



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

• 2002/2003 • MINISTÉRIO DA SAÚDE •

Introdução

Em outubro de 2002, a Coordenação 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 a Coordenação na revisão das estratégias para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em adultos e adolescentes.

A compreensão progressiva sobre a dinâmica viral e celular, e o melhor conhecimento dos mecanismos de ação farmacológica dos medicamentos anti-retrovirais e de resistência viral a estas drogas têm permitido substanciais avanços no controle clínico da imunodeficiência causada pelo HIV.

Entretanto, a terapia anti-retroviral é um campo extremamente complexo e dinâmico. A elaboração de recomendações para o seu uso implica em constantes reavaliações que levem em conta os progressos científicos e os aspectos operacionais ligados ao seu uso em larga escala, de maneira a 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 o acesso universal e gratuito ao tratamento anti-retroviral no Sistema Único de Saúde. De acordo com a Lei 9.313/96, é da 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 da Coordenação Nacional de DST e Aids. Dentro desta regulamentação, o Ministério da Saúde instituiu o Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral de Adultos e Adolescentes, para tratar de forma técnica e com qualidade a questão do tratamento dos pacientes infectados pelo HIV.

Os principais objetivos da elaboração do documento de recomendações para terapia anti-retroviral são: 1) definir as 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 médico-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 desse comitê. Além disso, foram convidados representantes de organizações não-governamentais para as reuniões do comitê garantindo a participação da sociedade civil nesse processo.

Recomendações terapêuticas

A abordagem clínica da infecção pelo HIV e suas complicações têm se tornado cada vez mais complexas nos últimos anos. Com o advento da terapia anti-retroviral potente, as manifestações clínicas da infecção pelo HIV tornaram-se menos frequentes e houve melhora substancial do prognóstico e da qualidade de vida dos indivíduos infectados. Entretanto, a resistência viral, a toxicidade das drogas e a necessidade de alta adesão ao tratamento ainda permanecem como importantes problemas, tornando necessária a avaliação cuidadosa de riscos e benefícios da terapia anti-retroviral no momento de sua indicação. Esse aumento progressivo da complexidade da terapia anti-retroviral vem exigindo do médico assistente contínua atualização. Além disso, o cuidado de excelência em 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 possíveis complicações frequentemente associadas à infecção pelo HIV. Recomenda-se, sempre que possível, que o tratamento seja conduzido por médico experiente no manejo de pacientes infectados pelo HIV, preferencialmente integrado em equipe multidisciplinar, para permitir cuidado mais adequado.

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. Entretanto, 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/ou disfunção de linfócitos T que expressam o antígeno de membrana CD4 (linfócitos

TCD4+) 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 por meio das infecções oportunistas e neoplasias que caracterizam a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Aids). Portanto, a supressão intensa e contínua da replicação viral é desejável para que seja possível diminuir ou reverter o dano imunológico.

Neste documento, foram reexaminados os critérios estabelecidos nas recomendações anteriores para tratamento e uso de medicamentos anti-retrovirais. Foram novamente definidos esquemas preferenciais e alternativos para início de tratamento. Além disso, procurou-se racionalizar melhor o uso dos medicamentos anti-retrovirais, sobretudo na terapia inicial, visando facilitar as decisões terapêuticas por parte dos médicos, em particular daqueles que não são especialistas no assunto. Para isso, estabeleceu-se uma divisão em drogas e esquemas de primeira e segunda linha. Embora em algumas situações ocorram diferenças relativas em termos de potência, os critérios principais que nortearam esta classificação foram potencial de adesão e toxicidade específica dos medicamentos, tanto em seu uso isolado quanto nas possíveis combinações.

O tratamento anti-retroviral continua sendo indicado para todos os pacientes infectados pelo HIV, sintomáticos ou assintomáticos, que apresentam contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200/mm³.

Quando o paciente assintomático apresenta contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e 350/mm³, o início da terapia anti-retroviral deve ser considerado conforme a evolução dos parâmetros imunológicos (contagem de linfócitos T-CD4+), virológicos (carga viral) e 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 frequentes, já que a queda dos linfócitos T-CD4+ para menos de 200/mm³ é indesejável, por estar associada a um aumento acentuado na incidência de infecções oportunistas e a resposta terapêutica menos duradoura.

O uso de esquemas anti-retrovirais potentes (três ou mais drogas) está recomendado para todos os pacientes em início de tratamento. Esquemas de terapia dupla (dois análogos de nucleosídeos) não estão mais indicados para início de tratamento e para os casos de co-infecção HIV-tuberculose, sendo, entretanto, mantidos somente como opção de quimioprofilaxia em algumas situações de exposição ocupacional. Os pacientes que já estejam em terapia dupla e que se encontram estáveis clínica, imunológica e virológicamente poderão permanecer com o mesmo esquema terapêutico. No entanto, mesmo para esses pacientes, essa modalidade de tratamento deve ser considerada subótima. Após cuidadosa avaliação clínico-laboratorial, a troca por um esquema mais potente pode ser considerada pelo médico e paciente.

Em pacientes com carga viral plasmática elevada (acima de 100.000 cópias/ml) e/ou imunodeficiência mais grave (contagem de linfócitos-T CD4+ abaixo de 200/mm³), o esquema com associação de três inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

(ITRN) (zidovudina ou estavudina associada a lamivudina e ao abacavir) pode ser menos eficaz que aqueles com inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN) ou inibidores de protease (IP). Pode, entretanto, ser indicado como opção para terapia inicial em algumas situações específicas, como nos casos de uso concomitante de rifampicina e/ou hepatopatias graves.

Em pacientes sintomáticos e/ou com contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200/mm³ com indicação de terapia inicial com ITRNN, o uso do efavirenz (EFV) é preferível em relação à nevirapina (NVP).

O uso de IP passou a ter sua indicação mais restrita, sendo recomendado na terapia inicial apenas para pacientes sintomáticos, assintomáticos com imunodeficiência grave (contagem de células T-CD4+ abaixo de 200/mm³) e como opção em situações de resgate terapêutico. Dentro desse grupo farmacológico, o nelfinavir e a associação lopinavir/ritonavir foram indicados como drogas de primeira escolha na terapia inicial em relação aos demais IP disponíveis, pelo melhor perfil de toxicidade e por favorecerem melhor adesão terapêutica.

O amprenavir (APV) passou a ser indicado somente como opção para pacientes que apresentaram falhas terapêuticas com esquemas contendo outros IP. Exceto para pacientes com insuficiência hepática, deve ser prescrito sempre em associação com o ritonavir (RTV) como adjuvante farmacológico, o que permite redução de sua dose e melhor tolerância.

Devido à baixa biodisponibilidade do saquinavir (SQV) quando usado como único IP, seu uso permanece restrito à associação com RTV, este último como adjuvante farmacológico. Entretanto, além da opção de 400 mg de SQV com 400 mg de RTV duas vezes ao dia, foi incluída a posologia 1.000 mg de SQV e 100 mg de RTV duas vezes ao dia.

A opção de uso da associação de 400 mg de indinavir (IDV) com 400 mg de RTV continua excluída, mantendo-se apenas as associações nas doses em que o RTV atua como um adjuvante farmacológico, melhorando as propriedades farmacocinéticas da primeira. Por causa da alta frequência de efeitos indesejáveis, essa associação fica recomendada apenas como esquema de segunda escolha para terapia inicial e como opção no caso de falha terapêutica. As doses recomendadas são de 800 mg de IDV com 100 mg de RTV para pacientes sem uso prévio de IP (terapia inicial ou de resgate de esquemas sem IP) e de 800 mg de IDV com 200 mg nas outras situações de resgate, sempre duas vezes ao dia. O uso de indinavir e ritonavir como únicos IP de esquema foram retirados da recomendação para tratamento inicial em pacientes infectados pelo HIV devido a posologias inconvenientes e maior risco de intolerância. Entretanto, o uso do indinavir como único IP do esquema pode ser considerado em situações de quimioprofilaxia para exposição ocupacional ou sexual ao HIV, no tratamento de pacientes HIV+ com insuficiência hepática e em pacientes já em uso prévio de IDV como único IP no esquema ARV que estejam apresentando boa resposta terapêutica. O uso de ritonavir como único IP do esquema anti-retroviral pode ser considerado no tratamento de pacientes com co-infecção HIV-tuberculose.

Foram mantidas as exclusões da zalcitabina (ddC) e da delavirdina (DLV) como opção de terapia.

Quando iniciar o tratamento anti-retroviral

Definir o momento de iniciar o tratamento anti-retroviral é uma das mais importantes decisões a serem tomadas 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 desse agente infeccioso não pode ser obtida com os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis. Apesar dos avanços terapêuticos, estima-se que 10-20% dos pacientes que iniciam o tratamento com os esquemas atuais não conseguem suprimir a viremia de forma satisfatória após alguns meses de terapia (falha virológica primária) e cerca de 20-50% 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 de resgate subsequentes progressivamente menor.

Assim, a falha terapêutica, principalmente por resistência às drogas atualmente disponíveis, é um fenômeno esperado e um número crescente de pacientes já se encontra sem opções de medicamentos anti-retrovirais com atividade comprovável clínica e/ou laboratorialmente, pelo teste de genotipagem e/ou fenotipagem. Além disso, atualmente são conhecidos vários efeitos colaterais significativos dos anti-retrovirais que não eram evidentes quando se iniciou sua utilização terapêutica. O desenvolvimento de neuropatia, hepatotoxicidade, pancreatite, lipodistrofia, diabetes, dislipidemia, osteoporose e acidose láctica estão entre as complicações associadas à terapia que podem piorar consideravelmente a qualidade de vida do indivíduo infectado pelo HIV.

Além da avaliação clínica, a contagem de linfócitos T-CD4+ (em valores percentuais e absolutos) e a motivação do paciente para o tratamento são parâmetros fundamentais a serem considerados para a decisão de iniciar ou não o tratamento. 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 podem auxiliar na decisão de se iniciar ou não o tratamento. A carga não deve ser verificada antes de três a quatro semanas após a resolução de qualquer infecção intercorrente ou vacinação, pois nessas situações pode ocorrer alteração transitória de seus valores.

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 da sua progressão. É fundamental que essa decisão considere também o desejo do paciente de se tratar, sua compreensão sobre as mudanças que o tratamento pode trazer à sua vida e o empenho que será necessário para a manutenção da adesão adequada ao tratamento. Devem ser considerados, igualmente, o risco de desenvolvimento de efeitos colaterais, a chance de o

paciente aderir ao esquema prescrito, o risco do desenvolvimento de resistência e a limitação de futuras opções terapêuticas.

