN (abacavir, lamivudina e zidovudina), previamente recomendados para pacientes co-infectados com carga viral do HIV abaixo de 100.000 cópias/ml e contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e 350 células/ml, devido a sua menor potência, passam a ser permitidos somente em situações excepcionais, nas quais esquemas mais potentes incluindo IP ou ITRNN, por toxicidade ou outros motivos, não possam ser utilizados.

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

O adocimento por tuberculose freqüentemente promove o fenômeno de *transativação heteróloga* do HIV. Isto provoca elevação da carga viral e diminuição da contagem de linfócitos T-CD4+, dificultando a interpretação destes parâmetros para início e/ou seleção do esquema anti-retroviral. Estudos recentes sugerem ainda que o tratamento isolado da tuberculose em pacientes co-infectados com o HIV, sem a utilização de anti-retrovirais, reduz, por si só, a carga viral plasmática do HIV. Assim, considerando-se que a terapia anti-retroviral não é uma emergência médica, sugere-se aguardar a estabilização do quadro clínico após o início do tratamento antituberculose (cerca de 30 a 60 dias), para, então, realizar a avaliação da contagem de linfócitos T-CD4+ e da quantificação de carga viral e, eventualmente, a indicação da terapia anti-retroviral. Para a escolha do esquema anti-retroviral, deve-se também avaliar o risco de intolerância e toxicidade, e capacidade de adesão do paciente ao tratamento, considerando a possibilidade de utilizar esquemas menos complexos ou mesmo adiar o início da terapia anti-retroviral naqueles com quadro de imunodeficiência menos grave.

Pacientes que não possam utilizar um dos esquemas anti-retrovirais compatíveis com rifampicina deverão ser tratados com o esquema alternativo para pacientes intolerantes à rifampicina recomendado pela Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária/Ministério da Saúde.

É importante considerar que a adesão adequada aos esquemas antituberculose e anti-retrovirais concomitantes é um grande desafio para o paciente devido à elevada quantidade de comprimidos e à ocorrência de efeitos colaterais, particularmente nas primeiras semanas de tratamento. Portanto, vale ressaltar mais uma vez que se deve considerar a possibilidade de ser adiado o início de tratamento anti-retroviral em pacientes com co-infecção HIV-

tuberculose que apresentam quadros de imunodeficiência menos avançados. O Quadro VIII apresenta as recomendações terapêuticas para ambas infecções conforme a situação clínico-laboratorial do paciente.

Destacamos a importância da quimioprofilaxia da tuberculose em pacientes infectados pelo HIV, devido ao risco aumentado de adoecimento por tuberculose. O paciente deve ser submetido ao teste tuberculínico logo após o diagnóstico da infecção pelo vírus, independentemente da contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral. O exame deve ser repetido anualmente nos indivíduos não reatores e seis meses após o início da terapia anti-retroviral, devido a possibilidade de reconstituição imunológica e restauração da resposta tuberculínica. As indicações do uso da profilaxia encontram-se no Quadro IX.

O uso da profilaxia não está contra-indicada durante a gestação. Portanto, as gestantes infectadas pelo HIV devem fazer uso da mesma sempre que indicada.

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

O uso da terapia anti-retroviral potente reduziu drasticamente a ocorrência de processos oportunistas, devido à recuperação parcial da função imunológica após supressão da viremia, redução da destruição celular causada pelo HIV e possivelmente ao efeito antiapoptose de algumas drogas, particularmente dos IP. Assim, após alguns meses de terapia efetiva, observa-se elevação progressiva da contagem de linfócitos T-CD4+ e melhoria de diversos parâmetros imunológicos qualitativos. Ocorrendo a reconstrução imunológica, é possível a suspensão das profilaxias primárias e secundárias das infecções oportunistas, quando a contagem de linfócitos T-CD4+ permanece acima de  $200/\text{mm}^3$  por um período de cerca de seis meses para a maioria das infecções.

Diversos estudos controlados demonstraram que as profilaxias primária e secundária para pneumocistose podem ser interrompidas em indivíduos infectados pelo HIV em terapia anti-retroviral potente quando a contagem de linfócitos de T-CD4+ se mantém de forma sustentada acima de  $200/\text{mm}^3$  (e acima de 15% em valores percentuais) por um período de três meses. Em relação à toxoplasmose, a profilaxia primária pode ser suspensa quando a contagem de linfócitos de T-CD4+ estiver acima de  $200/\text{mm}^3$  durante pelo menos três meses, enquanto para suspensão da profilaxia secundária o período mínimo de contagem de linfócitos de T-CD4+ acima de  $200/\text{mm}^3$  deve ser de seis meses. No caso de micobacteriose do complexo *Avium-intracellulare*, as profilaxias primária e secundária podem ser suspensas quando a contagem de linfócitos de T-CD4+ estiver acima de  $100/\text{mm}^3$ , sendo o período mínimo de três meses para a suspensão da profilaxia primária e de seis meses para a secundária. Em relação à citomegalovirose, a suspensão da profilaxia secundária pode ser indicada após pelo menos seis meses de contagem de linfócitos de T-CD4+ acima de  $100-150/\text{mm}^3$ . A suspensão da profilaxia secundária de criptococose pode ser indicada quando contagem de linfócitos de T-CD4+ estiver acima de  $100-200/\text{mm}^3$  durante pelo menos seis meses. Quanto à histoplasmose, não há dados até o presente que permitam a recomendação de suspensão da profilaxia secundária. Vale lembrar que em qualquer situação em que o paciente volte a apresentar redução dos valores de linfócitos de T-CD4+, deve-se reiniciar a profilaxia e mantê-la até nova recuperação (ver critério de reinício no Quadro XI).

## *Exposição ocupacional*

Ainda não existe qualquer tipo de quimioprofilaxia absolutamente segura em caso de exposição ao HIV, o que reforça a necessidade do rigoroso estabelecimento de normas universais de biossegurança para diminuir o risco desta exposição. A exposição ocupacional ao HIV deve ser tratada como emergência médica, uma vez que a quimioprofilaxia deve ser iniciada o mais rapidamente possível, idealmente até duas horas após o acidente e no máximo até 72 horas. A indicação da quimioprofilaxia para a exposição ocupacional deve ser avaliada com cuidado, considerando-se o risco do paciente-fonte estar ou não infectado pelo HIV, a gravidade da exposição e o potencial benefício da medicação anti-retroviral. O teste rápido anti-HIV do paciente-fonte deve ser realizado sempre que possível, a fim de facilitar a decisão de indicar ou não a quimioprofilaxia.

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

Recomenda-se em situações de menor risco de transmissão o uso de duas drogas anti-retrovirais ITRN, preferencialmente a associação de zidovudina com lamivudina, se possível combinadas na mesma formulação. Em situações de maior risco, recomenda-se o uso de esquemas potentes, com a adição de um IP (nelfinavir ou indinavir associado ao ritonavir como adjuvante farmacológico). O uso de ITRNN, particularmente da nevirapina, não é recomendado em esquemas de profilaxia pós-exposição ocupacional, devido aos relatos de reações adversas graves com o medicamento nesta situação. Em caso de exposição com risco elevado de resistência a uma ou mais drogas anti-retrovirais normalmente indicadas para quimioprofilaxia, deve-se considerar a possibilidade de utilizar esquemas alternativos. Tendo em vista a alta taxa de abandono observada em alguns estudos, é fundamental o monitoramento da toxicidade e da adesão à terapia, independentemente do esquema escolhido. Em acidentes envolvendo fonte desconhecida ou paciente com sorologia ignorada, geralmente não se recomenda quimioprofilaxia, exceto em situações epidemiológicas de maior risco.

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

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

## *Estupro e outras formas de exposição sexual*

O uso de profilaxia anti-retroviral em situações de exposição sexual tem sido investigado em diversos estudos, mas devido à carência de dados, mesmo que indiretos, sobre sua eficácia, não há consenso sobre sua utilização. Entretanto, em situações de exposição sexual que envolvam violência, como estupro e outras formas de agressão

sexual, ou aquelas em que acidentalmente um indivíduo sabidamente infectado pelo HIV potencialmente expõe o(a) parceiro(a) não-infectado, a quimioprofilaxia com anti-retrovirais deve ser indicada.

Para essas situações, o Ministério da Saúde vem constituindo uma Rede de Serviços qualificados e credenciados. A dispensação de anti-retrovirais para esta finalidade será realizada exclusivamente nestes serviços. Para mais detalhes, consultar o documento “*Norma Técnica de Prevenção e Tratamento dos Agravos Decorrentes de Violência Sexual contra Mulheres e Adolescentes*”, do Ministério da Saúde.

