

Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2 2012

Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA

Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 (2012).

Autores

Cristina Guerreiro (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Isabel Aldir (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Joaquim Oliveira (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

José Vera (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Kamal Mansinho (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Laura Marques (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Luís Mendão (Forum Nacional da Sociedade Civil)

Manuela Doroana (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Ricardo Camacho (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

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

Teresa Branco (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Consultores

António Sarmento

Francisco Antunes

José Malhado

Coordenador

António Diniz

Declaração de Interesses

Cristina Guerreiro (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Isabel Aldir (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Joaquim Oliveira (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

José Vera (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

Recebeu subsídios para deslocação e participação em reuniões científicas e honorários como consultor ou orador em reuniões científicas, das companhias farmacêuticas; ViiV Healthcare, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp and Dohme, Gilead Sciences, BMS, Abbott e Janssen.

Kamal Mansinho (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Laura Marques (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

Não tem interesses a declarar.

Luís Mendão (Forum Nacional da Sociedade Civil)

Participou em reuniões com a indústria farmacêutica - Abbott, BMS, Boehringer Ingelheim, Genentech, Gilead Sciences, GSK, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Reckitt Benckiser Roche, Sanofi-Pasteur, Vertex, ViiV Healthcare enquanto membro do European Community Advisory Group (ECAB) a convite do European AIDS Treatment Group (EATG), Hepatitis Community Advisory Board (H-CAB), Treatment Action Group (TAG) e GAT. Nunca recebeu honorários da indústria farmacêutica mas recebeu apoio à participação em congressos científicos e eventos patrocinados. O EATG, o TAG o GAT, de que é membro, recebem apoios sem condições da indústria devidamente publicados nos respetivos portais www.eatg.org, www.treatmentactiongroup.org e www.gatportugal.org

Manuela Doroana (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Ricardo Camacho (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Rui Sarmiento e Castro (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

Participou no ano de 2011 em palestras ou Advisory Boards das seguintes empresas: Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Bristol Myers Squibb, Laboratórios Abbott, Merck Sharpe and Dohme, Roche Farmacêutica e Janssen.

Teresa Branco (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

Recebeu subsídios para deslocação a congressos e reuniões científicas e honorários como consultor ou orador em reuniões científicas das seguintes empresas farmacêuticas: Bristol-Meyer-Squibb, Abbott, Roche , Merck Sharp & Dome, Boehringer Ingelheim, Janssen Cilag, ViiV Healthcare.

1. Preâmbulo

As presentes recomendações constituem a atualização das “Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA”, apresentadas em 2011 e publicadas no portal da Coordenação Nacional para a Infecção VIH/Sida, atual Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Simplificar e agilizar o modelo adotado**, através de uma abordagem por grandes áreas diferenciadas de intervenção permitindo, de forma mais célere, a sua atualização independente.
- Centrar a atualização, sobretudo na **definição das atuações que devem ser assumidas** para cada situação concreta.
- Considerar a **evidência científica atual insuficiente para efetuar recomendações em alguns domínios da TARc**, realçando a necessidade de promover a investigação clínica, em domínios específicos para informar futuras recomendações e validar práticas clínicas mais custo-efetivas em contextos de constrangimento de recursos.

- Estabelecer como meta que **o processo de atualização deverá ser anual ou sempre que alguma alteração significativa assim o determine**, de modo a acompanhar e incorporar os progressos do conhecimento científico mais relevantes, adaptando-os ao contexto nacional, embora se não deva ignorar a evidência científica que possa ocorrer entre os processos de atualização das recomendações.

2. Categorização da robustez da informação

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

Tabela 1 - Categorização das Recomendações

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

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

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

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

3.1. Quando iniciar a TARc

3.1.1 Objetivos da TARc inicial:

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

3.1.2 Quando Iniciar?

- O início da TARc deve ser individualizado e a decisão sustentada através dos seguintes elementos: manifestações clínicas, número de linfócitos T CD4⁺, valor da carga vírica plasmática, presença de comorbilidades **(AII)** e nível de preparação do doente.
- **A TARc está recomendada a todos os doentes com infeção crónica por VIH-1 com uma contagem de linfócitos T CD4+ <350 células/ μ l (AI).**
- Na Tabela 2 estão referidas as recomendações para iniciar a TARc em outras categorias de doentes e assinaladas, entre parêntesis, a força e a qualidade de evidência científica.