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/mm³). Para os pacientes assintomáticos e com contagem de linfócitos T-CD4+ acima de 350 /mm³, não há comprovação desse benefício, ou, mesmo que exista, é insuficiente para contrabalançar o possível aparecimento de problemas ligados à toxicidade e à adesão aos esquemas atualmente disponíveis. Além disso, contra o início precoce de terapia anti-retroviral, pesa a comprovação de reconstituição imunológica adequada na maioria dos pacientes que iniciam o tratamento com contagem de T-CD4+ entre 200 e 350/mm³.

Estudos recentes também demonstraram que não existe pior prognóstico, do ponto de vista imunológico ou clínico, para pacientes que iniciam a terapia anti-retroviral com contagem de linfócitos T-CD4+ próxima a 200/mm³, quando comparados com aqueles que iniciam a terapia com contagem próxima a 350 células/mm³. Dessa forma, o adiamento do início da terapia anti-retroviral diminui a exposição do paciente aos anti-retrovirais e, conseqüentemente, o risco de efeitos colaterais e resistência viral, não comprometendo a qualidade de vida e aumentando a chance de vir a beneficiar-se de drogas melhores e mais potentes que venham a ser desenvolvidas.

Em síntese, o início da terapia está claramente indicado para todo paciente com manifestações clínicas associadas ao HIV, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+ e da carga viral plasmática, e para pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200/mm³, independentemente da presença de sintomas ou magnitude da carga viral. Quimioprofilaxia para infecções oportunistas, tais como pneumocistose e toxoplasmose, também deve ser iniciada para esses pacientes (ver Quadro III).

Para pacientes assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e 350/mm³, o tratamento pode ser considerado, embora muitos especialistas prefiram não iniciá-lo e apenas acompanhar a evolução clínica e laboratorial, reservando o tratamento para aqueles que apresentam piora clínica, imunológica ou virológica. Os pacientes nessa situação devem ser monitorados clínica e laboratorialmente em intervalos mais curtos (no mínimo três vezes ao ano), com particular atenção àqueles com níveis elevados de carga viral, para que o tratamento possa ser iniciado assim que ocorra piora imunológica, ou seja, queda significativa (maior que 25%) da contagem de linfócitos T-CD4+. Na impossibilidade de monitoramento freqüente da contagem de linfócitos T-CD4+, o tratamento deve ser iniciado. Além disso, quanto mais próxima de 200 células/mm³ for a contagem de linfócitos T-CD4+ e/ou maior a carga viral plasmática (particularmente se maior que 100.000 cópias/mm³), mais forte será a indicação para ser iniciada a terapia anti-retroviral. O tratamento não está indicado para pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ maior que 350 células/mm³.

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 para pacientes assintomáticos com menos de 1.000 linfócitos totais/mm³ 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 células/mm³.

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 consequências da não-adesão.

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

Que combinação de drogas utilizar para o início do tratamento?

A decisão quanto ao esquema a ser utilizado na terapia inicial deverá ser feita de forma individualizada, baseada nos parâmetros clínicos e laboratoriais do paciente e farmacológicos das drogas anti-retrovirais disponíveis.

A terapia inicial geralmente é composta por dois ITRN associados a um ITRNN. Nos pacientes com imunodeficiência mais grave (linfócitos-T CD4+ abaixo de 200/mm³), sintomáticos ou assintomáticos, o ITRNN deve ser preferencialmente o efavirenz, e existe a alternativa de, ao invés de um ITRNN, se utilizar um IP associado aos dois ITRN.

Em situações especiais, já citadas anteriormente, poderá ser empregado o esquema de três ITRN, com zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) e abacavir (ABC). Recorde-se, no entanto, que essa última droga está associada a um risco de reações graves de hipersensibilidade, potencialmente fatais.

Sempre que houver suspeita dessas reações, o esquema anti-retroviral deve ser imediatamente suspenso e fica formalmente contra-indicada a reintrodução do ABC. Em indivíduos com intolerância ou toxicidade graves ao AZT considerar sua substituição por d4T também no esquema de três ITRN.

Na escolha da combinação de ITRN para compor o esquema anti-retroviral inicial com ITRNN ou IP, estão recomendadas preferencialmente as associações AZT/3TC e d4T/3TC. As associações AZT/ddI (com maior número de comprimidos), ddI/3TC (menos avaliada em estudos clínicos) e ddI/d4T (com maior potencial de toxicidade) permanecem como opções de segunda escolha.

Quanto aos esquemas triplos com ITRNN ou com IP, inexistem, para a maioria das associações, dados comparativos que favoreçam um ou outro esquema. No passado, alguns especialistas sugeriam utilização preferencial dos esquemas com IP para terapia inicial de pacientes com doença mais avançada. Hoje, entretanto, estão disponíveis dados suficientes para

demonstrar ser o efavirenz droga igualmente eficiente nesse tipo de situação. Já a nevirapina, embora permaneça como útil alternativa para pacientes assintomáticos com contagem de células T-CD4+ acima de 200/mm³ é menos potente e deve ser evitada nos casos de imunodeficiência avançada, a não ser que haja contra-indicação para uso de efavirenz e de IP. Quanto aos IP atualmente disponíveis, o Comitê Assessor avaliou o perfil de toxicidade e o potencial de adesão e indicou o nelfinavir e a associação lopinavir/ritonavir como drogas de primeira escolha em relação ao indinavir (com ou sem ritonavir) e a associação saquinavir/ritonavir.

O uso do ritonavir (RTV) em doses baixas como adjuvante farmacológico do APV, IDV, LPV ou SQV, altera o perfil farmacocinético do IP combinado, permitindo a redução da quantidade diária de cápsulas e a ampliação do intervalo entre as doses, aumentando a potência e favorecendo melhor adesão ao tratamento. No caso do indinavir, a associação do ritonavir também torna desnecessário o jejum, embora a necessidade de hidratação vigorosa seja mantida e até mesmo enfatizada.

Esquemas com ITRNN são menos freqüentemente associados com ocorrência de lipodistrofia e outros efeitos colaterais de longo prazo associados aos IP, embora tanto a lipodistrofia como a dislipidemia já tenham sido documentadas com EFV.

Assim sendo, considerando-se as circunstâncias acima citadas, a escolha do esquema anti-retroviral dependerá da análise pelo médico das vantagens e desvantagens de cada associação para aquele paciente em particular, conforme seus hábitos de vida, sua maior ou menor facilidade de adesão, a presença de co-morbidades e o uso concomitante de outros medicamentos.

A terapia anti-retroviral inicial com apenas uma ou duas drogas é considerada inadequada e não deve ser utilizada. O uso isolado do AZT é aceitável apenas para quimioprofilaxia da transmissão vertical, quando não houver indicação de tratamento anti-retroviral para a mulher, em algumas situações. Para mais detalhes sobre o uso de anti-retrovirais na gestante, ver o documento "*Recomendações para Profilaxia da Transmissão Materno-Infantil do HIV e Terapia Anti-retroviral em Gestantes, 2002*", do Ministério da Saúde.

O uso de esquemas anti-retrovirais potentes está recomendado para todos os pacientes em início de tratamento. Esquemas duplos (associação isolada de dois análogos de nucleosídeos) não estão mais indicados para início da terapia anti-retroviral.

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 e o RTV (quando único IP do esquema), para diminuir a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos (ver Quadro VI).

No que se refere às interações medicamentosas, é importante que o paciente seja questionado sobre o uso de outros medicamentos (prescritos ou não, inclusive fitoterápicos e outras substâncias "alternativas") e orientado sobre os riscos, principalmente quando se considera que a automedicação é muito freqüente no Brasil.

Os Quadros IIa e IIb apresentam as combinações recomendadas para início de tratamento anti-retroviral.

O Quadro IV lista associações e esquemas de tratamento não-aceitáveis, visto que podem ser antagônicas, potencializar toxicidades ou gerar interações medicamentosas indesejáveis, enquanto que os Quadros VI e VII descrevem as apresentações farmacêuticas, posologias, interações e efeitos adversos dos anti-retrovirais. O Quadro IX 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+.

Em relação à queda da carga viral, sua velocidade geralmente varia de acordo com a carga viral inicial, o número de linfócitos T-CD4+, a exposição prévia a anti-retrovirais, a potência do esquema, a adesão ao tratamento e a ocorrência prévia de infecções oportunistas.

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 método laboratorial) dentro de um período de seis meses, deve-se considerar como resultado positivo uma grande redução nos seus valores (maior que um log ou 90% da carga viral inicial nas primeiras quatro a seis semanas; ou maior que dois log ou 99%, após 12 a 16 semanas), seguida de manutenção em níveis baixos (abaixo de 10.000 cópias/ml).

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

Com o tratamento, a contagem dos linfócitos T-CD4+ geralmente tem recuperação de modo mais lento que a redução da carga viral, mas espera-se que ocorra a interrupção de sua queda 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 imunológicos e/ou virológicos. 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 avan-

çada, o aparecimento de infecção oportunista pode não estar associado à falha terapêutica, pois a imunodeficiência pode persistir mesmo com carga viral abaixo dos níveis de detecção. Por outro lado, o início da terapia anti-retroviral potente pode propiciar reconstrução 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 B e citomegalovirose. É possível também que essa recuperação imunológica leve ao desenvolvimento de apresentações atípicas de algumas infecções oportunistas, tais como: virrite por citomegalovírus, reação paradoxal na tuberculose e adenite criptocócica. Esses 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, nessas 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+ (diminuição 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, 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 um intervalo mínimo de uma semana.

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 melhor a evolução desses parâmetros, antes que se decida realizar mudanças no esquema terapêutico. Alguns estudos mostraram que, nessas situações, a contagem de linfócitos T-CD4+ é o melhor indicador da resposta terapêutica, devendo, preferencialmente, ser monitorada com intervalo de tempo menor que quatro meses para eventual modificação do esquema. Entretanto, pacientes com carga viral indetectável, porém sem elevação significativa da contagem de células T-CD4+, a troca do esquema terapêutico em geral não se associa com aumento da linfometria CD4 (exceto se a não elevação desse parâmetro laboratorial estiver relacionada com toxicidade medular induzida pela zidovudina).

A falha de resposta a esquema terapêutico pode ocorrer por diferentes motivos, incluindo resistência viral prévia a um ou mais agentes, absorção gastrointestinal alterada, resistência celular, interações medicamentosas e não-adesão do paciente 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 se concluir, definitivamente, que houve falha terapêutica por resistência viral e prosseguir para a mudança do esquema terapêutico, é importante certificar se 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, sugere-se sua correção e nova avaliação clínico-laboratorial após algumas semanas, antes de ser modificado o esquema terapêutico. Deve-se lembrar 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-irregulares 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 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 suspeita de estar causando o problema 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, náuseas, vômitos e dor abdominal, geralmente são leves, respondem a medicamentos 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 estar interferindo com as concentrações plasmáticas do medicamento (ver 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, 2002*", do Ministério da Saúde).