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

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

Embora não exista nenhum esquema anti-retroviral devidamente avaliado nestas situações, recomenda-se que seja potente do ponto de vista virológico, com baixo potencial de toxicidade e com boa capacidade de adesão. São recomendados esquemas com três drogas, preferivelmente zidovudina, lamivudina e nelfinavir ou zidovudina, lamivudina e indinavir (associado ou não ao ritonavir como adjuvante farmacológico) nas posologias convencionais. Todas as possíveis interações medicamentosas devem ser previamente avaliadas, tanto em relação a medicamentos de uso regular pelo exposto como em relação às outras profilaxias (contracepção de emergência e profilaxia de doenças sexualmente transmissíveis não-virais e hepatite B).

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

**O uso de anti-retrovirais para a quimioprofilaxia da infecção pelo HIV é apenas uma entre as diversas ações a serem consideradas no atendimento às vítimas de violência sexual. Assim, para a sua adequada abordagem é fundamental que as pessoas expostas sejam encaminhadas para serviços de referência. A disponibilização de anti-retrovirais para este fim, bem como a indicação de quimioprofilaxias para outras DST não-virais, hepatite B, contracepção hormonal de emergência e a abordagem clínica e psicossocial devem ser feitas exclusivamente por profissionais qualificados, conforme protocolo operacional para atendimento às vítimas de violência sexual estabelecido em serviços de referência credenciados pelo Ministério da Saúde.**

**RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV – 2004**  
**QUADROS**

<b>Quadro I: Recomendações para início de terapia anti-retroviral</b>	
<b>Assintomáticos sem contagem de linfócitos T-CD4+ disponível</b>	<b>Não tratar <sup>(1)</sup></b>
<b>Assintomáticos com CD4 &gt; 350 células/mm<sup>3</sup></b>	<b>Não tratar</b>
<b>Assintomáticos com CD4 entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup></b>	<b>Considerar tratamento <sup>(2,3)</sup></b>
<b>Assintomáticos com CD4 &lt;200 células/mm<sup>3</sup></b>	<b>Tratar + quimioprofilaxia para IO <sup>(4)</sup></b>
<b>Sintomáticos <sup>(5)</sup></b>	<b>Tratar + quimioprofilaxia para IO <sup>(4)</sup></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 1.000 linfócitos totais/mm<sup>3</sup>, especialmente se hemoglobina < 13g/dl, pela grande probabilidade da contagem de linfócitos T-CD4+ ser < 200/ mm<sup>3</sup>.
2. Tendo em vista que o risco de desenvolvimento de infecções oportunistas em curto prazo é baixo, muitos especialistas preferem não iniciar o tratamento e monitorar o paciente com contagens de linfócitos T-CD4+ e quantificação da carga viral plasmática. Na impossibilidade da realização freqüente (no mínimo três vezes ao ano) de contagens de linfócitos T-CD4+, o tratamento deverá ser iniciado. No caso de se optar pelo início do tratamento, é de grande importância considerar a motivação do paciente e a probabilidade de adesão antes de iniciar o tratamento.
3. Quanto mais próxima de 200 células/mm<sup>3</sup> for a contagem de linfócitos T-CD4+ e/ou maior a carga viral (particularmente > 100.000 cópias/ml), mais forte será a indicação para início da terapia anti-retroviral.
4. IO = infecções oportunistas; neste caso, pneumonia por *P. carinii* e toxoplasmose.
5. Ver definição no Quadro III

## Quadro II - TERAPIA INICIAL

### Quadro IIa. Esquemas preferenciais

Assintomáticos com CD4 > 350/mm <sup>3</sup>	não tratar
Assintomáticos com CD4 < 350/mm <sup>3</sup> ou sintomáticos	<b>Preferencial: 2 ITRN + ITRNN</b>  <b>Alternativo: 2 ITRN + IP</b>

### Quadro IIb. Drogas e combinações preferenciais

Grupo farmacológico	1. <sup>a</sup> escolha	2. <sup>a</sup> escolha
<b>2 ITRN</b>	<b>AZT+3TC<sup>1</sup></b>	<b>d4T+3TC<sup>2</sup></b>
<b>ITRNN</b>	<b>EFV<sup>3</sup></b>	<b>NVP</b>
<b>IP</b>	<b>LPV/r ou ATV</b>	<b>NFV<sup>4</sup> ou SQV/r<sup>5</sup></b>
Abreviaturas		
ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo		
AZT = zidovudina; ddI = didanosina; d4T = estavudina; 3TC = lamivudina		
ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo		
EFV = efavirenz; NVP = nevirapina		
IP = inibidor da protease; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; IDV = indinavir;		
NFV = nelfinavir; SQV = saquinavir; LPV = lopinavir; ATV = atazanavir		

- (1) O esquema AZT+ddI é uma opção para pacientes com intolerância ao 3TC ou que tenham feito uso prévio de 3TC para tratamento de hepatite B.
- (2) Considerando o custo elevado e a experiência ainda limitada, o tenofovir só poderá ser indicado na terapia inicial em situações de contra-indicações ao AZT e também ao d4T (ver texto), além de ser obrigatoriamente associado ao 3TC e ao efavirenz. O tenofovir é contra-indicado quando o *clearance* de creatinina encontra-se abaixo de 60.
- (3) O EFV deve ser prescrito preferencialmente à NVP, exceto em gestantes.
- (4) O NFV não deve ser indicado em caso de carga viral > 100.000 cópias/ml. O NFV é o IP preferencial para gestantes (ver documento de “Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-retroviral em Gestantes, 2004”, do Ministério da Saúde).
- (5) SQV/r é a única opção de IP para pacientes em uso de rifampicina. Nos casos de pacientes em uso de rifampicina, que não toleram EFV nem SQV/r, ou em caso de hepatopatia grave, é possível o uso de AZT (ou d4T) associado ao 3TC e ao abacavir, porém há risco de menor eficácia, baixa durabilidade e resistência em curto prazo a todos os análogos de nucleosídeos.

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

**Evidências de imunodeficiência**

- Perda de peso > 10% do peso corporal.
- Diarréia crônica sem etiologia definida, com duração de mais de um mês.
- Febre (intermitente ou constante), sem etiologia definida, por mais de um mês.
- Candidíase oral.
- Candidíase vaginal recorrente.
- Leucoplasia pilosa oral.
- Herpes zoster.
- Infecções recorrentes do trato respiratório (pneumonia, sinusite).

**Evidências de imunodeficiência grave**

- Candidíase do esôfago, traquéia, brônquios ou pulmões.
- Criptococose extrapulmonar.
- Criptosporidíase com diarréia persistente, por mais de um mês.
- Doença por citomegalovírus de um órgão que não seja o fígado, o baço ou os linfonodos.
- Histoplasmose extrapulmonar ou disseminada.
- Infecção pelo vírus herpes simples, com acometimento mucocutâneo, por mais de um mês, ou visceral de qualquer duração.
- Isosporíase com diarréia persistente, por mais de um mês.
- Leishmaniose visceral em adulto.
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva.
- Linfoma primário do cérebro.
- Micobacteriose atípica disseminada.
- Outros linfomas não-Hodgkin de células B.
- Pneumonia por *Pneumocystis carinii*.
- Reativação da doença de Chagas.
- Sarcoma de Kaposi.
- Sepses recorrentes por salmonela (não-tifóide).
- Toxoplasmose cerebral.
- Tuberculose extrapulmonar ou disseminada.

#### **Quadro IV: Associações e esquemas de tratamento inaceitáveis**

- Monoterapia <sup>(1)</sup>
- Qualquer terapia dupla inicial, exceto em quimioprofilaxia após acidente ocupacional
- AZT + d4T
- D4T + ddI na gestação
- Efavirenz na gestação
- Indinavir + saquinavir
- Amprenavir não-associado a ritonavir <sup>(2)</sup>
- Saquinavir não-associado a ritonavir
- Dois ou mais ITRNN
- Esquema de três ou mais ITRN, exceto AZT (ou d4T) + 3TC + ABC em situações especiais <sup>(3)</sup>
- TDF + 3TC + ABC

##### Abreviaturas

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo

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

ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo

EFV = efavirenz; NVP = nevirapina.