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

Categoria	Contagem de linfócitos T CD4 ⁺	
	350-500	> 500
Infeção crónica assintomática por VIH-1	C (BII)	D (CIII)
Infeção sintomática (eventos B ou C da classificação de CDC, 2003), incluindo tuberculose	R (AI)	R (AI)
Grávidas (antes do 3º trimestre)[§]	R (AI)	R (AI)
Casais heterossexuais serodiscordantes para VIH-1 com alto risco de transmissão sexual[#]	R (AI)	R (AI)
Homens que praticam sexo com homens serodiscordantes para VIH-1 e outras vias de transmissão sexual	R (AIII)	R (AIII)
Outras situações associadas à infecção por VIH-1 que não os eventos B ou C de CDC		
- Nefropatia associada a VIH-1	R (AII)	R (AII)
- Distúrbios neurocognitivos associados a VIH-1	R (AII)	R (AII)
- Linfoma de Hodgkin	R (CIII)	R (CIII)
- Tumores associados a Vírus de Papiloma Humano (VPH)	R (CII)	R (CII)
- Outros tumores não associados a VIH necessitando de radio e/ou quimioterapia	C (CIII)	C (CIII)
- Doenças autoimunes não esclarecidas	C (CIII)	C (CIII)
- Risco elevado de doença cardiovascular (risco estimado >20% aos 10 anos) ou história de doença cardiovascular	C (BII)	C (BII)
Hepatites víricas crónicas		
Infeção crónica por VHB		
- Necessitando de tratamento anti-VHB.	R (BII)	R (BII)
- Não necessitando de tratamento anti-VHB.	C/R ¹ (BII)	D (BII)
Infeção crónica por VHC		
- Necessitando de tratamento anti-VHC.	R ² (BII)	D ³ (BII)
- Em que o tratamento anti-VHC não é possível ou está contra-indicado.	R (BII)	C (BII)

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

R: recomendar a prescrição da TARc.

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

D: Diferir a prescrição de TARc.

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

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

¹ Início da TARc recomendado para doentes AgHBe positivo.

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

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

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

3.2. Que esquemas prescrever

3.2.1. Regimes Preferenciais

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

Princípios gerais de prescrição

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

Tabela 3: Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1: regimes preferenciais.

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

Tabela 3 – Anexo. Terapêutica antirretrovírica combinada em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1. Regimes preferenciais: fármacos e coformulações

Fármaco /Associação	Recomendação de utilização	Observações
EFV	<ul style="list-style-type: none"> - Na ausência de mutações que conferem resistência a NNITR. - Em mulheres que não perspetivam engravidar. - Em doentes nos quais são excluídos distúrbios neuropsiquiátricos que contraindicam a prescrição deste fármaco. - Em doentes após exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O. 	<p>Todos os doentes devem ser alertados para os sintomas como sonolência, vertigens, perturbações da atenção e da concentração, sobretudo naqueles que executam tarefas que exigem a integridade de alguns circuitos neurocognitivos (ex: conduzir, trabalhar com máquinas de precisão, trabalhar por turnos, etc.).</p> <p>O EFV não é recomendado em mulheres grávidas, exceto no 3º trimestre de gravidez.</p> <p>Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de NNITR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</p>
NVP	<ul style="list-style-type: none"> - Na ausência de mutações que conferem resistência a NNITRs. - Quando EFV está contraindicado ou não é considerado o ARV adequado, de acordo com a situação clinico-epidemiológica do doente. - Em mulheres com contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ <250/mm³ - Em homens com contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ <400/mm³. - Após exclusão de insuficiência hepática moderada a grave (Child-Pug B ou C). - Após exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O. 	<p>Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de NNITR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</p>
ATV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes intolerantes ou com contraindicações para o tratamento com EFV, NVP ou DRV/r. - Em doentes sem contraindicações para ATV/r, entre as quais interações medicamentosas, história de litíase renal. 	.
DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com intolerância ou contraindicações para o tratamento com EFV, NVP e ATV/r. 	<p>Na ausência de um ensaio comparativo ATV/r <i>versus</i> DRV/r, a informação disponível permite presumir que a escolha de qualquer dos dois IPs, para a prescrição da combinação inicial de ARVs, é igualmente válida,</p>