Uma vez caracterizada a falha terapêutica, a escolha do novo esquema deve considerar os

medicamentos já utilizados, a possível resistência cruzada entre os anti-retrovirais e a chance de o 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 ARV pertencentes a classes terapêuticas ainda não utilizadas pelo paciente.

Caso essa 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. Com exceção da lamivudina, os ITRN apresentam maior barreira genética à resistência viral, sendo que esta se desenvolve mais lentamente e a ocorrência de resistência cruzada é relativamente mais limitada. 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. Já com os ITRNN, que apresentam barreira genética pequena, a resistência cruzada entre as drogas é comum e pode se desenvolver rapidamente, freqüentemente com única mutação no genoma viral, implicando quase sempre em elevada resistência às outras drogas da mesma classe. Dessa 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 são importantes componentes para aumentar a eficácia dos esquemas de resgate de pacientes com experiência prévia a IP. 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 o impacto dessa situação clínica.

Em pacientes com uma ou duas falhas terapêuticas, o objetivo do tratamento é novamente suprimir a viremia a níveis indetectáveis com o novo esquema anti-retroviral. Entretanto, em pacientes com múltiplas falhas terapêuticas e/ou evidências de resistência a múltiplas drogas, esse objetivo é difícil de ser alcançado com as opções terapêuticas atualmente disponíveis. Nesses pacientes, o objetivo da terapia deve ser a manutenção dos níveis de viremia relativamente estáveis com o novo esquema para prevenir/minimizar o agravamento do dano imune e/ou progressão clínica da imunodeficiência, até que novas combinações de medicamentos estejam disponíveis.

O Quadro V apresenta os possíveis esquemas de resgate recomendados para situações de falha terapêutica. No Quadro VII, estão listadas as principais interações medicamentosas, envolvendo as drogas anti-retrovirais disponíveis. O Quadro XI 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 continuam sendo avaliados em diversos ensaios clínicos, na tentativa de facilitar a indicação do melhor esquema para início do tratamento ou para resgate. Entretanto, apesar de a maioria desses estudos mostrarem benefícios na redução da carga viral com o uso do teste de genotipagem na seleção de esquemas anti-retrovirais de resgate (particularmente quando associado à avaliação dos dados clínicos e da história de terapia anti-retroviral por um especialista), e alguns desses testes estarem aprovados para uso clínico, os dados disponíveis até o momento não permitem a definição de seu real papel na seleção dos esquemas terapêuticos anti-retrovirais.

A Coordenação 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. Essa 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.

Considerações sobre interrupção e modificações do tratamento

Em pacientes estáveis clinicamente, que evoluem com aumento da carga viral e que já fizeram uso dos anti-retrovirais disponíveis, recomenda-se manter o esquema terapêutico na expectativa da disponibilidade de novos medicamentos. Vários estudos clínicos têm verificado que os pacientes continuam a se beneficiar do uso de esquemas anti-retrovirais potentes, mesmo quando ocorre o rebote da carga viral, principalmente na vigência de aumento do número de linfócitos T-CD4+ e estabilidade clínica.

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.

A interrupção periódica do tratamento em pacientes em falha e sem opção terapêutica com a expectativa de “reverter” o perfil de resistência da cepa predominante (*drug holiday*) não é recomendada. Nesses pacientes, que frequentemente apresentam contagens mais baixas de linfócitos TCD4+, tem-se verificado que a interrupção do tratamento pode levar à queda expressiva do número de linfócitos-T CD4+, que representa, muitas vezes, elevado risco de infecções oportunistas.

Diante da necessidade de se 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, posteriormente, para se 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 ARV. No caso de desenvolvimento de toxicidade ou de introdução de drogas com interações medicamentosas (ex: rifampicina para paciente em uso de indinavir ou nelfinavir), o esquema anti-retroviral deve ser modificado e não interrompido.

Pacientes que atingem bom controle clínico e laboratorial após início do tratamento, particularmente aqueles cujo esquema inaugural envolve 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 cutâneo 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 é, frequentemente, confundido com mononucleose ou outras doenças virais.

Do ponto de vista imunopatogênico, essa fase da infecção pelo HIV caracteriza-se pela taxa de replicação viral elevada, com níveis plasmáticos podendo alcançar valores elevados e com 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. Esse patamar (*set point*), após o período de

infecção aguda, parece ter grande valor prognóstico quanto ao risco de evolução para doença sintomática futura, o que tem motivado alguns pesquisadores a preconizarem o tratamento já nesta fase, para reduzir este nível atingido após a infecção primária e diminuir o risco de adoecimento no futuro. Todavia, estudos sugerem que a erradicação do HIV não parece ser possível com os medicamentos disponíveis, mesmo se utilizados precocemente, e ainda não permitem concluir se o benefício em longo prazo justificaria 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 utilizam essa droga apresentam taxa de sucesso terapêutico de 90% a 95% quando adequadamente utilizados. Entretanto, na utilização concomitante da rifampicina com certos ITRNN e/ou IP ocorre interação farmacológica entre essas drogas no sistema microssomal hepático, que pode reduzir significativamente os níveis séricos desses anti-retrovirais e, conseqüentemente, aumentar o risco de 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. Nas situações expostas, o paciente co-infectado pode ser prejudicado, tanto pela não utilização do IP e/ou ITRNN indicados para seu tratamento, como pela não utilização da rifampicina.

A rifampicina pode ser utilizada com qualquer ITRN, pois não existem interações significativas com essas drogas. Dados farmacocinéticos recentes indicam que o efavirenz ou o ritonavir associado ao saquinavir também pode ser utilizado, sem ajuste de doses, por pacientes em uso de rifampicina. O uso de nevirapina, apesar do risco teórico de hepatotoxicidade quando em uso concomitante com drogas antituberculose, pode ser considerado em 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. Devido às incertezas quanto à real importância das interações farmacológicas na utilização concomitante de rifampicina com IP ou ITRNN, recomenda-se que o uso dessas associações seja feito criteriosamente.

Deve-se ter especial atenção para a possibilidade de falha no tratamento da tuberculose ou no tratamento anti-retroviral e para efeitos colaterais e/ou tóxicos.

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 deverá ser modificado apenas para evitar interações indesejáveis com a rifampicina.

O adoecimento por tuberculose freqüentemente promove o fenômeno de *transativação heteróloga* do HIV. Isso provoca elevação da carga viral e diminuição da contagem de linfócitos TCD4+, dificultando a interpretação desses 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, além da 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. Em pacientes com imunodeficiência mais grave (contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200/mm³) e/ou carga viral mais elevada (acima de 100.000 cópias/ml), deve-se usar preferencialmente esquemas anti-retrovirais mais potentes, contendo ITRNN ou IP compatíveis.

Pacientes que não possam utilizar um dos esquemas anti-retrovirais compatíveis com rifampicina, deverão ser tratados com o esquema alternativo para pacientes intolerantes a 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 a ocorrência de efeitos colaterais, particularmente nas primeiras semanas de tratamento. Portanto, deve-se considerar, sempre que possível, a possibilidade de ser adiado o início de tratamento anti-retroviral em pacientes com co-infecção HIV-tuberculose, principalmente naqueles que apresentam quadros de imunodeficiência menos avançados.

O Quadro VIII apresenta as recomendações terapêuticas para ambas as infecções conforme a situação clínico-laboratorial do paciente. Para mais detalhes, ver o documento "**Atualização das Recomendações para Tratamento da Co-Infecção HIV-Tuberculose em Adultos e Adolescentes, 2001**", do Ministério da Saúde.

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, por causa da 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/mm³ por um período de cerca de seis meses para a maioria das infecções.

Diversos estudos controlados demonstraram que a profilaxia primária e secundária para pneumocitose e toxoplasmose pode ser interrompida 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/mm³ (e acima de 15% em valores percentuais) por um período de três a seis meses. Para pacientes em uso de profilaxia para micobacteriose do complexo *avium-intracellulare*, criptococose e citomegalovirose, a mesma pode ser suspensa com segurança se a contagem de linfócitos de T-CD4+ estiver acima de 100/mm³ pelo período de 3-6 meses. Entretanto, caso o paciente apresente redução dos valores de linfócitos de T-CD4+ até níveis abaixo dos valores estipulados, deve-se reiniciar a profilaxia e mantê-la até nova recuperação segundo os mesmos parâmetros. Para outras infecções oportunistas, não se recomenda a interrupção da profilaxia até que estudos conclusivos sejam realizados (ver Quadro X).

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 dessa 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 a fonte for conhecida, 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 1. Quando indicada, a duração da quimioprofilaxia é de quatro semanas. O

profissional exposto deve ser submetido a 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, indinavir 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 nessa 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 "*Manual de Condutas em Exposição Ocupacional a Material Biológico: Hepatites e HIV*", 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 protocolos clínicos, mas a sua real eficácia ainda não está determinada. As circunstâncias em que seu uso deve ser recomendado ainda não estão inteiramente estabelecidas. 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), a quimioprofilaxia com anti-retrovirais pode ser considerada.

Para estas situações, o Ministério da Saúde vem constituindo uma Rede de Serviços qualificados e credenciados. A dispensação de anti-retrovirais para essa 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 dessa 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 nessas 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 coadjuvante 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 aconselhamento e a acolhida no primeiro momento 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 esse 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.

Quadro I: RECOMENDAÇÕES PARA INÍCIO DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

Assintomáticos sem contagem de linfócitos T-CD4+ disponível	Não tratar ⁽¹⁾
Assintomáticos com CD4 > 350 células/mm ³	Não tratar
Assintomáticos com CD4 entre 200 e 350 células/mm ³	Considerar tratamento ^(2,3)
Assintomáticos com CD4 <200 células/mm ³	Tratar + quimioprofilaxia para IO ⁽⁴⁾
Sintomáticos ⁽⁵⁾	Tratar + quimioprofilaxia para IO ⁽⁴⁾

(1) Em situações excepcionais (impossibilidade de acesso à contagem de linfócitos T-CD4+), a introdução da terapia anti-retroviral (e de profilaxias primárias) deve ser considerada para pacientes com menos de 1.000 linfócitos totais/mm³, especialmente se hemoglobina < 13g/dl, pela grande probabilidade da contagem de linfócitos T-CD4+ ser < 200/ mm³.

(2) Tendo em vista que o risco de desenvolvimento de infecções oportunistas em curto prazo é baixo, muitos especialistas preferem não iniciar o tratamento e monitorar o paciente com realização de contagens de linfócitos T-CD4+ e quantificação da carga viral plasmática. Na impossibilidade da realização frequente (no mínimo três vezes ao ano) de contagens de linfócitos T-CD4+, o tratamento deverá ser iniciado.

No caso de se optar pelo início do tratamento, é de grande importância considerar a motivação do paciente e a probabilidade de adesão antes de iniciar o tratamento.