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

NFV = nelfinavir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; APV = amprenavir; LPV = lopinavir

- (1) Exceto na quimioprofilaxia da transmissão vertical, em alguns casos (ver documento de “*Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-retroviral em Gestantes, 2004*”, do Ministério da Saúde).
- (2) Exceto para pacientes com insuficiência hepática ou com indicação de amprenavir para resgate e intolerância ao ritonavir.
- (3) Devido à menor potência, maior risco de falha e de desenvolvimento de ampla resistência cruzada em curto prazo, este esquema é contra-indicado e seu uso somente pode ser considerado para pacientes em tratamento de tuberculose com rifampicina e com impossibilidade de uso de efavirenz ou saquinavir/ritonavir por intolerância. Outra exceção é a hepatopatia grave em que haja contra-indicação a esquemas com IP ou ITRNN.

**Quadro V: Esquemas de tratamento anti-retroviral para pacientes em falha terapêutica**

**- Primeiro resgate -**

Tratamento anterior	Tratamento recomendado <sup>(1)</sup>	
	Sem genotipagem disponível (escolher ITRN ainda com possibilidade de eficácia)	Com genotipagem disponível, demonstrando disponibilidade de dois ITRN, para os quais o risco de resistência é baixo
2 ITRN <b>ou</b> ABC + 3TC + AZT	2 ITRN + 1 ITRNN <sup>(2)</sup> + 1 IP (ATV/r ou LPV/r)	2 ITRN + 1 IP (ATV/r ou LPV/r) <b>ou</b> 2 ITRN + 1 ITRNN <sup>(2)</sup>
2 ITRN+1 ITRNN	2 ITRN + 1 IP (ATV/r ou LPV/r ou APV/r ou SQV/r) <b>ou</b> 2 ITRN + 2 IP <sup>(3)</sup> (LPV/r + SQV)	2 ITRN + 1 IP (ATV/r ou LPV/r ou APV/r ou SQV/r)
2 ITRN associados a		
indinavir <b>ou</b> indinavir/r <b>ou</b> nelfinavir <b>ou</b> ritonavir	2 ITRN + 1 ITRNN <sup>(2)</sup> + 1 IP (LPV/r ou APV/r ou SQV/r) <b>ou</b> 2 ITRN + 1 ITRNN <sup>(2)</sup> + 2 IP <sup>(3)</sup> (LPV/r + SQV)	2 ITRN + 1 IP/r <b>ou</b> 2 ITRN + ITRNN <sup>(2)</sup> <b>ou</b> 2 ITRN <sup>1,2</sup> + 1 ITRNN <sup>(2)</sup> + IP/r
saquinavir <b>ou</b> saquinavir/r <b>ou</b> atazanavir <b>ou</b> atazanavir/r	2 ITRN <sup>1,2</sup> + 1 ITRNN <sup>(2)</sup> + 1 IP (LPV/r ou APV/r) <b>ou</b> 2 ITRN + 1 ITRNN <sup>(2)</sup> + 2 IP <sup>(3)</sup> (LPV/r + SQV)	2 ITRN + IP/r <b>ou</b> 2 ITRN + ITRNN <sup>(2)</sup> <b>ou</b> 2 ITRN + 1 ITRNN <sup>(2)</sup> + IP/r
amprenavir	2 ITRN + 1 ITRNN <sup>(2)</sup> + IP (LPV/r) <b>ou</b> 2 ITRN + 1 ITRNN <sup>(2)</sup> + 2 IP <sup>(3)</sup> (LPV/r + SQV)	2 ITRN + IP/r <b>ou</b> 2 ITRN + ITRNN <sup>(2)</sup> <b>ou</b>

		2 ITRN + 1 ITRNN <sup>(2)</sup> + IP/r
Lopinavir/ritonavir	2 ITRN + 1 ITRNN <sup>(2)</sup> + IP (APV/r ou SQV/r) <b>ou</b> 2 ITRN + 1 ITRNN <sup>(2)</sup> + 2 IP <sup>(3)</sup> (LPV/r +SQV)	<i>Obs.: ainda não foi observada resistência ao lopinavir em falha de terapia inicial</i>
ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo AZT = zidovudina; ddI = didanosina; d4T = estavudina; 3TC = lamivudina; ABC = abacavir; TDF = tenofovir		
ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo EFV = efavirenz; NVP = nevirapina		
IP = inibidor da protease ; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; IDV = indinavir; ATV= atazanavir; NFV = nelfinavir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; APV = amprenavir; LPV = lopinavir		

(1) Para doses, ver quadro VI.

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

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

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

<b>INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO</b>						
<b>Nome Genérico</b>	<b>Sigla</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Posologia</b>	<b>Meia-vida plasmática</b>	<b>Posologia na insuficiência renal ou hepática</b> <i>(Experiência limitada. Mesmo quando não há indicação de ajuste de dose, recomenda-se uso cauteloso)</i>	<b>Interação com alimento</b>
ABACAVIR	ABC	Comprimido 300mg	300mg 2x/dia	1,5h	Não necessita de ajuste na posologia	Administrar com ou sem alimentos.
DIDANOSINA	ddI	Comprimidos tamponados 25 e 100mg	≥60kg: 200mg 2x/dia ou 400mg 1x/dia  < 60kg: 125 mg 2x/dia ou 250-300mg 1x/dia	1,6h	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 200mg/d < 10: 100mg/d	Administrar ≥ 30 minutos antes ou ≥ 2 horas após alimentação. Deve ser diluído em água ou mastigado.
		Comprimidos revestidos para liberação entérica (EC = “enteric coated”) de 250 e 400 mg	≥ 60kg: 400mg 1x/dia ou  < 60kg: 250 1x/dia ou 125 mg 2x/dia	1,6h	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 200mg/d < 10: 100mg/d	Administrar ≥ 30 minutos antes ou ≥ 2 horas após alimentação. Não precisa ser diluído nem mastigado.

ESTAVUDINA	d4T	Cápsula 30 e 40mg	≥ 60kg: 40mg 2x/dia < 60kg: 30mg 2x/dia	1,0 h	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 15-20mg 2x/d <10: 15-20mg/d	Administrar com ou sem alimentos.
LAMIVUDINA	3TC	Comprimido 150mg	150mg 2x/dia ou 300 mg 1x/dia <50kg: 2mg/kg 2x/dia	3-6 h	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 150mg/d < 10: 50mg/d	Administrar com ou sem alimentos.
		Em associação: comprimido de AZT 300mg +3TC 150mg	1 cp 2x/dia			
TENOFOVIR	TDF	Comprimido 300mg	300mg/dia	17 h	não recomendado para pacientes com clearance de creatinina < 60 ml/min	Administrar de preferência com alimentos
ZALCITABINA	ddC	Comprimido 0,75mg	0,75mg 3x/dia	1,2 – 2h	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 0,75mg 2x/d < 10: 0,75mg 1x/d	Administrar com ou sem alimentos.
ZIDOVUDINA	AZT ou ZDV	Cápsula 100mg	300mg 2x/dia, ou 200mg 3x/dia	1,1h	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 300mg 2x/d < 10: 300mg 1x/d  Insuficiência Hepática: 200mg 2x/dia	Administrar com ou sem alimentos.

		Em associação: comprimido de AZT 300 mg +3TC 150 mg	1 cp 2x/dia			
--	--	--	-------------	--	--	--

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

**INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO**

<b>Nome Genérico</b>	<b>Sigla</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Posologia</b>	<b>Meia-vida Plasmática</b>	<b>Posologia na insuficiência renal ou hepática</b> <i>(Experiência limitada. Mesmo quando não há indicação de ajuste de dose, recomenda-se uso cauteloso)</i>	<b>Interação com alimento</b>
DELAVIRDINA	DLV	Comprimido 100mg	400mg 3x/dia	5,8h	Não necessita de ajuste (não dialisável)	Administrar com ou sem alimentos.
EFAVIRENZ	EFV	Cápsulas de 600mg	600mg 1x/dia	40 – 55h	Não necessita de ajuste (dialisável)	Administrar com ou sem alimentos, evitando somente refeições muito gordurosas.