		independentemente da ordem em que aparecem na tabela.
RAL	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com risco de interações medicamentosas complexas (ex: tratamento simultâneo de coinfeção VIH/VHC, terapêutica imunossupressora em doentes transplantados). - Em doentes com padrões de resistência genotípica múltipla aos antirretrovíricos referidos na Tabela 1, ou naqueles em que, pela complexidade da situação clínica, a opção terapêutica mais adequada implica a inclusão deste fármaco no regime de tratamento. - Em grávidas infetadas por VIH-1 e/ou VIH-2 que se apresentam tardiamente e nas quais seja necessário uma rápida redução da carga vírica plasmática, para diminuir o risco de transmissão mãe-filho de VIH, após ponderada a relação risco-benefício em conjunto com a grávida. 	Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de ITI, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.
TDF/FTC	- Em doentes após a exclusão p, independentemente do valor da carga vírica basal.	Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal (BII). A utilização de TDF/FTC (ou 3TC) em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.
ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH-1 e/ou VIH-2, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC). - Em doentes com valores de carga vírica plasmática <10⁵ cópias ARN VIH-1/mL. 	<p>Deve ser prescrito com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular >20% aos 10 anos.</p> <p>O único NNITR avaliado, em ensaios clínicos, para combinação com ABC/3TC é o EFV, pelo que, por insuficiência de dados, a combinação com NVP não está indicada, por rotina.</p> <p>A utilização de ABC/3TC em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.</p>
EFV/TDF/FTC	- Em doentes com infeção por VIH-1 (após exclusão de infeção por VIH-1 grupo O), com ARN VIH-1 <50 cópias/mL (supressão virológica) há mais de três meses no seu atual regime de terapêutica antirretrovírica combinada.	<p>Não licenciado na Europa para tratamento inicial de doentes infetados por VIH. porém, em alguns países, a experiência acumulada de prescrição inicial desta combinação de dose fixa, em doentes com carga vírica não previamente suprimida, tem sustentado a prescrição desta associação nestas circunstâncias. Devem ser mantidas as precauções referidas para cada um dos fármacos que compõem esta combinação de dose fixa.</p> <p>É a única associação de doses fixas com duas classes diferentes de ARV atualmente disponível, o que possibilita a administração de 1 único comprimido diário.</p>

3.2.2. Regimes Alternativos

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

Princípios gerais de prescrição

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

Tabela 4 – Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1: regimes alternativos.

A	B	Observações
NNITR	N(t)ITR	
RPV	TDF/FTC	TDF/FTC coformulado em comprimido único. RPV/TDF/FTC coformulado em comprimido único, aguarda aprovação no Infarmed.
IP potenciado com Ritonavir	TDF/FTC ou ABC/3TC ou AZT/3TC	
LPV/r		LPV/r: 400/100 mg <i>bid</i> ou 800/200 mg <i>qd</i>
FPV/r		FPV/r: 700/100 mg <i>bid</i> ou 1400/200 mg <i>qd</i>
SQV/r		SQV/r: 1000/100 mg <i>bid</i> ou 2000/100 mg <i>qd</i>
Inibidor de CCR5		
MVC	TDF/FTC ou ABC/3TC ou AZT/3TC	Apenas para tratamento de doentes com VIH com tropismo CCR5.

