



Coordenação Nacional para a
Infecção VIH/sida

Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA

ABRIL 2011

Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA

Palácio Bensaúde, Estrada da Luz, n.º 153
1600-153 Lisboa
Telefone: 21 721 03 60
Fax: 21 722 08 22

Rua da Constituição, 195
4200-198 Porto
Telefone: 22 519 21 00

Fax: 22 51 92 109

O documento encontra-se disponível no sítio oficial da Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA:

<http://www.sida.pt>

© ISBN xxx-xxx-xxxx-xx-x

Abril 2011

Autores ¹

Ana Henriques
Carlos Alberto Vasconcelos
Conceição Neves
Eulália Galhano
Graça Rocha
Isabel Mota Soares
João Paulo Casquilho
Joaquim Manuel Oliveira
José Alfredo Vera
José António Malhado
José Gonçalo Marques
Laura Marques
Luís Filipe Caldeira
Maria Cristina Guerreiro
Maria Manuela Doroana
Marina Moucho
Margarida Tavares
Rui Alberto Marques

¹ Declaração de Conflito de Interesses (Anexo I)

Índice

Listagem dos principais acrónimos e abreviaturas utilizados	5
Introdução	6
Tratamento Antirretrovírico	8
Prevenção da Transmissão Vertical do VIH	34
Recomendações sobre TARV na Infecção por VIH-1 em Idade Pediátrica	55
Infecção por VIH-2	66
Padrões de Qualidade Assistencial	74
Profilaxia Pós Exposição Ocupacional (PPE)	82
Profilaxia Pós-exposição Não-ocupacional (PPENO)	94
Testes de Resistência	105
Testes de Tropismo	108
Monitorização de Concentrações Terapêuticas	110
Fármacos para a profilaxia primária e secundária no âmbito da infecção por VIH/sida	113
Anexo I	116

Listagem dos principais acrónimos e abreviaturas utilizados

- 3TC** – Lamivudina
- ABC** – Abacavir
- ACTG** – *AIDS Clinical Trials Group*
- ADN** – Ácido Desoxiribonucleico
- AMP** – Amprenavir
- ARN** – Ácido Ribonucleico
- ARV** – Antirretrovírico
- ATV** – Atazanavir
- AZT** – Zidovudina
- CV** – Carga Vírica
- d4T** – Estavudina
- DRV** - Darunavir
- ddI** – Didanosina
- EFV** – Efavirenz
- FPV** – Fosamprenavir
- FTC** – Emtricitabina
- HAART** – *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* (terapêutica antirretrovírica de alta eficácia)
- IDV** – Indinavir
- IO** – Infecção Oportunista
- IP** – Inibidor da Protease
- IP/r** – Inibidor da Protease potenciado com Ritonavir
- IST** – Infecção Sexualmente Transmissível
- LPV** – Lopinavir
- NFV** – Nelfinavir
- NITR** – Nucleósido/Nucleótido Inibidor da Transcriptase Reversa
- NNITR** – Não Nucleósido Inibidor da Transcriptase Reversa
- NVP** – Nevirapina
- PPE** – Profilaxia Pós-Exposição Ocupacional
- PPENO** – Profilaxia Pós-Exposição Não Ocupacional
- RTV** – Ritonavir
- SIDA** – Síndrome de Imunodeficiência Humana Adquirida
- SQV** – Saquinavir
- TAR** – Tratamento Antirretrovírico
- TDF** – Tenofovir
- TDM** – *Therapeutic Drug Monitoring* (monitorização sérica dos fármacos)
- TOD** – Toma Observada Directa
- VHB** – Vírus da Hepatite B
- VHC** – Vírus da Hepatite C
- VIH** – Vírus da Imunodeficiência Humana

Introdução

O acompanhamento médico do doente infectado por VIH exige, actualmente, uma planificação de cuidados a longo prazo, similar à dispensada a outras doenças crónicas. Embora não seja possível a erradicação do VIH com os fármacos disponíveis, a reconstituição imunológica pode ser obtida, mesmo em estados avançados da infecção. Daqui decorre que o principal objectivo do tratamento seja o de prolongar e melhorar a qualidade de vida, tentando alcançar e manter a supressão da replicação vírica durante o máximo tempo possível.

Em Portugal a evolução epidemiológica tem-se caracterizado pela crescente preponderância da transmissão sexual, que veio a suplantar o risco associado ao uso de drogas endovenosas, embora este permaneça como um factor de risco significativo.

Algumas particularidades epidemiológicas estão ainda relativamente pouco esclarecidas, nomeadamente a prevalência relativa dos vários sub-tipos do VIH-1, assim como a influência destes na susceptibilidade/vias de resistência aos fármacos antirretrovíricos disponíveis. De referir, ainda, a população de infectados por VIH-2, nos quais há igualmente dados escassos de susceptibilidade ao tratamento.

Isto impõe importantes limitações à formulação de recomendações terapêuticas em doentes que possam estar incluídos nestes contextos e constitui, sem dúvida, um importante campo de investigação a desenvolver no nosso país.