NEVIRAPINA	NVP	Comprimido 200mg	200mg 2x/dia. Iniciar com 200mg/dia durante 14 dias, e, na ausência de exantema, ↑ para dose total. Se interrupção > 7 dias, reiniciar com 200mg/dia.	25 – 30h	Não necessita de ajuste (não dialisável)	Administrar com ou sem alimentos.
------------	-----	---------------------	--	----------	---	--------------------------------------

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

**INIBIDORES DA PROTEASE**

<b>Nome Genérico</b>	<b>Sigla</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Posologia</b>	<b>Meia-vida Plasmática</b>	<b>Posologia na insuficiência renal ou hepática</b> <i>(Experiência limitada. Mesmo quando não há indicação de ajuste de dose, recomenda-se uso cauteloso)</i>	<b>Interação com alimento</b>
AMPRENA VIR	APV	Cápsula 150 mg	APV 600mg 2x/dia + RTV 100mg 2x/dia ou APV 1.200mg + RTV 200 mg 1x/dia ou APV 1.200mg 2x/dia	7 – 10,5h	Insuficiência renal: Não necessita de ajuste (não dialisável)  Insuficiência hepática: 300-450mg 2x/d (não associar ao RTV)	Administrar com ou sem alimentos, evitando somente refeições muito gordurosas.

ATAZANA VIR	ATV	Cápsulas de 150 e 200mg	400mg 1x/dia ou associado ao RTV: ATZ 300mg + RTV 100mg 1x/dia	6,5 – 8,0 h	Não há dados suficientes, mas a droga é primariamente eliminada pelo fígado, apenas 7% é eliminada inalterada pelos rins. Deve ser evitada em insuficiência hepática.	Administrar com alimentos.
INDINAVIR	IDV	Cápsula 400mg	IDV 800mg + RTV 100-200mg 2x/dia ou IDV 800mg 3x/dia	1,5 – 2h	Insuficiência renal: Não necessita de ajuste  Insuficiência hepática: 600mg 3x/dia (não associar ao RTV)	Administrar ≥ 1 hora antes ou ≥ 2 horas após alimentação. Alternativamente, o IDV pode ser administrado com alimentos de baixo teor de gordura/ proteína. Associado ao RTV: administrar com ou sem alimento.

LOPINAVIR /r	LPV/r	Cápsula 133,3/33,3mg	400/100mg (3 cápsulas) 2x/dia  Associado com 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	Não necessita de ajuste (não dialisável)	Administrar com alimentos.
NELFINAVIR	NFV	Comprimido 250mg	1.250mg 2x/dia ou 750mg 3x/dia	3,5 – 5h	Não necessita de ajuste (não dialisável)	Administrar com alimentos.
RITONAVIR	RTV	Cápsula 100mg	Associado com outro IP: vide IP em questão  RTV isolado (uso raro): 600mg 2x/dia: iniciar com dose de 300mg 2x/dia e ↑ 100mg 2x/dia, a cada 3 ou 4 dias, até atingir 600mg, no máximo, em 14 dias.	3 – 5h	Insuficiência renal: não necessita de ajuste (não dialisável).  Insuficiência hepática: evitar uso.	Administrar, preferencial-mente, com alimento para melhorar a tolerância.

SAQUINAVIR	SQV	Cápsula 200mg  cápsula “dura” (Invirase®) e cápsula “mole” (Fortovase®)	<i>Associado com RTV:</i> SQV (cápsula mole ou dura) 1.000mg 2x/dia + RTV 100mg 2x/dia ou SQV (cápsula mole ou dura) 400mg 2x/dia + RTV 400mg 2x/dia ou SQV (cápsula mole) 1200 mg 3x/dia  <i>Associado com LPV:</i> SQV (cápsula mole ou dura) 1.000mg 2x/dia + LPV/r 400/100mg (3cápsulas) 2x/dia	1 – 2h	Não necessita de ajuste (não dialisável)	Quando associado ao RTV, não é necessário administrar com alimentos gordurosos.
------------	-----	---	--	--------	--	---

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

Também devem ser evitados na gestante o indinavir, pelo risco elevado de hiperbilirrubinemia e nefrolitíase, e a associação d4T/ddI, pelo risco de acidose láctica, esteatose hepática e pancreatite .

Não existem estudos conclusivos para contra-indicação absoluta do amprenavir (na forma de cápsula), delavirdina e abacavir.

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

<b>ABACA VIR</b>		
<b>Efeitos adversos</b>	<b>Interações com ARV</b>	<b>Outras interações</b>
<p>Reação de hipersensibilidade com sintomas sistêmicos respiratórios e/ou gastrointestinais, em geral com febre e sem acometimento de mucosas. Apresentação inicial pode ser confundida com “virose”. Após reexposição, pode ser grave (casos fatais foram descritos).</p>	<p>Nenhuma descrita.</p>	<p>Etanol aumenta em 41% níveis séricos de ABC (significado clínico desconhecido). ABC ↑ <i>clearance</i> de metadona em 22%.</p>
<b>DIDANOSINA</b>		
<p>Intolerância gastrointestinal (náusea e diarreia), neuropatia periférica, pancreatite, acidemia assintomática, lipoatrofia. Raro: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal).</p>	<p><b>Inibidores da protease e delavirdina:</b> ↓ da absorção da DLV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.  <b>Zalcitabina:</b> ↑risco de neuropatia periférica e pancreatite. Evitar uso concomitante.  <b>Estavudina:</b> embora haja evidências de que a combinação com d4T aumente o risco de neurotoxicidade, pancreatite, acidose láctica e lipoatrofia, a combinação não é contra-indicada. Entretanto, deve ser evitada em gestantes.  <b>Tenofovir:</b> ↑ AUC ddI, pode aumentar a toxicidade do ddI; reduzir ddI para dose única diária de 250mg.</p>	<p>Medicamentos cuja absorção seja dependente da acidificação gástrica, tais como dapsona, cetoconazol, itraconazol, tetraciclina e fluoroquinolonas, devem ser administrados 1 a 2 h antes ou depois da formulação tamponada do ddI. Esta interação não existe com a forma de revestimento entérico. Medicamentos associados com pancreatite, tais como pentamidina, devem ser evitados ou administrados com precaução. Álcool (↑ toxicidade). Medicamentos associados com neuropatia periférica, tais como etambutol, etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetimida, isoniazida, vincristina e cisplatina, devem ser evitados ou administrados com precaução. Metadona (↓ ddI). Considerar aumento de dose de ddI. Ganciclovir e ribavirina (↑ ddI). Monitorar toxicidade do ddI.</p>

ESTAVUDINA		
Neuropatia periférica, pancreatite, acidemia assintomática, lipoatrofia. Raro: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal).	<b>Zidovudina:</b> potencial redução da atividade anti-retroviral por antagonismo. Contra-indicado uso concomitante. <b>Zalcitabina:</b> ↑ risco de toxicidade. Evitar uso concomitante. <b>Didanosina:</b> embora haja evidências de que a combinação com ddI aumente o risco de neurotoxicidade, pancreatite, acidose láctica e lipoatrofia, a combinação não é contra-indicada. Entretanto, deve ser evitada em gestantes.	Medicamentos associados com neuropatia periférica, tais como isoniazida, etambutol, etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetimida, vincristina e cisplatina, devem ser evitados ou administrados com precaução. Metadona (↓ d4T). Não há necessidade de ajuste de dose.

LAMIVUDINA		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Raramente associado a efeitos adversos. Embora, como todos ITRN, possa potencialmente causar acidose láctica, com esteatose hepática, parece estar entre os mais seguros quanto a estes efeitos.	<b>Zalcitabina:</b> potencial antagonismo. Evitar uso concomitante.	SMX-TMP (↑ 3TC). Não há necessidade de ajuste de dose.

TENOFIVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Em geral, bem tolerado e pouco associado a efeitos adversos. Raros relatos de insuficiência renal. Embora possa potencialmente causar acidose láctica e esteatose hepática como todos ITRN, parece estar entre os mais seguros quanto a estes efeitos.	<b>ddI:</b> ↑ AUC ddI, pode aumentar a toxicidade do ddI; reduzir ddI para dose única diária de 250 mg. <b>Inibidores de protease:</b> TDF pode reduzir AUC de alguns IP. Não há recomendação para ajustes de doses, porém, no caso de associação com IP, é recomendável uso de IP potencializado com RTV. Indinavir e lopinavir provocam aumento do pico sérico de TDF e lopinavir eleva a AUC do TDF, mas estas alterações são leves e parecem não ter relevância clínica.	Ganciclovir, cidofovir e valganciclovir: possível competição na secreção tubular, pode haver aumento de nível sérico do TDF e destas drogas. Monitorar toxicidade.