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

(4) IO = infecções oportunistas; neste caso, Pneumonia por *P. carinii* e toxoplasmose.

(5) Ver definição no Quadro II.

Quadro II: TERAPIA INICIAL

Quadro IIa. Esquemas preferenciais de acordo com o estágio da infecção pelo HIV	
ASSINTOMÁTICO COM CD4 < 200/mm ³ ou SINTOMÁTICO	2 ITRN + ITRNN ^(1, 2) ou 2 ITRN + IP
ASSINTOMÁTICO COM CD4 ENTRE 200-350/mm ³	2 ITRN + ITRNN ⁽³⁾ ou 3 ITRN ⁽⁴⁾
ASSINTOMÁTICO CD4 > 350/mm ³	NÃO TRATAR

Quadro IIb. Drogas e combinações preferenciais		
GRUPO FARMACOLÓGICO	1ª ESCOLHA	2ª ESCOLHA
2 ITRN	AZT+3TC ou d4T+3TC	ddl+3TC OU ddl+d4T ou AZT+ddl
ITRNN	EFV	NVP
IP ⁽⁵⁾	NFV ou LPV/r	SQV/r ou IDV/r

Abreviaturas
 ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
 AZT = zidovudina; ddl = 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) Em pacientes com linfócitos T-CD4 < 200/mm³ ou sintomáticos, o EFV deve ser prescrito preferencialmente a NVP.

(2) AZT (ou d4T) + 3TC+ ABC podem ser indicados para pacientes em uso de rifampicina que não tolerem ITRNN ou em portadores de hepatopatia grave.

(3) Pacientes que apresentarem intolerância ao ITRNN podem utilizar IP.

(4) Pacientes com linfócitos T-CD4>200/ mm³ e carga viral abaixo de 100.000 cópias/ml têm a opção de usar três ITRN, especialmente se apresentarem intolerância a ITRNN. Entretanto, em caso de falha com este esquema, há risco de resistência a múltiplos ITRN.

(5) Utilizar somente em pacientes sintomáticos ou assintomáticos com linfócitos-T CD4 < 200/mm³.

Quadro III: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS QUE CARACTERIZAM IMUNODEFICIÊNCIA MODERADA A GRAVE EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PELO HIV COMPROVADO LABORATORIALMENTE

IMUNODEFICIÊNCIA MODERADA

- 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
- Tuberculose pulmonar atípica (*)
- Herpes zoster
- Infecções recorrentes do trato respiratório (pneumonia, sinusite).

IMUNODEFICIÊNCIA GRAVE

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

(*) Apesar de ser considerada uma doença oportunista, freqüentemente resultando de reativação endógena, a ocorrência de tuberculose com padrão clinico-radiológico típico (acometimento pulmonar apical) não caracteriza necessariamente comprometimento significativo da imunidade ou falha da terapia anti-retroviral.

Quadro IV: ASSOCIAÇÕES E ESQUEMAS DE TRATAMENTO INACEITÁVEIS

Monoterapias ⁽¹⁾

Qualquer terapia dupla inicial, exceto em quimioprofilaxia após acidente ocupacional

AZT + d4T

Indinavir + saquinavir

Saquinavir + nevirapina, exceto combinados com ritonavir

Saquinavir + efavirenz, exceto combinados com ritonavir

Amprenavir não associado ao ritonavir ⁽²⁾

Dois ou mais inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo

Três ou mais inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, exceto AZT+3TC+ABC ⁽³⁾

Três ou mais inibidores da protease (exceto em esquemas de regate com IP, nos quais o RTV é utilizado como adjuvante farmacológico)

Cinco ou mais anti-retrovirais, exceto quando dois ITRN + ITRNN associados a SQV/RTV, SQV/r, APV/r, IDV/r ou LPV/r.

Abreviaturas

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo

AZT = zidovudina; ddl = 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 com AZT, em alguns casos.

(2) Exceto para pacientes com insuficiência hepática.

(3) Em indivíduos que apresentem intolerância ao AZT, o uso do esquema D4T + 3TC+ABC pode ser considerado.

Quadro V: ESQUEMAS DE TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL PARA PACIENTES EM FALHA TERAPÊUTICA

TRATAMENTO ANTERIOR	ESQUEMA DE TRATAMENTO RECOMENDADO (a ordem das opções listadas não reflete qualquer preferência ou hierarquia)
2 ITRN ou AZT + 3TC + ABC	2 ITRN (idealmente 2 novos) + 1 ITRNN ⁽¹⁾ ou 2 ITRN (idealmente 2 novos) + 1 IP (SQV/r ⁽²⁾ ou NFV ou LPV/r ou IDV/r ⁽³⁾ ou AMP/r ⁽⁴⁾) ou 2 ITRN (idealmente 2 novos) + 1 ITRNN ⁽¹⁾ + 1 IP(SQV/r ⁽²⁾ ou NFV ou LPV/r ou IDV/r ⁽³⁾ ou AMP/r ⁽⁴⁾)
2 ITRN + ITRNN	2 ITRN (idealmente 2 novos) + IP (SQV/r ⁽²⁾ ou NFV ou LPV/r ou IDV/r ⁽³⁾ ou AMP/r ⁽⁴⁾)
2 ITRN associados a: INDINAVIR	2 ITRN (idealmente 2 novos) associados a: 1 ITRNN ^(1, 5) ou 1 IP (APV/r ⁽⁴⁾ ou LPV/r) ou 1 ITRNN ^(1, 5) + IP (APV/r ⁽⁴⁾ ou LPV/r ou SQV/r ^(2, 6) ou IDV/r ^(3, 6))
NELFINAVIR	1 ITRNN ^(1, 5) ou 1 IP (APV/r ⁽⁴⁾ ou LPV/r) ou 1 ITRNN ^(1, 5) + IP (APV/r ⁽⁴⁾ ou LPV/r ou SQV/r ^(2, 6) ou IDV/r ^(3, 6))
RITONAVIR	1 ITRNN ^(1, 5) ou 1 IP (APV/r ⁽⁴⁾ ou LPV/r) ou 1 ITRNN ^(1, 5) + IP (APV/r ⁽⁴⁾ ou LPV/r ou SQV/r ^(2, 6) ou IDV/r ^(3, 6))
SAQUINAVIR	1 ITRNN ^(1, 5) ou 1 IP (APV/r ⁽⁴⁾ ou LPV/r) ou 1 ITRNN ^(1, 5) + IP (APV/r ⁽⁴⁾ ou LPV/r ou IDV/r ^(3, 6))
LOPINAVIR/r	1 ITRNN ^(1, 5) ou 1 ITRNN ^(1, 5) + APV/r ⁽⁴⁾ ou SQV/r ^(2, 6)

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo

AZT = zidovudina; ddl = 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) Em pacientes com linfócitos T-CD4 <200/mm³ ou sintomáticos, o EFV deve ser prescrito preferencialmente à NVP.

(2) Na associação SQV/r, o ritonavir é adjuvante farmacológico e as doses são: SQV 1000 mg + RTV 100 mg 2x/dia. A associação SQV/RTV nas doses de SQV 400 mg/RTV 400 mg também pode ser usada.

(3) A associação IDV/r poderá ser utilizada nas seguintes doses: IDV 800mg + RTV 100mg 2x/dia ou IDV 800mg + RTV 200mg 2x/dia.

(4) A associação APV/r deverá ser utilizada nas seguintes doses: APV 600 mg + RTV 100 mg 2x/dia.

(5) Em pacientes sem exposição prévia a ITRNN.

(6) Associações com maior risco de resistência cruzada com o IP previamente utilizado.

Quadro VI-a. - ANTI-RETROVIRAIS: APRESENTAÇÃO, POSOLOGIA E INTERAÇÃO COM ALIMENTOS

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO						
Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida plasmática	Posologia na insuficiência renal ou hepática <i>(Experiência limitada. Mesmo quando não há indicação de ajuste de dose, recomenda-se uso cauteloso)</i>	Interação com alimento
ABACAVIR	ABC	Comprimido 300mg	300 mg 2x/dia	1,5h	Não necessita de ajuste na posologia	Administrar com ou sem alimentos.
DIDANOSINA	ddl	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 125mg 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	≥ 60kg: 40mg 2x/dia < 60kg: 30mg 2x/dia	1,4h	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	5 - 7h	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 150mg/d < 10: 50mg/d	Administrar com ou sem alimentos.
		Em associação: comprimido de AZT 300 mg +3TC 150 mg	1 cp 2x/dia			
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	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						
Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida plasmática	Posologia na insuficiência renal ou hepática <i>(Experiência limitada. Mesmo quando não há indicação de ajuste de dose, recomenda-se uso cauteloso)</i>	Interação com alimento
DELAVIRDINA	DLV	Comprimido 100mg	400 mg 3x/dia	5,8h	Não necessita ajuste (não dialisável)	Administrar com ou sem alimentos.
EFAVIRENZ	EFV	Cápsulas de 200mg e 600 mg	6 0 0 m g 1x/dia	40 - 55h	Não necessita ajuste (não 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. Interrupção > 7 dias, reiniciar com 200mg/dia.	25 - 30h	Não necessita ajuste (não dialisável)	Administrar com ou sem alimentos.