Recentemente, tem vindo a ser enfatizada a importância da instituição precoce do tratamento antirretrovírico, tanto na evolução da doença como na redução do risco de transmissão do VIH. O benefício decorrente da instituição precoce do tratamento está evidentemente dependente do diagnóstico dos indivíduos infectados ser efectuado antes da evolução para uma fase avançada, clínica e/ou imunológica, da infecção por VIH.

Dado o substancial aumento da sobrevida e os novos casos diagnosticados em doentes com idade avançada, a idade média destes doentes tende a ser progressivamente mais elevada. É de esperar que as co-morbilidades eventualmente existentes venham a ter repercussão na resposta ao tratamento e em algumas particularidades dos efeitos indesejáveis dos fármacos. Por outro lado, a infecção por VIH parece estar associada a um processo de envelhecimento mais rápido, com risco aumentado de desenvolvimento precoce de complicações, nomeadamente cardiovasculares, metabólicas e neoplásicas.

A perspectiva de vir a ser praticamente possível, nos países desenvolvidos, erradicar a transmissão vertical do VIH, veio trazer novas dimensões ao seguimento da mulher infectada por VIH. Há responsabilidades acrescidas no seu aconselhamento e correcta intervenção terapêutica, de modo a que aspectos relacionados com a toxicidade medicamentosa ou com a emergência de resistências víricas não venham a anular os benefícios decorrentes do tratamento, nomeadamente na redução do risco de transmissão materna.

As co-infecções por VIH, VHC e tuberculose são ainda frequentes em Portugal e estão associadas a importante morbidade e mortalidade nestes doentes. Embora possam acrescentar dificuldades acrescidas na orientação do tratamento antirretrovírico, nomeadamente devido à potenciação da sua toxicidade e eventual interacção medicamentosa, é actualmente recomendado a instituição precoce de tratamento antirretrovírico nestes doentes co-infectados. A publicação de recomendações de tratamento do doente VIH co-infectado por VHC, assim como a disponibilidade de resultados de estudos efectuados em Portugal, permitem formular orientações baseadas nestes novos dados.

A abordagem do tratamento do doente com insucesso terapêutico prévio, principalmente do doente portador de vírus com múltiplas mutações de resistência, embora complexa e geralmente de elevado custo, é agora animada pela real perspectiva de, na maioria destes doentes, ser exequível a supressão sustentada da replicação vírica. Sempre que possível estes doentes deverão ser orientados para centros onde o acesso a novos fármacos seja facilitado, nomeadamente no contexto de ensaios terapêuticos.

A complexidade do seguimento dos doentes sob tratamento antirretrovírico tem vindo a aumentar, impondo domínio dos aspectos clínicos e imunológicos, padrões de resistência vírica, efeitos adversos e interações medicamentosas, problemas metabólicos e estratégias de promoção e garantia de adesão a longo termo à medicação, para além dos problemas sociais que afectam a maioria dos doentes em Portugal. A complexa abordagem terapêutica destes doentes justifica a formação de equipas dedicadas, compostas por profissionais prestadores de cuidados de saúde com grau de especialização e experiência adequados.

O reconhecido elevado custo do tratamento antirretrovírico constitui uma preocupação constante para a sociedade em geral, e para os organismos financiadores dos cuidados de saúde, em particular. Esta publicação pretende também dar resposta a estas preocupações, ao contribuir para formalizar o uso racional das estratégias terapêuticas disponíveis.

Os objectivos principais destas recomendações são:

- Promover a uniformização do nível de cuidados em todos os centros que se ocupam destes doentes em Portugal.
- Estabelecer uma fonte de referência do tratamento antirretrovírico que possa ser de utilidade, quer nas decisões terapêuticas, quer na interacção entre os prestadores de cuidados de saúde e as administrações hospitalares e/ou organismos estatais financiadores de cuidados nesta área.
- Estabelecer uma fonte de referência também para o doente infectado por VIH.

Apesar das limitações apontadas, a conjugação das normas publicadas noutros países com os dados disponíveis da situação portuguesa e a experiência clínica dos membros que compõem esta comissão, possibilitam a formulação de orientações de terapêutica antirretrovírica que contemplam, pelo menos, algumas características específicas portuguesas, nomeadamente em áreas-chave de decisão clínica, como são a instituição do tratamento inicial, objectivos e limitações terapêuticas do doente com insucesso aos antirretrovíricos ou, ainda, orientações terapêuticas de populações especiais, como as grávidas infectadas por VIH, ou os doentes co-infectados por VHC, VHB ou tuberculose.

Tratamento Antirretrovírico

Terapêutica antirretrovírica na infecção primária por VIH

A infecção por VIH pode associar-se, em 50 a 90 % dos casos, a um quadro clínico agudo com manifestações sistémicas mais ou menos exuberantes, a que se segue um período de latência clínica, mas não virulógico, prolongado, habitualmente entre os 3 e 10 anos, que antecede a claudicação do sistema imune do hospedeiro.