ZALCITABINA		
Neuropatia periférica, estomatite, ulcerações	<b>Didanosina:</b> ↑ risco de neuropatia periférica e pancreatite. Evitar uso	Medicamentos associados com neuropatia periférica, tais como isoniazida, etambutol,

<p>esofagianas. Raro: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal).</p>	<p>concomitante. <b>Estavudina:</b> ↑ risco de toxicidade. Evitar uso concomitante. <b>Lamivudina:</b> potencial antagonismo. Evitar uso concomitante.</p>	<p>etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetimida, vincristina e cisplatina, devem ser evitados ou administrados com precaução. Isoniazida: ↑ risco de toxicidade e ↓ AUC de INH. Evitar o uso concomitante ou administrar com precaução e com pelo menos 1 hora de intervalo. Álcool (↑ toxicidade). Medicamentos associados com pancreatite, tais como etambutol e pentamidina, devem ser evitados ou administrados com precaução.</p>
<b>ZIDOVUDINA</b>		
<p>Mielossupressão, particularmente anemia e neutropenia. Náusea e vômito. Astenia, mal-estar geral, cefaléia, insônia. Hiperpigmentação cutânea, ungueal e de mucosas. Raro: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal).</p>	<p><b>Estavudina:</b> potencial redução da atividade anti-retroviral por antagonismo. Contra-indicado uso concomitante.</p>	<p>Ganciclovir, anfotericina B, flucitosina, SMX-TMP, dapsona, pirimetamina, citostáticos, sulfadiazina e interferon (↑ risco de toxicidade hematológica). Monitorar anemia e neutropenia. Probenecida, fluconazol, paracetamol, metadona, atovaquona, ácido valpróico (↑ AZT). Monitorar toxicidade do AZT.</p>

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

<b>DELAVIRDINA</b>		
<b>Efeitos adversos</b>	<b>Interações com ARV</b>	<b>Outras interações</b>
Exantema, cefaléia, elevação das transaminases.	<p><b>Didanosina:</b> ↓ absorção da DLV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p><b>Indinavir:</b> ↑ IDV. Reduzir a dose de IDV para 600mg 8/8h.</p> <p>Outros IP: ↑IP. Não deve ser co-administrada com amprenavir, lopinavir/r, nelfinavir, ritonavir e saquinavir.</p> <p><b>ITRNN:</b> potencial interação, contraindicada a associação.</p>	<p>A delavirdina não deve ser co-administrada com rifampicina, rifabutina, sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, terfenadina, astemizol, cisaprida, antagonistas-H2, inibidores da bomba de prótons, anfetaminas, nifedipina, midazolam, alprazolam ou triazolam.</p> <p>Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína. Considerar alternativas terapêuticas.</p> <p>A delavirdina ↑ potencial de toxicidade de claritromicina, dapsona, quinidina e warfarina.</p> <p>Antiácidos ( ↓ absorção de DLV). Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p>Sildenafil ( ↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/48horas.</p>
<b>EFAVIRENZ</b>		
Exantema, Síndrome de Stevens-Johnson. Sintomas neuropsiquiátricos: distúrbios do sono (sono agitado, insônia, sonolência, pesadelos, sonhos bizarros), tonturas, vertigem, irritabilidade, agitação, depressão, euforia, dificuldade de concentração, sensação de estranhamento, alterações de pensamento, dificuldade de concentração, amnésia, alucinações. Elevação das transaminases. Dislipidemia. Teratogenicidade (em macacos).	<p><b>Amprenavir:</b> ↓ APV. Quando associado ao RTV, a dose do APV pode ser reduzida para 600mg 2x/dia.</p> <p><b>Indinavir:</b> ↓ IDV. Aumentar a dose de IDV para 1.000mg 8/8h.</p> <p><b>Lopinavir/r:</b> ↓ LPV. Aumentar a dose de LPV/r para 533/133mg 2x/dia.</p> <p><b>Nelfinavir:</b> ↑ NFV. Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p><b>Ritonavir:</b> ↑ RTV e EFZ. Em caso de intolerância, considerar redução da dose de RTV para 500mg 2x/dia.</p> <p><b>Saquinavir:</b> ↓ SQV e EFZ. Administrar somente associado com RTV.</p> <p><b>ITRNN:</b> potencial interação,</p>	<p>O efavirenz não deve ser co-administrado com: astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, derivados do ergot e claritromicina.</p> <p>Rifampicina ( ↓ EFZ). Apesar de alguns estudos sugerirem o aumento da dose de EFZ para 800mg/dia, não se recomenda o ajuste de dose como rotina.</p> <p>Rifabutina ( ↓ rifabutina). Ajustar a dose de rifabutina para 450mg/dia.</p> <p>Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (potencial para ↓ dos níveis séricos de EFZ e dos anticonvulsivantes). Considerar alternativas terapêuticas.</p> <p>Metadona ( ↓ metadona).</p>

	contra-indicada a associação.	Considerar ajuste na dose de metadona Evitar o uso concomitante de erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e ginkgo-biloba (↓EFZ). O efavirenz ↑ níveis séricos do etinilestradiol, porém as implicações desse fato não são claras.
NEVIRAPINA		
Exantema, Síndrome de Stevens-Johnson. Elevação das transaminases, hepatite (tóxica ou no contexto de reação de hipersensibilidade grave).	<p><b>Indinavir:</b> ↓ IDV. Considerar ajuste da dose de IDV para 1.000mg 8/8h.</p> <p><b>Lopinavir/r:</b> ↓ LPV. Aumentar a dose de LPV/r para 533/133mg 2x/dia.</p> <p><b>Nelfinavir:</b> ↑ NFV. Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p><b>Ritonavir:</b> ↓ RTV. Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p><b>Saquinavir:</b> ↓ SQV. Administrar somente associado com RTV.</p> <p><b>Amprenavir ou outros ITRNN:</b> contra-indicada a co-administração.</p>	A nevirapina não deve ser co-administrada com: rifampicina, cetoconazol, cápsulas de alho, echinacea, ginseng, ginkgo-biloba, e erva de São João. Metadona (↓ metadona). Considerar ajuste na dose de metadona Atenção: A NVP ↓ etinilestradiol. Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.

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

AMPRENAVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Intolerância gastrointestinal (diarréia, náusea, vômito, flatulência). Parestesia oral, exantema, aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes. Possível aumento de sangramentos em hemofílicos.	<p><b>Didanosina:</b> ↓ absorção de APV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p><b>Efavirenz:</b> ↓ APV. Quando associado ao RTV, a dose do APV pode ser reduzida para 600-750mg 2x/dia.</p> <p><b>Ritonavir:</b> ↑ APV. Utilizar 100mg RTV com 600mg APV.</p>	O amprenavir não deve ser co-administrado com rifampicina, sinvastatina, lovastatina, astemizol, terfenadina, cisaprida, derivados do ergot, bepridil, midazolam, triazolam, erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng, ginkgo-biloba e vitamina E. Rifabutina (↓ APV e ↑ rifabutina). Ajustar dose de rifabutina. Amiodarona, clozapina, lidocaína, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, quinidina, metronidazol, dissulfiram, antidepressivos tricíclicos e warfarina. Administrar com precaução.

Acidose láctica em gestantes e crianças abaixo de dois anos induzida por prolienoglicol (solução oral).		Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/dia. Atenção: Etinilestradiol (↓ potencial dos níveis séricos de etinilestradiol). Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.
---	--	---

### ATAZANAVIR

Intolerância gastrointestinal (menos freqüente que com outros IP). Hiperbilirrubinemia, distúrbio de condução cardíaca. Possível aumento de sangramentos espontâneos em hemofílicos. Aumento das transaminases.	<p><b>Indinavir:</b> adição de toxidade (hiperbilirrubinemia); associação contra-indicada.</p> <p><b>Saquinavir:</b> ↑ saquinavir, não há recomendação para uso combinado.</p> <p><b>ddI EC:</b> ↓ absorção ATV; intervalo de 2h na administração das drogas.</p> <p><b>Efavirenz:</b> ↓ AUC ATV; administrar somente com potencialização pelo RTV.</p>	<p>Medicamentos associados com prolongamento da condução cardíaca devem ser usados com cautela (bloqueadores do canal de cálcio, beta-bloqueadores, digoxina).</p> <p>ATV não deve ser co-administrado com rifampicina, astemizol, terfenadina, cisaprida, sinvastatina, lovastatina, bepridil, derivados do ergot, midazolam, triazolam, erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e ginco-biloba.</p> <p>Inibidores da bomba de prótons são contra-indicados e bloqueadores H2 devem ser administrados com 2 h de intervalo(↓ ATV).</p> <p>Rifabutina (↓ ATV e ↑ rifabutina). Ajustar dose de rifabutina.</p> <p>Cetoconazol e itraconazol (↑ ATV).</p> <p>Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina ( ↓ ATV). Considerar alternativas terapêuticas.</p> <p>Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/dia.</p> <p>Contraceptivos (↑ etinilestradiol e noretindrona), usar dose mínima recomendada.</p>
--	---	---