Quadro VI-c: ANTI-RETROVIRAIS: APRESENTAÇÃO, POSOLOGIA E INTERAÇÃO COM ALIMENTOS

INIBIDORES DA PROTEASE						
Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida plasmática	Posologia na insuficiência renal ou hepática <i>(Experiência limitada. Mesmo quando não há indicação de ajuste de dose, recomenda-se uso cauteloso)</i>	Interação com alimento
AMPRENAVIR	APV	Cápsula 150 mg	600mg 2x/dia + RTV 100mg 2x/dia	7 - 10,5h	Insuficiência renal: Não necessita ajuste (não dialisável) Insuficiência hepática: 300-450mg 2x/d (não associar ao RTV)	Administrar com ou sem alimentos, evitando somente refeições muito gordurosas.
INDINAVIR	IDV	Cápsula 400mg	800mg 8/8h Associado com RTV: IDV 800mg 2x/dia + RTV 100-200mg 2x/dia	1,5 - 2h	Insuficiência renal: Não necessita ajuste Insuficiência hepática: 600 mg 3x/dia (não associar ao RTV)	Administrar ≥ 1h antes ou ≥ 2 h após alimentação. Alternativamente, o IDV pode ser administrado com alimentos de baixo teor de gordura/proteína. Associado ao RTV: administrar com ou sem alimento.
LOPINA VIR/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	5 - 6h	Não necessita ajuste (não dialisável).	Administrar com alimentos.
NELFINAVIR	NFV	Comprimido 250mg	1250mg 2x/dia ou 750mg 3x/dia	3,5 - 5h	Não necessita ajuste (não dialisável)	Administrar com alimentos.
			Associado com SQV: RTV 400mg 2x/dia + SQV 400mg 2x/dia ou RTV 100mg 2x/dia + SQV 1000mg 2x/dia Associado com IDV: RTV 100-200mg 2x/dia + IDV 800mg 2x/dia Associado com APV: RTV 100 mg 2x/dia + APV 600 mg 2x/dia ATENÇÃO: RTV 600mg 2x/dia: Iniciar com dose de 300mg 2x/dia e 100mg 2x/dia, a cada 3 ou 4 dias, até atingir a dose usual, no máximo, em 14 dias RTV 400mg 2x/dia: Iniciar com dose de 300mg 2x/dia por 2 dias e no 3º dia aumentar para 400mg 2x/dia RTV 100-200mg 2x/dia: sem necessidade de escalonamento de doses	3 - 5h	Insuficiência renal: Não necessita ajuste (não dialisável). Insuficiência hepática: evitar uso.	Administrar, preferencialmente, com alimento para melhorar a tolerância.
SAQUINAVIR	SQV	Cápsula 200mg	Associado com RTV: SQV (cápsula mole ou dura) 400mg 2x/dia + RTV 400mg 2x/dia ou SQV (cápsula mole ou dura) 1.000mg 2x/dia + RTV 100mg 2x/dia	1 - 2h	Não necessita 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. Portanto, esses anti-retrovirais devem ser evitados durante a gravidez e utilizados com precaução nas mulheres em idade fértil, garantindo-lhes o acesso a métodos contraceptivos seguros. Não existem estudos conclusivos para contra-indicação absoluta do amprenavir (na forma de cápsula), delavirdina e abacavir.

Quadro VII a: EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO

ABACAVIR

Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
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 (três casos fatais foram descritos).	Nenhuma descrita.	Etanol aumenta em 41% níveis séricos de ABC (significado clínico desconhecido).

DIDANOSINA

Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Intolerância gastrointestinal (náuseas e diarreia), neuropatia periférica, pancreatite, acidemia assintomática, lipoatrofia. Raro: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal).	<p>Inibidores da protease e delavirdina:</p> <p>↓ da absorção da DLV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p>Zalcitabina: ↑ risco de neuropatia periférica e pancreatite. Evitar uso concomitante.</p> <p>Estavudina: 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.</p>	<p>Medicamentos cuja absorção seja dependente da acidificação gástrica, tais como dapsona, cetoconazol, itraconazol, tetraciclina e fluoroquinolonas, devem ser administrados 1 a 2 horas antes ou depois da formulação tamponada do ddl.</p> <p>Essa interação não existe com a forma de revestimento entérico. Medicamentos associados com pancreatite, tais como pentamidina, devem ser evitados ou administrados com precaução.</p> <p>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 (↓ ddl). Considerar aumento de dose de ddl. Ganciclovir e ribavirina (↑ ddl). Monitorar toxicidade do ddl.</p>

ESTAVUDINA

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

Quadro VII b: EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO

LAMIVUDINA		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Raramente associado a efeitos adversos. Embora, como todos os ITRN, possa potencialmente causar acidose láctica, com esteatose hepática, parece estar entre os mais seguros quanto a esses efeitos.	Zalcitabina: potencial antagonismo. Evitar uso concomitante.	SMX-TMP (↑ 3TC). Não há necessidade de ajuste de dose.
ZALCITABINA		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Neuropatia periférica, estomatite, ulcerações esofagianas. Raro: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal).	Didanosina: ↑ risco de neuropatia periférica e pancreatite. Evitar uso concomitante. Estavudina: ↑ risco de toxicidade. Evitar uso concomitante. Lamivudina: potencial antagonismo. Evitar uso concomitante.	Medicamentos associados com neuropatia periférica, tais como isoniazida, etambutol, 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.
ZIDOVUDINA		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Mielossupressão, particularmente anemia e neutropenia. Náuseas, vômitos. Astenia, mal-estar geral, cefaléia, insônia. Hiperpigmentação cutânea, ungueal e de mucosas. Raro: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal).	Estavudina: potencial redução da atividade anti-retroviral por antagonismo. Contra-indicado uso concomitante.	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.

Quadro VII c: EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO

DELAVIRDINA

Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Exantema, cefaléia, elevação das transaminases.	<p>Didanosina: ↓ absorção da DLV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p>Indinavir: ↑ 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>ITRNN: potencial interação, contra-indicada 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, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína.</p> <p>Considerar alternativas terapêuticas. A delavirdina ↑ potencial de toxicidade de claritromicina, dapsona, quinidina e warfarina.</p> <p>Antiácidos (↓ absorção de DLV).</p> <p>Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p>Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/48horas.</p>

EFAVIRENZ

Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>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.</p> <p>Elevação das transaminases.</p> <p>Dislipidemia.</p> <p>Teratogenicidade (em macacos).</p>	<p>Amprenavir: ↓ APV. Quando associado ao RTV, a dose do APV deve ser mantida em 600 mg 2x/dia.</p> <p>Indinavir: ↓ IDV. Aumentar a dose de IDV para 1000mg 8/8h.</p> <p>Lopinavir/r: ↓ LPV. Aumentar a dose de LPV/r para 533mg /133mg 2x/dia.</p> <p>Nelfinavir: ↑ NFV. Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p>Ritonavir: ↑ RTV e EFV. Em caso de intolerância, considerar redução da dose de RTV para 500mg 2x/dia.</p> <p>Saquinavir: ↓ SQV e EFV. Administrar somente associado com RTV.</p> <p>ITRNN: potencial interação, contra-indicada a associação.</p>	<p>O efavirenz não deve ser co-administrado com: astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, derivados do ergot e claritromicina. Rifampicina (↓ EFV). Apesar de alguns estudos sugerirem o aumento da dose de EFV 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 EFV e dos anticonvulsivantes).</p> <p>Considerar alternativas terapêuticas.</p> <p>Metadona (↓ metadona). Considerar ajuste na dose de metadona.</p> <p>Evitar o uso concomitante de <i>Hypericum perforatum</i> (<i>Erva de São João</i>, <i>Hipérico</i>, <i>Milfurada</i>) e suplementos a base de alho (↓ EFV).</p> <p>O efavirenz - níveis séricos do etinilestradiol, porém as implicações desse fato não são claras.</p>

NEVIRAPINA

Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Exantema, Síndrome de Stevens-Johnson. Elevação das transaminases, hepatite (tóxica ou no contexto de reação de hipersensibilidade grave).	<p>Indinavir: ↓ IDV. Considerar ajuste da dose de IDV para 1.000mg 8/8h.</p> <p>Lopinavir/r: ↓ LPV. Aumentar a dose de LPV/r para 533/133mg 2x/dia.</p> <p>Nelfinavir: ↑ NFV. Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p>Ritonavir: ↓ RTV. Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p>Saquinavir: ↓ SQV. Administrar somente associado com RTV.</p> <p>Amprenavir ou outros ITRNN: contra-indicada a co-administração.</p>	<p>A nevirapina não deve ser co-administrada com: rifampicina, cetoconazol e <i>Hypericum perforatum</i> (<i>Erva de São João</i>, <i>Hipérico</i>, <i>Milfurada</i>).</p> <p>Metadona (↓ metadona). Considerar ajuste na dose de metadona</p> <p>Atenção: A NVP ↓ etinilestradiol. Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.</p>

Quadro VII d: EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA PROTEASE

AMPRENAVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Intolerância gastrointestinal (diarréia, náusea, vômitos, flatulência). Parestesia oral, exantema, aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.</p> <p>Possível aumento de sangramentos em hemofílicos.</p> <p>Acidose láctica em gestantes e crianças abaixo de dois anos induzida por proplienoglicol (solução oral).</p>	<p>Didanosina: ↓ absorção de APV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p>Efavirenz: ↓ APV. Quando associado ao RTV, a dose do APV deve ser mantida em 600 mg 2x/dia.</p> <p>Ritonavir: ↑ APV. Utilizar 100 mg RTV com 600 mg APV.</p>	<p>O amprenavir não deve ser co-administrado com rifampicina, sinvastatina, lovastatina, astemizol, terfenadina, cisaprida, derivados do ergot, bepridil, midazolam, triazolam, <i>Hypericum perforatum (Erva de São João, Hipérico, Milfurada)</i> e vitamina E.</p> <p>Rifabutina (↓ APV e ↑ rifabutina). Ajustar dose de rifabutina.</p> <p>Amiodarona, clozapina, lidocaína, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, quinidina, metronidazol, dissulfiram, antidepressivos tricíclicos e warfarina. Administrar com precaução.</p> <p>Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/dia.</p> <p>Atenção: Etinilestradiol (↓ potencial dos níveis séricos de etinilestradiol). Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.</p>
INDINAVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Intolerância gastrointestinal (náusea, vômitos, distúrbios do paladar, dor abdominal), nefrolitíase (hematúria, piúria estéril, cólica nefrética), astenia, fadiga, alopecia, alteração dos pêlos e unhas, xerodermia, xerostomia, hiperbilirrubinemia indireta (sem conseqüências clínicas).</p> <p>Possível aumento de sangramentos em hemofílicos.</p> <p>Aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.</p>	<p>Didanosina: ↓ absorção de IDV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p>Delavirdina: ↑ IDV. Reduzir a dose de IDV para 600mg 8/8h⁽²⁾.</p> <p>Efavirenz ou nevirapina: ↓ IDV. Considerar ajuste da dose de IDV para 1.000mg 8/8h.</p> <p>Ritonavir: ↑ IDV. Ajustar as doses para: IDV 800mg 2x/dia+ RTV 100-200mg 2x/dia.</p> <p>Saquinavir: evitar co-administração.</p>	<p>O indinavir não deve ser co-administrado com rifampicina, astemizol, terfenadina, cisaprida, sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, midazolam, triazolam e <i>Hypericum perforatum (Erva de São João, Hipérico, Milfurada)</i>.</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⁽²⁾.</p> <p>Aciclovir (maior risco de nefrolitíase).</p> <p>Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (↓ IDV). Considerar alternativas terapêuticas.</p> <p>Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/dia.</p>

Quadro VII e: EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA PROTEASE

LOPINAVIR/r

Efeitos adversos

Intolerância gastrointestinal (diarréia, náuseas e vômitos). Parestesias (peri-oral e de extremidades). Possível aumento de sangramentos espontâneos em hemofílicos. Aumento das transaminases, dislipidemia, pancreatite, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.

Interações com ARV

Didanosina: ↓ absorção. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.
Efavirenz ou nevirapina: ↓ LPV. Aumentar a dose de LPV/r para 533 mg/133mg 2x/dia.
Delavirdina, nelfinavir ou ritonavir adicional: evitar co-administração.