Tabela 4 – Anexo. Terapêutica antirretrovírica combinada em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1. Regimes alternativos. Fármacos e coformulações

Fármaco /Associação	Recomendação de utilização	Observações
RPV	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com infeção por VIH-1, com carga vírica inicial <10⁵ cópias ARN-VIH-1/mL, em alternativa aos NNITR disponíveis. - Em doentes que não estejam em tratamento com inibidores da bomba de protões. - Em doentes não infetados por VIH-2, contra o qual este fármaco não é eficaz. 	<p>Aprovação por Infarmed expectável para o 2º semestre de 2012.</p> <p>A todos os doentes que iniciam TARc contendo RPV deve ser recomendado tomar este fármaco após uma refeição calórica contendo gorduras, para otimizar a absorção. A possibilidade de prescrição em regime de comprimido único contendo a associação RPV/TDF/FTC é uma das vantagens potenciais deste fármaco.</p>
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH1 nos quais não é possível a prescrição dos regimes preferenciais contendo IP. 	<p>Em comparação com FPV/r e SQV/r, é o único IP coformulado com RTV, sem interferência com os alimentos, com posologia cómoda, podendo ser administrado duas vezes ou uma vez por dia.</p>
FPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH-1 nos quais não é possível a prescrição dos regimes preferenciais contendo IP. 	<p>De acordo com o estudo KLEAN, não se verificou diferenças estatisticamente significativas entre FPV/r e LPV/r, quer em relação à tolerância (náuseas, vómitos e diarreia), quer em relação à dislipidemia.</p> <p>De acordo com as <i>Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents</i> (DHHS. 2012) também se admite a posologia de 1400/100mg <i>qd</i>.</p>
SQV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH-1 nos quais não é possível a prescrição dos regimes preferenciais contendo os IP. 	<p>A utilização deste fármaco está associada com o prolongamento do intervalo PR e QT no ECG, em indivíduos saudáveis. SQV/r está contraindicado em doentes com intervalo QT >450ms, em doentes com hipocaliemia e hipomagnesiemia refratárias, em doentes em tratamento com outros fármacos que prolongam o intervalo QT e em doentes em risco de ou com BAV completo sem <i>pacemaker</i> implantado.</p>
MVC	<ul style="list-style-type: none"> - Excepcionalmente em doentes nos quais não é possível prescrever um regime terapêutico com os fármacos preferenciais ou alternativos anteriormente discutidos. 	<p>Não licenciado na Europa para tratamento inicial de doentes infetados por VIH.</p>

TDF/FTC	- Em doentes com infeção por VIH-1, independentemente do valor da carga vírica basal.	Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal (BII) . A utilização de TDF/FTC (ou 3TC) em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.
ABC/3TC	- Em doentes infetados por VIH-1, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC). - Em doentes com valores de carga vírica plasmática <10 ⁵ cópias ARN VIH-1/mL.	Deve ser prescrito com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular >20% aos 10 anos. A utilização de ABC/3TC em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.
AZT/3TC	- Em doentes infetados por VIH-1 nos quais não é possível prescrever um regime terapêutico com os fármacos preferenciais.	Sendo uma combinação aceitável mas não satisfatória, é necessária informação adicional para sustentar a associação com alguns dos novos fármacos, nomeadamente RPV (CIII) . AZT pode causar mielossupressão, lipoatrofia e, raramente, acidose láctica com esteatose hepática.

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

4.1 Que esquemas prescrever

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

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

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

Princípios Gerais de Prescrição

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

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

Tabela 5. - Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-2: regimes preferenciais

A	B	Observações
IP potenciado com Ritonavir	N(t)ITR	
LPV/r	TDF/FTC ou ABC/3TC ou AZT/3TC	TDF/FTC coformulado em comprimido único. ABC/3TC coformulado em comprimido único. AZT/3TC coformulado em comprimido único.
SQV/r		
DRV/r		
IT1		
RAL	TDF/FTC ABC/3TC	

Tabela 4 – Anexo. Terapêutica antirretrovírica combinada em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-2. Regimes preferenciais: fármacos e coformulações.