### INDINAVIR

Intolerância gastrointestinal (náusea, vômito, distúrbios do paladar, dor abdominal), nefrolíase (hematúria, piúria estéril, cólica nefrética), astenia, fadiga, alopecia, alteração dos pelos e	<p><b>Didanosina:</b> ↓ absorção de IDV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p><b>Delavirdina:</b> ↑ IDV. Reduzir a dose de IDV para 600mg 8/8h<sup>(2)</sup>.</p> <p><b>Efavirenz ou nevirapina:</b> ↓ IDV. Considerar ajuste da dose de IDV para 1.000mg 8/8h.</p> <p><b>Ritonavir:</b> ↑ IDV. Ajustar as doses para: IDV 800mg 2x/dia + RTV 100-200mg 2x/dia.</p>	<p>O indinavir não deve ser co-administrado com rifampicina, astemizol, terfenadina, cisaprida, sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, midazolam, triazolam, erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e ginco-biloba.</p> <p>Rifabutina (↓ IDV e ↑ rifabutina). Ajustar dose de rifabutina.</p> <p>Cetoconazol e itraconazol (↑ IDV). Considerar a redução da dose do IDV para 600mg 8/8h<sup>(2)</sup>.</p>
--	---	--

<p>unhas, xerodermia, xerostomia, hiperbilirrubinemia indireta (sem conseqüências). Possível aumento de sangramentos em hemofílicos. Aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.</p>	<p><b>Saquinavir:</b> evitar coadministração.</p>	<p>Aciclovir (maior risco de nefrolitíase). Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (↓ IDV). Considerar alternativas terapêuticas Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/dia.</p>
---	---	--

**LOPINAVIR / r**

<b>Efeitos adversos</b>	<b>Interações com ARV</b>	<b>Outras interações</b>
<p>Intolerância gastrointestinal (diarréia, náusea e vômito). Parestesias (perioral e de extremidades). Possível aumento de sangramentos espontâneos em hemofílicos. Aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.</p>	<p><b>Didanosina:</b> ↓ absorção. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.  <b>Efavirenz ou nevirapina:</b> ↓ LPV. Aumentar a dose de LPV/r para 533/133mg 2x/dia.  <b>Delavirdina, nelfinavir ou ritonavir adicional:</b> evitar co-administração.</p>	<p>O LPV/r não deve ser co-administrado com: rifampicina, flecainida, propafenona, astemizol, terfenadina, cisaprida, derivados do ergot, pimizida, midazolam, triazolam, lovastatina, sinvastatina, erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e gíncko-biloba.  Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou dexametasona (↓ LPV). Usar com precaução.  Atorvastatina ou cerivastatina (↑ inibidores da HMG-coA redutase). Considerar uso de drogas alternativas.  Rifabutina (↑ rifabutina). Reduzir dose de rifabutina a 75% da dose usual recomendada.  Medicamentos com potencial interação que requer estreito monitoramento ou ajuste de dose: amiodarona, bepridil, lidocaína (sistêmica), quinidina, ciclosporina, rapamicina, felodipina, nifedipina, nicardipina, metadona, cetoconazol, itraconazol.  Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/48horas.  Atenção: Etinilestradiol (↓ potencial dos níveis séricos de etinilestradiol). Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.</p>

### NELFINAVIR

<p>Diarréia (frequente) e outros sintomas de intolerância gastrointestinal (mais raros). Possível aumento de sangramentos em hemofílicos. Aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.</p>	<p><b>Didanosina:</b> ↓ absorção da NFV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora. <b>Efavirenz ou nevirapina:</b> ↑ NFV. Não há necessidade de ajuste de doses. <b>Saquinavir:</b> ↑ SQV e NFV. Considerar ajuste da dose de SQV (cápsula mole) para 800mg 3x/dia ou 1.200mg 2x/dia. <b>Delavirdina, amprenavir ou lopinavir/r:</b> contra-indicada a co-administração.</p>	<p>O nelfinavir não deve ser co-administrado com: rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, astemizol, terfenadina, cisaprida, midazolam, triazolam, erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e gincko-biloba. Rifabutina (↓ NFV e ↑ rifabutina). Ajustar dose de rifabutina. Bloqueadores de cálcio (possibilidade de aumento dos níveis séricos dos bloqueadores). Monitorar toxicidade. Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (↓ NFV). Considerar alternativas terapêuticas. Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/dia. Atenção: etinilestradiol e noretindrona (↓ níveis séricos dos hormônios). Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.</p>
--	--	--

### RITONAVIR

Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Intolerância gastrointestinal (diarréia, náusea e vômito, flatulência, alteração do paladar, anorexia). Parestesias (perioral e de extremidades). Cefaléia, astenia, tonturas, insônia, parestesias (perioral e de extremidades). Elevação de CPK e ácido úrico. Possível aumento de sangramentos em hemofílicos. Aumento das transaminases, hepatite clínica. Dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.</p>	<p><b>Didanosina:</b> ↓ absorção de RTV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora. <b>Efavirenz:</b> ↑ RTV e EFZ. Em caso de intolerância, considerar redução de dose de RTV para 500mg 2x/dia. <b>Nevirapina:</b> ↓ RTV. Não há necessidade de ajuste de doses. <b>Amprenavir:</b> ↑ APV. Utilizar RTV na dose de 100-200mg 2x/dia. <b>Indinavir:</b> ↑ IDV. Ajustar as doses para: IDV 800mg 2x/dia + RTV 100-200mg 2x/dia <b>Saquinavir:</b> ↑ SQV. Ajustar as doses para: SQV (cápsula dura ou cápsula gel) 400mg 2x/dia + RTV 400mg 2x/dia. <b>Delavirdina ou lopinavir/r:</b> contra-indicada co-administração.</p>	<p>O ritonavir não deve ser co-administrado com: meperidina, piroxicam, propoxifeno, amiodarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, beperidil, derivados do ergot, sinvastatina, lovastatina, astemizol, terfenadina, cisaprida, bupropiona, clozapina, pimizida, clorazepato, alprazolam, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem, erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e gincko-biloba. Rifampicina (↓ RTV). Não há necessidade de ajuste de dose. Rifabutina (↑ rifabutina). Ajustar dose de rifabutina. Cetoconazol (↑ cetoconazol). Não exceder a dose de cetoconazol de 200mg/dia. Desipramina (↑ desipramina). Considerar a redução da dose de</p>

desipramina.  
 Teofilina (↓ teofilina). Monitorar teofilina  
 Metadona (↓ metadona).  
 Considerar aumento de dose da metadona.  
 Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (possíveis alterações da AUC das drogas).  
 Monitorar os anticonvulsivantes.  
 Metronidazol, tinidazol, secnidazol e dissulfiram (efeito antabuse com o conteúdo de álcool da preparação de ritonavir).  
 Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/48horas.  
 Atenção: Etinilestradiol (↓ etinilestradiol). Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.

### SAQUINAVIR

Intolerância gastrointestinal (diarréia, náusea, dor abdominal), mais intensa com a formulação de cápsulas moles.  
 Cefaléia.  
 Possível aumento de sangramentos em hemofílicos.  
 Aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.

**Didanosina:** ↓ absorção de SQV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.  
**Efavirenz:** SQV e EFZ. Administrar somente associado com RTV.  
**Nevirapina:** ↓ SQV. Administrar somente associado com RTV.  
**Nelfinavir:** ↑ SQV e NFV. Considerar ajuste da dose de SQV (cápsula mole) para 800mg 3x/dia ou 1200mg 2x/dia.  
**Ritonavir:** ↑ SQV. Ajustar as doses para: SQV (cápsula dura ou cápsula gel) 400mg 2x/dia + RTV 400mg 2x/dia.  
**Delavirdina, amprenavir ou indinavir:** contra-indicada co-administração.

O saquinavir não deve ser co-administrado com sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, rifabutina, astemizol, terfenadina, cisaprida, midazolam, triazolam e erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e ginkgo-biloba.  
 Fenobarbital, fenitoína, dexametasona e carbamazepina (↓ SQV). Considerar alternativas terapêuticas.  
 Rifampicina (↓ SQV). Administrar somente associado com RTV.  
 Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/dia.