Outras interações

O LPV/r não deve ser co-administrado com: rifampicina, flecainida, propafenona, astemizol, terfenadina, cisaprida, derivados do ergot, pimizida, midazolam, triazolam, lovastatina, sinvastatina ou *Hypericum perforatum* (*Erva de São João, Hipérico, Milfurada*). 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, iclosporina, rapamicina, felodipina, nifedipina, nicardipina, metadona, cetozonazol, itraconazol. Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/48horas. **Atenção:** Etinilestradiol (↓ potencial dos níveis séricos de etinilestradiol). Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.

NELFINAVIR

Efeitos adversos

Diarréia (frequente) e outros sintomas de intolerância gastrointestinal (mais raros). Possível aumento de sangramentos em hemofílicos. Aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.

Interações com ARV

Didanosina: ↓ absorção da NFV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.
Efavirenz ou nevirapina: ↑ NFV. Não há necessidade de ajuste de doses.
Saquinavir: ↑ SQV e NFV. Quando associado ao RTV, manter posologia convencional.
Delavirdina, amprenavir ou lopinavir/r: contra-indicada a co-administração.

Outras interações

O nelfinavir não deve ser co-administrado com: rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, astemizol, terfenadina, cisaprida, midazolam, triazolam e *Hypericum perforatum* (*Erva de São João, Hipérico, Milfurada*). 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.

Quadro VII f: EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA PROTEASE

RITONAVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Intolerância gastrointestinal (diarréia, náuseas e vômitos, flatulência, alteração do paladar, anorexia). Parestesias (peri-oral e de extremidades). Cefaléia, astenia, tonturas, insônia, parestesias (peri-oral 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>Didanosina: ↓ absorção de RTV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora. Efavirenz: ↑ RTV e EFV. Em caso de intolerância, considerar redução de dose de RTV para 500mg 2x/dia. Nevirapina: ↓ RTV. Não há necessidade de ajuste de doses. Amprenavir: ↑ APV. Utilizar RTV na dose de 100-200mg 2x/dia. Indinavir: ↑ IDV. Ajustar as doses para: IDV 800mg 2x/dia + RTV 100-200mg 2x/dia Saquinavir: ↑ SQV. Ajustar as doses para: SQV (cápsula dura ou cápsula gel) 400mg 2x/dia + RTV 400mg 2x/dia ou SQV (cápsula dura ou cápsula gel) 1.000 mg 2x/dia + RTV 100 mg 2x/dia. Delavirdina ou lopinavir/r: 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, pimozida, clorazepato, alprazolam, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem, <i>Hypericum perforatum (Erva de São João, Hipérico, Milfurada)</i>. 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 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). Suplementos a base de alho aumentam toxicidade do RTV. Evitar uso. Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/48horas. Atenção: Etinilestradiol (↓ etinilestradiol). Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.</p>
SAQUINAVIR		
Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Intolerância gastrintestinal (diarréia, náuseas, dor abdominal), mais intensa com a formulação de cápsulas moles. Cefaléia. Possível aumento de sangramentos em hemofílicos. Aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.</p>	<p>Didanosina: ↓ absorção de SQV. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora. Efavirenz: SQV e EFV. 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 ou SQV (cápsula dura ou cápsula gel) 1.000 mg 2x/dia + RTV 100 mg 2x/dia. Delavirdina, amprenavir ou indinavir: contra-indicada co-administração.</p>	<p>O saquinavir não deve ser co-administrado com sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, rifabutina, astemizol, terfenadina, cisaprida, midazolam, triazolam e <i>Hypericum perforatum (Erva de São João, Hipérico, Milfurada)</i>. 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. Suplementos a base de alho (↓ SQV). Evitar uso.</p>

Quadro VIII a: RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA PACIENTES HIV+ COM TUBERCULOSE

CARACTERÍSTICA DA SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ e carga viral não disponíveis.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema I (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde, aguardar estabilidade clínica e depois realizar contagem de células T-CD4 e de carga viral para avaliação da necessidade de terapia anti-retroviral ⁽²⁾ .
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ acima de 350 células/mm ³ (após estabilização do quadro clínico de tuberculose ⁽²⁾).	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema I (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde; e não iniciar terapia anti-retroviral ⁽³⁾ . Entretanto, sugere-se uma reavaliação clínico-imunológica após 30-60 dias do início do tratamento da tuberculose, para melhor definição da conduta.
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350 células/mm ³ e carga viral para HIV <100.000 cópias/ml (após estabilização do quadro clínico de tuberculose ⁽²⁾).	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema I (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde; e, caso indicado, iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ⁽⁴⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • ZDV + 3TC + ABC ⁽⁵⁾ • 2 ITRN + EFV ^(6,8) • 2 ITRN + SQV/RTV ⁽⁶⁾
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350 células/mm ³ e carga viral para HIV ≥ 100.000 cópias/ml (após estabilização do quadro clínico de tuberculose ⁽²⁾).	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema I (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde; e, caso indicado, iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ⁽⁴⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFV ^(6,8) • 2 ITRN + SQV/RTV ⁽⁶⁾
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ abaixo de 200 células/mm ³ (após estabilização do quadro clínico de tuberculose ⁽²⁾).	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema I (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde; e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ⁽⁴⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFV ^(6,8) • 2 ITRN + RTV/SQV ⁽⁶⁾
Paciente HIV+ com meningoencefalite tuberculosa.	Tratar a tuberculose durante nove meses, utilizando o Esquema II (E-2) ⁽⁷⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde; e iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral por esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP, a serem escolhidos conforme parâmetros de contagem de células T-CD4+ e carga viral para pacientes HIV+ virgens de tratamento para tuberculose ^(2,4,5,6,8) .
Paciente HIV+ em situação de retratamento para tuberculose.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema I Reforçado - IR (E-1R) ⁽⁹⁾ , recomendado pelo Ministério da Saúde; e iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral por esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP, a serem escolhidos conforme parâmetros de contagem de células T-CD4+ e carga viral para pacientes HIV+ virgens de tratamento para tuberculose ^(2,4,5,6,7,8,10) .
Paciente HIV+ em situação de falha a tratamento anterior para tuberculose.	Tratar a tuberculose durante 12 meses, utilizando o Esquema III (E-3) ⁽¹¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde; e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral pelo esquema considerado mais adequado do ponto de vista imunológico e virológico ^(2,4,5,6,7,8,10) .
Paciente HIV+ com 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.) Adoecimento por tuberculose, freqüentemente, promove elevação da carga viral e diminuição da contagem de linfócitos T-CD4+ em pacientes infectados pelo HIV. Sugere-se iniciar a terapia antituberculose, aguardar a estabilização clínica (cerca de 30-60 dias) e depois avaliar esses parâmetros para indicar a terapia anti-retroviral. Para a escolha da opção de tratamento, deve-se também avaliar o risco de toxicidade e a capacidade de adesão do paciente para ambos os tratamentos, considerando-se a possibilidade de se utilizar esquemas anti-retrovirais menos complexos ou mesmo de postergar-se o início do tratamento anti-retroviral naqueles pacientes com quadros de imunodeficiência menos graves.

- (3.) Nessa situação, alguns autores consideram a possibilidade de se iniciar tratamento anti-retroviral, pois há risco de progressão mais rápida da imunodeficiência causada pelo HIV, devendo ser avaliados os parâmetros clínicos e laboratoriais específicos (contagem de células T-CD4+ e carga viral) com maior frequência. Quanto mais próxima de 200 células/mm³ for a contagem de linfócitos T-CD4+ e/ou maior a carga viral (particularmente se acima de 100.000 cópias/ml), mais forte será a indicação para início da terapia anti-retroviral. É importante considerar a motivação do paciente e a probabilidade de adesão, antes de iniciar o tratamento.
- (4.) Pacientes com tuberculose e indicação de uso do esquema I (E-1), mas que não possam utilizar algum dos esquemas anti-retrovirais compatíveis com rifampicina, deverão ser tratados para tuberculose durante 12 meses com esquema para pacientes com intolerância ou contra-indicação para uso de rifampicina recomendado pelo Ministério da Saúde (dois meses iniciais com H+Z+S+E, seguidos de 10 meses com H+E [2HEZS/10HE]).
- (5.) A experiência clínica com o uso do abacavir em indivíduos infectados pelo HIV com tuberculose é limitada. Para pacientes sintomáticos ou assintomáticos com imunodeficiência mais grave (contagem de células T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³) e/ou carga viral elevada (acima de 100.000 cópias/ml), alguns especialistas recomendam utilizar preferencialmente esquemas anti-retrovirais mais potentes, contendo ITRNN ou IP. O uso concomitante de abacavir e outros ITRN com RMP não estão contra-indicados, pois não existe nenhuma interação farmacológica com os medicamentos antituberculose descrita até o momento.
- (6.) Nessas situações, não há dados que permitam escolher entre esquemas com ITRNN ou IP. Entretanto, o uso de ritonavir associado a drogas antituberculose utilizadas no esquema I (E-1) acarreta risco aumentado de hepatotoxicidade. Sugere-se monitorar cuidadosamente as transaminases e outras provas de função hepática durante o tratamento. Caso os níveis basais de transaminases estejam três vezes ou mais acima dos valores de referência, recomenda-se não utilizar o ritonavir concomitantemente ao esquema I.
- (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.) Efavirenz é contra-indicado durante a gestação. Não há dados conclusivos sobre a segurança do abacavir na gravidez.
- (9.) Dois meses iniciais com R+H+Z+E, seguidos de quatro meses com R+H+E (2RHZE/4RHE).
- (10.) Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e coletar material para teste de sensibilidade aos medicamentos antituberculose.
- (11.) Três meses iniciais com S+Et+E+Z, seguidos de nove meses com Et+E (3SEtEZ/9EtE).

Quadro VIII b: DOSES DAS DROGAS ANTITUBERCULOSE UTILIZADAS NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE EM PACIENTES ADULTOS E ADOLESCENTES HIV+

MEDICAMENTO	DOSE RECOMENDADA (mg/kg/dia)	DOSE MÁXIMA POR PESO DO PACIENTE (mg/dia)	
		< 45kg	> 45kg
RIFAMPICINA ⁽¹⁾	10	450	600
ISONIAZIDA ⁽¹⁾	10	300	400
PIRAZINAMIDA ⁽²⁾	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 frequente e concomitante de outras drogas potencialmente hepatotóxicas (ex: sulfamídicos, imidazólicos, inibidores de protease etc.), a dose de pirazinamida poderá ser reduzida em pacientes infectados pelo HIV até o limite mínimo de 25 mg/kg/dia, respeitando-se os limites máximos de dose diária estabelecidos para o peso corporal do paciente.