Fármaco/ Associação	Recomendação de utilização	Observações
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH-2, regimes contendo este IP/r revelaram resposta virológica e imunológica satisfatórias, de acordo com um estudo europeu. - Em grávidas infetadas por VIH-2 é o IP de eleição, se bem tolerado e na ausência de contra-indicações. 	É o único IP coformulado com Ritonavir disponível.
SQV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH-2, que revelam intolerância ou contra-indicação a LPV/r, ou após insucesso terapêutico com combinações contendo LPV/r. - Em grávidas infetadas por VIH-2 é o IP alternativo em caso de intolerância ou de contra-indicação a LPV/r. 	A utilização deste fármaco está associada ao prolongamento do intervalo PR e QT no ECG, em indivíduos saudáveis. SQV/r está contra-indicado em doentes com intervalo QT >450ms, em doentes com hipocaliemia e hipomagnesiemia refratárias, em doentes em tratamento com outros fármacos que prolongam o intervalo QT e em doentes em risco de ou com BAV completo sem <i>pacemaker</i> implantado.
DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com intolerância ou contra-indicações para o tratamento com LPV/r e SQV/r. - Em grávidas infetadas por VIH-2 intolerantes a LPV/r ou SQV/r, após ponderada a relação risco-benefício em conjunto com a grávida. 	Na infeção por VIH-2, a posologia 600mg/100mg bid é a única cuja efetividade foi avaliada.
RAL		Não há, neste momento dados disponíveis acerca das combinações terapêuticas mais eficazes que incluam este fármaco, pelo que a sua prescrição deve ser efetuada em protocolos de investigação clínica.
TDF/FTC	- Em doentes com infeção por VIH-2, independentemente do valor da carga vírica basal.	Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal (BII).
ABC/3TC	- Em doentes infetados por VIH-2, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC).	Esta coformulação deve ser prescrita com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular >20% aos 10 anos.

AZT/3TC	- Em doentes infetados por VIH-2 nos quais não é possível prescrever um regime terapêutico com TDF/FTC ou ABC/3TC.	Sendo uma combinação aceitável mas não satisfatória, é necessária informação adicional para sustentar a associação com alguns dos novos fármacos. AZT pode causar mielossupressão, lipoatrofia e, raramente, acidose láctica com esteatose hepática.
----------------	--	--

Notas adicionais

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

5. Recomendações para o início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1 e VIH-2.

Considerações Finais

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

6. Recomendações para o início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1 e VIH-2.

Documentos de referência.

1. European AIDS Clinical Society. **European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe.** Versão 6.0, 2011. Disponível em http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6_english.pdf. Acedido em 15.05.2012.
2. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. **Documento de Consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012).** Disponível em http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocConsensoTARGESIDA_PNS2012.pdf. Acedido em 15.05.2012.
3. British HIV Association. **BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012.** Versão final (pré-publicação). Disponível em <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/120430TreatmentGuidelines.pdf>. Acedido em 15.05.2012.
4. Foreman C, Gazzard B, Johnson M, Sharott P, Collins S. **Maintaining cost-effective access to antiretroviral drug therapy through a collaborative approach to drug procurement, consensus treatment guidelines and regular audit: the experience of London HIV commissioners and providers.** Sex Transm Infect. 2012 Mar;88(2):112-5.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.** Department of Health and Human Services. 1-239. 2012. Disponível em <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acedido em 15.05.2012.
6. Soriano V, Gomes P, Heneine W, *et al.* **Human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) in Portugal: clinical spectrum, circulating subtypes, virus isolation and plasma viral load.** J Med Virol 2000;61:111-16.
7. Witvrow M, Pannecouque C, Switzer WM, *et al.* **Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis.** Antivir Ther 2004;9:57-65.
8. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, *et al.* **Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use.** Chem Biol Drug Des 2008;71:298-305.
9. Roquebert B, Damond F, Collin G, *et al.* **HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir *in vitro*.** J Antimicrob Chemother 2008;62:914-20.
10. Bernard A, Damond F, Campa P, *et al.* **Good response to lopinavir/ritonavir - containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve HIV-2 infected patients.** AIDS 2009;23:1171-79.
11. Bernard A, van Sighem A, Taieb A, *et al.* **Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2 infected patients: the ACHIEV2E.** Clin Infect Dis 2011;52:1257-66.

7. Recomendações para o início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1 e VIH-2.

Lista de siglas e acrónimos

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