<b>QUADRO VIII-a: RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA PACIENTES HIV+ COM TUBERCULOSE</b>	
<b>SITUAÇÃO</b>	<b>RECOMENDAÇÃO</b>
Paciente virgem de tratamento para tuberculose e para HIV	Tratar TBC por seis meses com <b>esquema I (E-1)</b> <sup>(1)</sup> recomendado pelo Ministério da Saúde. Após a estabilidade clínica <sup>(2)</sup> , determinar contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral para avaliar necessidade de TARV <sup>(3)</sup> . Caso indicada TARV, iniciar com um dos seguintes esquemas <sup>(4, 5)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2 ITRN + EFZ</b></li> <li>• <b>2 ITRN + SQV/RTV</b></li> </ul>
Paciente sob terapia anti-retroviral, virgem de tratamento para tuberculose	Tratar TBC por seis meses com <b>esquema I (E-1)</b> <sup>(1)</sup> recomendado pelo Ministério da Saúde. Caso necessário, adequar TARV, substituindo drogas incompatíveis com o uso de rifampicina e utilizando um dos seguintes esquemas <sup>(4, 5, 6)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2 ITRN + EFZ</b></li> <li>• <b>2 ITRN + SQV/RTV</b></li> </ul>
Meningoencefalite tuberculosa	Tratar TBC por nove meses, com <b>esquema II (E-2)</b> <sup>(7)</sup> recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir a TARV por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina <sup>(4, 5, 6)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2 ITRN + EFZ</b></li> <li>• <b>2 ITRN + SQV/RTV</b></li> </ul>
Retratamento para tuberculose	Tratar TBC por seis meses, com <b>esquema I reforçado – IR (E-1R)</b> <sup>(8, 9)</sup> , recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral por esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP <sup>(4, 5, 6)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2 ITRN + EFZ</b></li> <li>• <b>2 ITRN + SQV/RTV</b></li> </ul>
Falência ao tratamento para tuberculose	Tratar TBC por 12 meses, com <b>esquema III (E-3)</b> <sup>(9, 10)</sup> recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir TARV pelo esquema considerado mais adequado do ponto de vista imunológico e virológico.
Tuberculose multidroga-resistente	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose, para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais.

1. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguidos de quatro meses com R+H (2RHZ/4RH).
2. A tuberculose frequentemente promove elevação da carga viral e diminuição da contagem de células T-CD4+ em pacientes HIV+, daí a recomendação de aguardar 30 a 60 dias para a avaliação imunológica e virológica.
3. A terapia anti-retroviral (TARV) está indicada para todos os pacientes sintomáticos em relação ao HIV (ver quadro III) ou que tenham contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200/mm<sup>3</sup>. Para assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e 350/mm<sup>3</sup>, considerar início da TARV, ponderando risco de evolução da infecção pelo

HIV (particularmente se carga viral acima de 100.000 cópias/ml), risco de toxicidade e capacidade de adesão relacionados a ambos tratamentos. Considerar adiamento do início da TARV em casos de imunodeficiência menos graves. Ver indicações de TARV no quadro I.

4. Não há dados que permitam escolher entre esquemas com ITRNN ou IP. O uso de ritonavir ou de nevirapina associado ao esquema I está associado a risco aumentado de hepatotoxicidade. As transaminases e outras provas de função hepática do paciente devem ser cuidadosamente monitoradas durante o tratamento e não iniciar o uso de esquema com ritonavir ou nevirapina associado ao esquema I (E-1), caso os níveis basais dessas enzimas hepáticas estejam três vezes acima dos valores de referência. O efavirenz é contra-indicado na gestação podendo ser considerado o uso da nevirapina nessa situação.
5. O esquema de AZT (ou d4T), associado a 3TC e ABC, pode ser utilizado em casos de impossibilidade de uso de EFV e da combinação SQV/RTV, como em casos de toxicidade e hepatopatia grave. No entanto, este esquema é menos potente que aqueles que incluem EFV e SQV/RTV e é mais frequentemente associado à falha terapêutica.
6. Em caso de necessidade absoluta de manutenção de droga anti-retroviral incompatível com uso concomitante de rifampicina, deve-se tratar a TBC durante 12 meses com o esquema recomendado pelo Ministério da Saúde para casos de intolerância ou contra-indicação para uso de rifampicina (dois meses iniciais com H+Z+S+E, seguidos de 10 meses com H+E [2HEZS/10HE]).
7. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguidos de sete meses com R+H (2RHZ/7RH). Observar que doses mais elevadas de rifampicina e isoniazida são recomendadas nessa situação.
8. Dois meses iniciais com R+H+Z+E, seguidos de quatro meses com R+H+E (2RHZE/4RHE).
9. Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e coletar material para teste de sensibilidade aos medicamentos antituberculose.
10. Três meses iniciais com S+Et+E+Z, seguidos de nove meses com Et+E (3SEtEZ/9EtE).

<b>QUADRO VIII-b: DOSES DAS DROGAS ANTITUBERCULOSE UTILIZADAS NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE EM PACIENTES ADULTOS E ADOLESCENTES COM HIV/AIDS</b>			
<b>MEDICAMENTO</b>	<b>DOSE RECOMENDADA (mg/kg/dia)</b>	<b>DOSE MÁXIMA POR PESO DO PACIENTE (mg/dia)</b>	
		<b>&lt; 45 kg</b>	<b>&gt; 45 kg</b>
RIFAMPICINA <sup>(1)</sup>	10	450	600
ISONIAZIDA <sup>(1)</sup>	10	300	400
PIRAZINAMIDA <sup>(2)</sup>	25 – 35	1.500	2.000
ESTREPTOMICINA	20	1.000	1.000
ETAMBUTOL	25	800	1.200
ETIONAMIDA	12	500	750

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

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

1. A quimioprofilaxia com isoniazida (INH) reduz o risco de adoecimento a partir da reativação endógena do bacilo, mas não protege contra infecção exógena após a sua suspensão. Portanto, em situações de possível reexposição ao bacilo da tuberculose, o paciente deverá ser reavaliado quanto à necessidade de prolongamento da quimioprofilaxia (caso esteja em uso de INH) ou de instauração de nova quimioprofilaxia (caso esta já tenha sido suspensa).
2. Recomenda-se investigar cuidadosamente tuberculose ativa (pulmonar ou extrapulmonar), antes de se indicar a quimioprofilaxia.

3. Indivíduos HIV + contatos de pacientes bacilíferos com tuberculose resistente devem ser monitorados durante o uso da isoniazida, devido ao maior risco de falha dessa profilaxia. Não está recomendado esquema alternativo de profilaxia com rifampicina + pirazinamida.