· ABREVIATURAS UTILIZADAS PARA MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSE: RMP (R) = Rifampicina; INH (H)= Isoniazida; PZA (Z) = Pirazinamida; EMB (E) = Etambutol; SM (S) = Estreptomicina; ETH (Et) = Etionamida

Quadro IX: ESTABILIDADE E CONSERVAÇÃO DE ANTI-RETROVIRAIS

ARV	Apresentação	Conservação	Estabilidade
Abacavir	Comprimido	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----
	Solução oral	15 a 25 °C, protegido da luz e umidade.	----
Amprenavir	Cápsulas	15 a 25 °C, protegido da luz e umidade.	----
	Solução oral	15 a 25 °C, protegido da luz e umidade.	----
Delavirdina	Comprimido	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	A solução obtida com os comprimidos deve ser usada imediatamente.
Didanosina	Comprimido	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	Comprimidos suspensos 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.
Efavirenz	Cápsula	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----
Estavudina	Cápsulas	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----
	Pó p/solução oral	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade. A solução reconstituída deve ser conservada sob refrigeração (2 a 8°C), protegida da luz.	Solução pediátrica (após a preparação); estável por 30 dias sob refrigeração.
Indinavir	Cápsula	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade. Conservar o dessecante no frasco durante sua utilização.	----
Lamivudina	Comprimido	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----
	Solução oral	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----
Lopinavir/r	Cápsula	2 a 8 °C, evitar congelamento e 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 luz direta.	
Nelfinavir	Comprimido	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----
	Pó p/suspensão oral	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	A mistura de nelfinavir pó deve ser usada no prazo de 6 horas.
Nevirapina	Comprimidos	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----
	Suspensão oral	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	A suspensão oral deve ser usada até 2 meses após a abertura do frasco.
Ritonavir	Cápsula	2 a 8 °C, evitar congelamento e a luz direta do sol.	Quando não for possível manter sob refrigeração: 30 dias à temperatura ambiente (<25°C).
	Solução oral	20 a 25 °C. Não colocar em geladeira.	----
Saquinavir	Cápsula dura	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----
	Cápsula mole	2 a 8 °C, evitar congelamento e a luz direta do sol.	Quando não for possível manter sob refrigeração: 3 meses à temperatura ambiente (<25°C).
Zalcitabina	Comprimidos	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----
Zidovudina	Cápsula	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----
	Solução oral	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----
	Solução injetável	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----
Zidovudina/ Lamivudina	Comprimido	15 a 30 °C, protegido da luz e umidade.	----

Quadro X: SUSPENSÃO DAS PROFILAXIAS DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS APÓS RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA

Doença oportunista	Critério de interrupção	Critério de reinício
Pneumonia por <i>P. carinii</i>	CD4 > 200/ mm ³ por pelo menos 3 meses (profilaxia primária e secundária)	CD4 < 200/ mm ³
Toxoplasmose	CD4 > 200/ mm ³ por pelo menos 3 meses (profilaxia primária)	CD4 < 100-200/ mm ³ (profilaxia primária)
	CD4 > 200/ mm ³ por pelo menos 6 meses após o fim do tratamento, na ausência de sintomas (profilaxia secundária)	CD4 < 200/ mm ³ (profilaxia secundária)
Micobacteriose atípica (<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>)	CD4 > 100/ mm ³ por pelo menos 3 meses (profilaxia primária)	CD4 < 100-200/ mm ³
	CD4 > 100/ mm ³ por pelo menos 6 meses após o final do tratamento de um ano, na ausência de sintomas (profilaxia secundária)	
Criptococose	CD4 > 100-200/ mm ³ por pelo menos 6 meses após o final do tratamento, na ausência de sintomas	CD4 < 100 - 200/ mm ³
Histoplasmose	Não é recomendada a interrupção	---
Citomegalovirose	CD4 > 100-150/ mm ³ por pelo menos 6 meses, na ausência de atividade. Recomendam-se avaliações oftalmológicas regulares	CD4 < 100/ mm ³

Abreviatura: CD4 = contagem absoluta de linfócitos-T CD4+/mm³

Quadro XI: ABORDAGEM DE EFEITOS ADVERSOS DOS ANTI-RETROVIRAIS

Efeito adverso	ARV	Condutas e observações
Acidose láctica (esteatose hepática com hiperlactatemia)	ITRN (especialmente d4T e ddl)	Suspensão da TARV. Tratamento de suporte, com reposição de vitaminas e coenzimas. Após resolução, reiniciar TARV, substituindo o ITRN causador. Os ITRN disponíveis com menor potencial para esta toxicidade são ABC e 3TC.
Neuropatia periférica	d4T, ddC, ddl	Dependendo da gravidade e das opções terapêuticas de ARV, considerar substituição por ITRN sem toxicidade neuropática (ABC, ZDV ou 3TC). Tratamento sintomático e com suporte vitamínico.
Pancreatite aguda	d4T, ddl	Interromper TARV. Tratamento de suporte e monitorização laboratorial. Reiniciar TARV com ITRN sem toxicidade pancreática (ABC, ZDV ou 3TC).
Alterações neuropsiquiátricas (distúrbios do sono, alterações de comportamento, capacidade de concentração e personalidade)	EFV	Geralmente autolimitadas, sem necessidade de interrupção da TARV. Tratamento sintomático, se necessário. Risco maior de reação mais grave, se distúrbio psiquiátrico prévio. Efeitos podem ser potenciados com uso de álcool e outras drogas psicoativas.
Citopenias (particularmente anemia e leucopenia)	AZT	Se grave (Hb < 8,0 g% e/ou PMN < 500/mm ³) substituir por ARV sem toxicidade medular (ex: d4T ou ABC) e considerar transfusão ou uso de eritropoetina ou filgrastima (GCS-F).
Diarréia	ddl, NVF, LPV/r, RTV, APV, SQV/r, ZDV	Geralmente autolimitada, sem necessidade de interrupção da TARV. Tratamento sintomático. Cálcio pode controlar a diarréia associada ao NVF.
Intolerância gastrointestinal, com sintomas como: paladar alterado, náuseas, vômitos, dor abdominal e diarréia.	Todos ARV (infrequente com d4T, 3TC e ABC)	Geralmente autolimitada, sem necessidade de interrupção da TARV. Tratamento sintomático. Uso de ddC 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 os 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 > 750-1000 mg% e/ou colesterol LDL > 130-160 mg%. Hipoglicemiantes, se glicemia de jejum > 140 mg%. (Consultar "Manual de Abordagem da Síndrome de Lipodistrofia associada ao HIV", do Ministério da Saúde, 2003).

(cont.)

(cont.) Quadro XI: ABORDAGEM DE EFEITOS ADVERSOS DOS ANTI-RETROVIRAIS

Efeito adverso	ARV	Condutas e observações
Lipoatrofia e lipodistrofia	Todos os ITRN (principalmente d4T) e IP (papel relativo das drogas dessa classe não definido)	Considerar tratamento estético e exercícios físicos. Substituição do(s) ARV(s) suspeito(s) (d4T por outro ITRN e IP por ITRNN): resultados inconclusivos.
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, EFV	Nos casos muito leves, anti-histamínicos e 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 EFV). Nos casos moderados e graves, suspender TARV e proceder com tratamento de suporte. Após resolução, reiniciar TARV com 3 ITRN ou 2 TRN + IP.
Reação de hipersensibilidade com sintomas sistêmicos respiratórios e/ou gastrintestinais, em geral com febre e sem acometimento de mucosas. Apresentação inicial pode ser confundida com "vírose"	ABC	Interromper definitivamente ABC. Tratamento sintomático. A reexposição pode levar a quadro grave, inclusive fatal.
<p>ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo AZT = zidovudina; ddl = didanosina; d4T = estavudina; 3TC = lamivudina; ABC = abacavir</p> <hr/> <p>ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo EFV = efavirenz; NVP = nevirapina</p> <hr/> <p>IP = inibidor da protease ; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; IDV = indinavir NFV = nelfinavir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; APV = amprenavir; LPV = lopinavir</p>		

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- AVIOUX C *et al.* Salvage therapy with amprenavir and ritonavir: prospective study with 17 heavily pretreated patients. *HIV Clin. Trials*, 3(2): 125-32, 2002
- BARREIRO P *et al.* Different degree of immune recovery using regimens with protease inhibitors or non-nucleosides. *AIDS*, 16: 245-9, 2002.
- BARTLETT J. *Protease inhibitors for HIV infection.* *Ann Intern Med*, v.124, p.1039-50, 1996.
- BARTLETT J. *Drugs: Guide to Information.* In: *Medical Management of HIV Infection 2001-2002.*
- Johns Hopkins University AIDS Service Home Page (www.hopkins-aids.edu).
- BARTLETT J. *et al.* Overview of the effectiveness of triple therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS*, 15:1369-77, 2001.
- BARTLETT JA *et al.* Abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in combination with efavirenz (NNRTI), amprenavir/ritonavir (PI) or stavudine (NRTI): ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. In: Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuOrB1189.
- BENEDEK IH *et al.* Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampin in healthy volunteers [Abstract]. In: *Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference*, Geneva, Switzerland, 1998.
- BHIVA WRITING COMMITTEE ON BEHALF OF THE BHIVA EXECUTIVE COMMITTEE. British HIV Association (BHIVA) Guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. July 2001. *HIV Med.* v.2, p. 276-313, 2001 (<http://www.aidsmap.com>).
- 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.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1998 *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases.* *MMWR*, v. 47, n. RR-1, p.111, 1998.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1998 *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.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 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.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *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 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors.* *MMWR*, v. 49; n.09, p 185-9, 2000.
- CONNOR EM *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Eng J Med*, v.331, p. 1173-80, 1994.
- DAHAN V *et al.* Once daily administration of ddI in combination with d4T among naive HIV infected patients. *AIDS*, v.12 (suppl 4): abstract P129, 1998.
- DEEKS, S. *Optimizing antiretroviral therapy.* Medscape-HIV/AIDS (www.hiv.medscape.com). .
- DELFRAISSY JP *et al.* Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2002. Ministère de La Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées. France, 384 p. (www.sante.gouv.fr).
- DICKOVER RE *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: 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. 1134-40, 2000.
- FELLAY J *et al.* Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, v. 358 p. 1322-7, 2001.
- FINCH CK *et al.* Rifampin and rifabutin drug interactions. *Arch. Int Med.* V. 162 p.985-92, 2002.
- FRIEDL AC *et al.* response to first protease inhibitor and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss Cohort Study. *AIDS*, N. 15, p. 1793-1800, 2001.
- GALLANT JE. Antiretroviral therapy: starting, continuing and fixing. *Medscape HIV/AIDS: Annual Update 2001.* (www.medscape.com/Medscape/HIV/AnnualUpdate/2001/mha04.gall/mha04.gall-01.html).
- GOLDSCHMIDT RH , BETTY JD. Treatment of AIDS and HIV-related conditions: 2001. *J Am Board Fam Pract* 14(4):283-309, 2001.