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

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

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

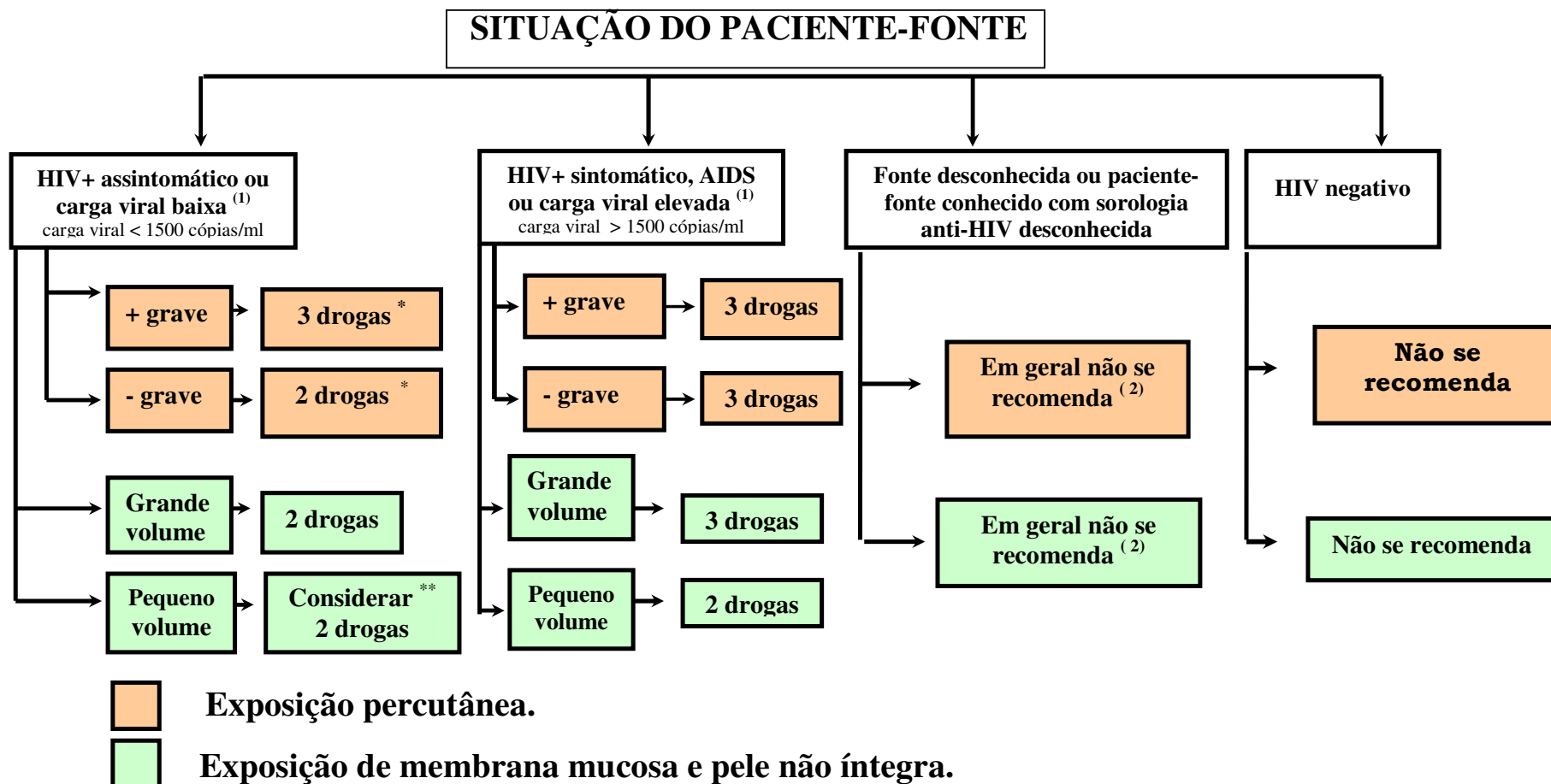
<b>Infecção oportunista</b>	<b>Critério de interrupção</b>	<b>Critério de reinício</b>
<b>Pneumonia por <i>P. carinii</i></b>	CD4 > 200 durante pelo menos 3 meses (prof. primária e secundária).	CD4 < 200
<b>Toxoplasmose</b>	CD4 > 200 durante pelo menos 3 meses (prof. primária). CD4 > 200 durante pelo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

## Quadro XII: ABORDAGEM DE EFEITOS ADVERSOS

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

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

## Fluxograma: PROFILAXIA ANTI-RETROVIRAL APÓS EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO HIV



**+ GRAVE** → agulhas com lúmen/grosso calibre, lesão profunda, sangue visível no dispositivo usado ou agulha usada recentemente em artéria ou veia do paciente  
**- GRAVE** → lesão superficial, agulha sem lúmen  
**PEQUENO VOLUME** → poucas gotas de material biológico de risco, curta duração  
**GRANDE VOLUME** → contato prolongado ou grande quantidade de material biológico de risco

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

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

\* **2 drogas** = 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (geralmente AZT+3TC). **3 drogas** = esquema de 2 drogas + inclusão 1 IP (geralmente NFV ou IND/r).

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

## **Bibliografia consultada**

**(a ser inserida)**

### **Integram o Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2004 os seguintes membros:**

- I) Alexandre Grangeiro – Programa Nacional de DST e Aids (PN DST e Aids)/SVS/Ministério da Saúde/DF;
- II) Aduino Castelo Filho – Escola Paulista de Medicina/SP;
- III) Alexandre Lemgruber Portugal d’ Oliveira – Agência Nacional de Vigilância Sanitária/DF;
- IV) André Vilela Lomar – Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP;
- V) Arthur Olhovetchi Kalichmann – Coordenação Estadual de DST/Aids/SP;
- VI) Beatriz Grinsztejn – Hospital Evandro Chagas – Fiocruz/RJ;
- VII) Betina Durovni – Coordenação Municipal de DST/Aids/RJ;
- VIII) Breno Riegel Santos – Hospital Nossa Senhora da Conceição/RS;
- IX) Celso Ferreira Ramos Filho – Faculdade de Medicina da UFRJ/RJ;
- X) Claudia Boeira da Silva – Fundação Açoriana de Controle da Aids/SC;
- XI) Davi Everson Uip – Faculdade de Medicina da USP/SP;
- XII) Denise Arakaki – Unidade de Diagnóstico, Assistência e Tratamento – PN-DST/AIDS/DF;
- XIII) Érico Antonio de Arruda – Hospital São José/CE;
- XIV) Fabrícia Lins – GESTOS – Cidadã Positiva/PE;
- XV) Guido Carlos Levi – Hospital do Servidor Público Estadual/SP;
- XVI) João Silva de Mendonça – Hospital do Servidor Público Estadual/SP;
- XVII) José Luiz Andrade Neto – Universidade Federal do Paraná/PR;
- XVIII) Josué Nazareno de Lima – Unidade de Diagnóstico, Assistência e Tratamento – PN-DST/AIDS/DF;
- XIX) Márcia Cristina Rachid de Lacerda – Secretaria Estadual de Saúde/RJ;
- XX) Mauro Schechter – Faculdade de Medicina da UFRJ/RJ;
- XXI) Mônica Jacques de Moraes – Hospital de Clínicas – UNICAMP/SP;
- XXII) Norberto Rech – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde/DF;
- XXIII) Olavo Munhoz Leite – Casa da Aids – Universidade Estadual de São Paulo/SP;
- XXIV) Ricardo Pio Marins – Programa Nacional de DST e Aids/SVS/Ministério da Saúde/DF;
- XXV) Roberto Badaró – Universidade Federal da Bahia/BA;
- XXVI) Rosana Del Bianco – Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP.

### **Integram o Grupo de Trabalho para Atualização das Recomendações para o Tratamento da Co-Infecção HIV/Tuberculose em Adultos e Adolescentes – 2004 os seguintes profissionais:**

- I) Beatriz Grinsztejn – Hospital Evandro Chagas – Fiocruz/RJ;
- II) Fernanda C. de Q. Mello – Programa de Tuberculose Hospitalar - Universidade Federal do Rio de Janeiro/RJ;

- III) Guida Silva – Unidade de Diagnóstico, Assistência e Tratamento – PN-DST/AIDS/DF;
- IV) Josué Nazareno de Lima – Unidade de Diagnóstico, Assistência e Tratamento – PN-DST/AIDS/DF;
- V) Rosana Del Bianco – Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP;
- VI) Solange C. Cavalcante – Secretaria Municipal de Saúde/RJ
- VII) Valdilea G. Veloso – Hospital Evandro Chagas – Fiocruz/RJ;
- VIII) Valéria Saraceni – Secretaria Municipal de Saúde/RJ;
- IX) Walkyria Pereira Pinto – Centro de Referência em DST e Aids de São Paulo/SP.

## **Bibliografia consultada**

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

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

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

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

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

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

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

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

BHIVA WRITING COMMITTEE ON BEHALF OF THE BHIVA EXECUTIVE COMMITTEE. Guidelines for the treatment of HIV infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med.* [s. l. ], British HIV Association, v. 2, p. 276 - 313, July, 2001. Disponível em: <<http://www.aidsmap.com>>.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LAPORTE, A et al. Post-exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure: impact of recommendations on physicians experiences and attitudes. *AIDS*, v. 16, p. 97-45, 2002.

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

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

——— et al. Estudio atlantic: a randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*, v. 17, n. 7, p. 987-99, 2003.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

OPRAVIL, M et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count >350x 10<sup>6</sup> / l. *AIDS*. v. 16, p. 1.371-81, 2002.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

STASZEWSKI, B et al. Pharmacokinetic profile monitoring as an augmentation to therapy evaluation in patients taking a simple boosted double protease inhibitor regimen of lopinavir/R plus saquinavir without reverse transcriptase inhibitors. In: INTERNATIONAL WORKSHOP ON CLINICAL PHARMA COLOGY OF HIV, 3., 2000, Washinton. *Program and abstract*. Washington, USA, 2000.

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

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

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

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

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

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

US PUBLIC HEALTH SERVICES; INFECTIOUS DISEASE; SOCIETY OF AMERICA WORKING GROUP-USPHS/IDSA. Guidelines for the prevention of opportunistic infections, OI in persons infected with human immuno deficiency virus. HIV/AIDS. Treatment Information Service, Home Page, 2001. Disponible em: <[www.hivatis.org/guidelines/OIGuidelinesJuly2001.pdf](http://www.hivatis.org/guidelines/OIGuidelinesJuly2001.pdf)>

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

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

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