- GOUJARD 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.
- HAMMER S *et al.* Scaling up antiretroviral therapy in resource limited settings: Guidelines for a public health approach. **World Health Organization**, Geneva, 115p., 2002.
- 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 CC *et al.* Efficacy of Highly Active Antiretroviral Therapy Combined with Rifamycin-Containing Antituberculous Therapy in HIV-Infected patients with Tuberculosis [Abstract]. In: **Program and Abstracts of the 8th. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**, Chicago, USA, 2001.
- JONES J *et al.* Treatment of Hepatitis C Virus and HIV Coinfection: The Road Less Traveled. *The AIDS Reader*; 11(10):505-10, 2001.
- LAPORTE A *et al.* Post-exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure: impact on 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* 18(3):139-152, 2001.
- LOUFTY MR; WALMSLEY SL. Salvage antiretroviral therapy in HIV infection. *Expert Opin. Pharmacother.*, v.3, n.2, p.81-90, 2002.
- LUCAS GM *et al.* Comparison of initial combination antiretroviral therapy with a single protease inhibitor, ritonavir and saquinavir, or efavirenz. *AIDS*, N 15, p. 1679-1686, 2001.
- MELLORS J *et al.* Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, v.126, p.946-54, 1997.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Atualização das recomendações para tratamento da co-infecção HIV/Tuberculose em adultos e adolescentes, Brasília, 16 p, 2001.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para imunização de pessoas infectadas pelo HIV, Brasília,
- MOCROFT A *et al.* Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. *AIDS*. v. 13, p. 943-950, 1999.
- MONTANER J *et al.* A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients. *JAMA*, v.279, p.930-7, 1998.
- 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. 09, p. 1185-7, 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 NC; HAWKINS DA. Postexposure prophylaxis for HIV infection. *AIDS Reader*, V. 11, N.8, p. 402-412, 2001.
- O'BRIEN WA *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: **Program and Abstracts of 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV**, April 11-13, 2002, Washington, USA, 11-13 Abstract 2.1.
- OPRAVIL M *et al.* Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count >350x 10⁶ / l. *AIDS* v.16 p. 1371-81, 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. 1123-32, 2000.
- PROIA, LA; KESSLER, HA. 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 naive HIV+ subjects: Comparison of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). In: Program and abstracts of the **XIV International AIDS Conference**; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract LbOr20A.
- SANTORO-LOPES G *et al.* Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect. Dis.* v. 34p. 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: Program and abstracts of the **XIV International AIDS Conference**; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract LbOr20B.
- SHAPIRO, D *et al.* Antepartum antiretroviral therapy and pregnancy outcomes in 462 HIV-infected women in 1998-1999 (PACTG 367). [Abstract]. In: **7th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections**, Abstract 664, San Francisco, USA, 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: **Program and Abstracts**

of 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV, April 11-13, 2002, Washington, USA, 11-13 Abstract 2.4.

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

THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL. USPDI Advice for the Patient. Drug Information in Lay Language. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 1999.

TORRE D; TAMBINI R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV infection: A metaanalysis study. *HIV Clin Trials* 3(1):1-8 , 2002.

TURAL C *et al.* Clinical utility of HIV genotyping and expert advice: The Havana trial. *AIDS*, 16: 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. 02, n. 01, p16-32, 2000.

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

US PUBLIC HEALTH SERVICES AND INFECTIOUS DISEASE SOCIETY OF AMERICA WORKING GROUP. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections (OIs) in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. **HIV/AIDS Treatment Information Service Home Page.** (www.hivatis.org/guidelines/OIGuidelinesJuly2001.pdf).

VELDKAMP AI *et al.* *Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. Clin Inf Dis*. v. 29, p.1586, 1999.

WALMSAY S *et al.* Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for initial treatment of HIV infection. *N Eng Med*. 346: 2039-46, 2002.

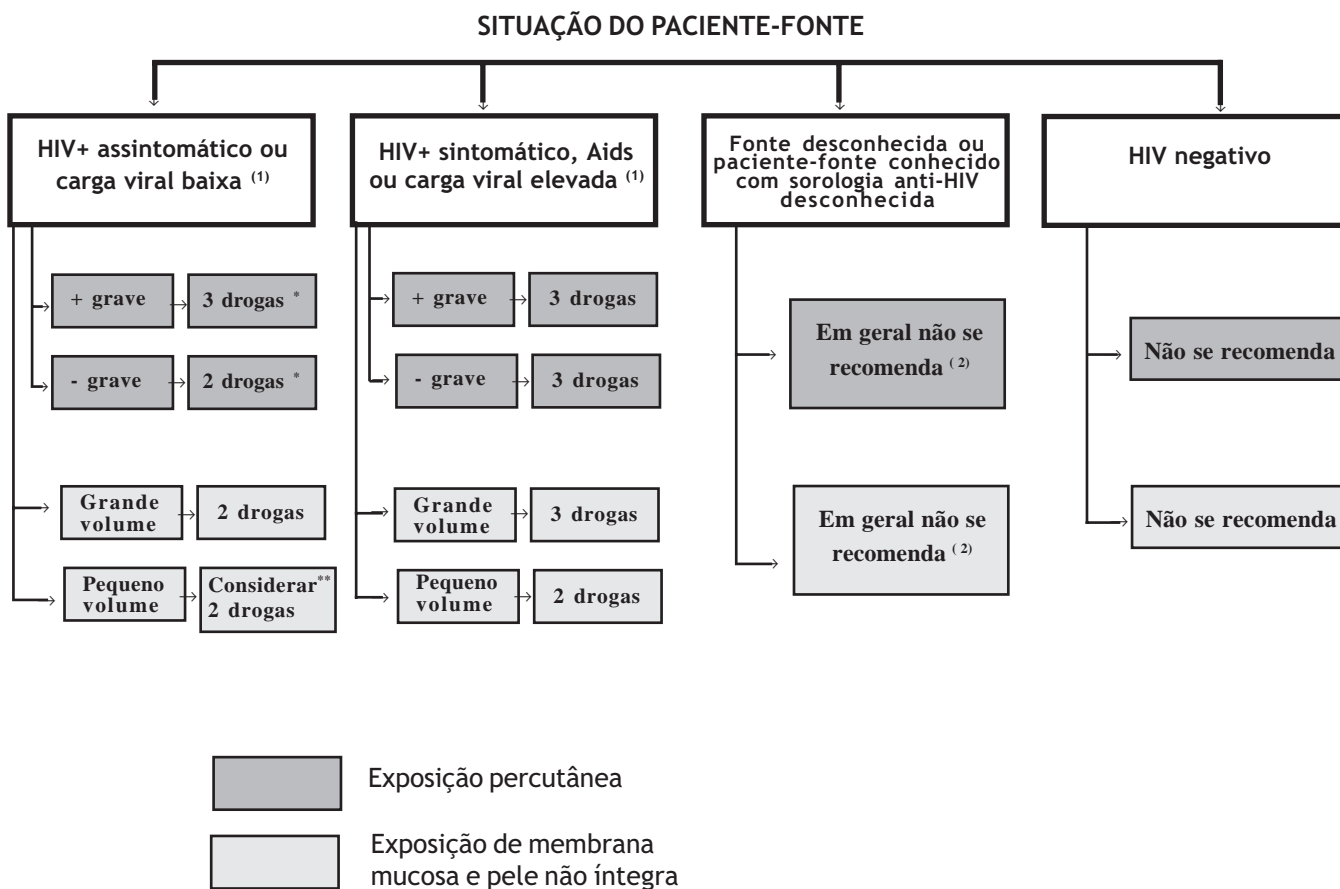
YENI PG *et al.* Antiretroviral therapy in adults. Updated Recommendations of the International AIDS Society—USA Panel. *JAMA*, v.288, p.222-35, 2002.

DOCUMENTO ELABORADO POR:

COMITÊ ASSESSOR PARA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV:

- Adauto Castelo Filho - Escola Paulista de Medicina/SP;
 - Alberto Beltrame - Secretaria de Assistência à Saúde/Ministério da Saúde/DF;
 - Alberto José da Silva Duarte - Faculdade de Medicina da USP/SP;
 - Anastácio de Queiroz Souza - Secretaria Estadual de Saúde/CE;
 - André Villela Lomar - Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP;
 - Arthur Olhovetchi Kalichman - Coordenação Estadual de DST e Aids/SP;
 - Beatriz Grinsztejn - Hospital Evandro Chagas - FIOCRUZ/RJ;
 - Betina Durovni - Coordenação Municipal de DST e Aids/RJ;
 - Breno Riegel Santos - Hospital Nossa Senhora da Conceição/RS;
 - Celso Ferreira Ramos Filho - Faculdade de Medicina da UFRJ/RJ;
 - Davi Everson Uip - Faculdade de Medicina da USP/SP;
 - Dirceu Bartolomeu Greco - Faculdade de Medicina da UFMG/MG;
 - Fernando Ernesto Cárdenas - Secretaria Executiva/Ministério da Saúde/DF
 - Frederico Rangel Araújo - Fundação de Saúde Amaury Medeiros/PE;
 - Guido Carlos Levi - Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo/SP;
 - João Silva de Mendonça - Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo/SP;
 - José Luiz Andrade Neto - Universidade Federal do Paraná/PR;
 - Márcia Cristina Rachid de Lacerda - Secretaria Estadual de Saúde/RJ;
 - Mauro Schechter - Faculdade de Medicina da UFRJ/RJ;
 - Paulo Feijó Barroso - Faculdade de Medicina da UFRJ/RJ;
 - Roberto Badaró - Universidade Federal da Bahia/BA;
 - Rosana Del Bianco - Instituto Emílio Ribas/SP;
 - Silas Paulo Resende Gouveia - Agência Nacional de Vigilância Sanitária /Ministério da Saúde/DF;
 - Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos - Coordenação Estadual de DST/AIDS/RJ e FIOCRUZ/RJ;
 - Vicente Amato Neto - Comissão Nacional de Aids.
- SECRETÁRIA EXECUTIVA:
- Mônica Jacques - Universidade de Campinas/UNICAMP/SP
- REPRESENTANTES DA SOCIEDADE CIVIL (NA QUALIDADE DE OBSERVADORES)
- Célia Ruthes - Grupo de Apoio à Prevenção da Aids do Rio Grande do Sul/RS
 - José Carlos Pereira da Silva - Grupo de Apoio à Prevenção da Aids de São Paulo/SP
- COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST e AIDS - MINISTÉRIO DA SAÚDE
- Paulo Roberto Teixeira
 - Josué Nazareno de Lima
 - Denise Arakaki
 - Karim Midori Sakita
 - Marco Antônio de Ávila Vitória

Fluxograma 1: 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 < 1.500 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 (loais 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.