A *European AIDS Clinical Society* (EACS) define infecção aguda por VIH como a infecção ocorrendo após uma exposição de alto risco nas 2 a 8 semanas anteriores, acompanhada de sintomas clínicos, virémia detectável (Agp24 positivo e/ ou ARN VIH >10000 cópias) e teste negativo ou indeterminado para o VIH (negativo ou fracamente positivo por ELISA e 1 banda no *Western blot*).

O número de doentes diagnosticados em fase aguda, em França, ronda os 5 % do total de casos diagnosticados num ano.

A decisão sobre o início da terapêutica antirretrovírica na fase aguda da doença tem sofrido variações ao longo do tempo, não existindo ainda dados clínicos que permitam formular uma recomendação.

Na falta de ensaios clínicos randomizados a natureza e duração da terapêutica antirretrovírica na infecção primária continua sem regras definitivas. Este facto está bem traduzido na coorte francesa PRIMO que revelou um aumento de 18 para 43 % dos doentes não tratados, respectivamente nos períodos de 1996-2001 e 2002-4.

É certo que o reconhecimento de evolução clínica mais rápida em doentes com infecção aguda por VIH mais sintomática sugere a possibilidade de benefício clínico no início de HAART pelo menos nalguns destes doentes ou em doentes com CD4 mais baixos e replicação vírica mais intensa. Mas um estudo recente mostrou níveis de CD4 similares num grupo de doentes avaliado três anos após a suspensão da terapêutica na fase aguda (coorte PRIMO) e noutro que não fez terapêutica (coorte SEROCO).

Estudos recentes no modelo SIV e em doentes VIH mostraram que na infecção aguda há uma depleção maciça e irreversível de linfócitos CD4 de memória do tecido linfóide associado ao intestino (GALT) sugerindo que a terapêutica na fase aguda da infecção pode ser a única oportunidade para obter um benefício imunológico duradouro. Noutro estudo não se constatou reconstituição imunológica completa na mucosa gastrointestinal na maioria dos doentes avaliados, que fizeram terapêutica na fase aguda, apesar da reconstituição imunológica no sangue periférico.

Outros estudos mostram benefício imunológico em doentes que iniciaram a terapêutica nas primeiras horas após a exposição ao VIH, enquanto um estudo recente revelou que a terapêutica antirretrovírica iniciada precocemente, num período até 6 meses após a seroconversão, e suspensa posteriormente aos 6, 12 ou mais de 12 meses, apenas revelou benefício, avaliado pela contagem de Linfócitos TCD4, nos doentes tratados por mais de 12 meses, em comparação com doentes em que o tratamento foi diferido.

Estes dados indiciam que poderá haver um impacto positivo a longo termo da terapêutica durante a infecção aguda na evolução da doença. Contudo, a decisão de iniciar terapêutica deve ter em conta vários factores que influenciam negativamente essa decisão, como sejam as alterações da vida pessoal com a tomada crónica de medicamentos, o facto de o esquecimento de os tomar poder levar a emergência de resistências, limitando futuras opções, ou a importantíssima problemática dos efeitos laterais. Por outro lado, noutros estudos a diminuição da carga vírica em resposta à terapêutica parece ser similar quer seja instituída num estadio inicial quer em fase avançada da infecção.

A decisão de iniciar ou não terapêutica antirretrovírica na primoinfecção por VIH deve ser discutida com o doente à luz da informação científica mais recente, sendo de enquadrar a possibilidade, caso o doente opte, de forma informada, para o seu início, de participar nalgum ensaio clínico em curso (ver <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=primary+infection+HIV>).

O único ensaio clínico randomizado nesta área – SPARTAC – acabou a fase de recrutamento de doentes em fase aguda da infecção por VIH, pelo que nos resta aguardar 2 a 3 anos pelos resultados. Serão comparados três esquemas – sem terapêutica HAART, com terapêutica longa de 48 meses e curta de 12 meses – em relação ao tempo até atingirem 350 CD4/mm³, início de HAART ou desenvolvimento de SIDA.

A EACS recomenda a inclusão num ensaio clínico ou num estudo de observação se for decidido o início da terapêutica em fase aguda.

A EACS indica algumas situações em que tal decisão pode ser recomendável: nos doentes com eventos definidores de SIDA, ou com CD4 <350/mm³ ao terceiro e subsequentes meses - < 200/mm³ para as *guidelines* britânicas - ou doença prolongada, especialmente se do SNC. Na maioria das situações aconselham esperar até aos 6 meses, com monitorização dos CD4 e do ARN e depois seguir as indicações para a infecção crónica.

As recomendações do *International AIDS Society–USA Panel* não são favoráveis ao início da terapêutica na primoinfecção.

Recomendações

1. Deve ser estimulada a capacidade de reconhecimento clínico dos doentes em fase aguda da infecção por VIH, pelos benefícios a nível individual e de saúde pública daí decorrentes,
2. No estado actual dos conhecimentos, não existem dados clínicos que comprovem o benefício do início generalizado de terapêutica antirretrovírica na fase aguda da infecção. No entanto, devem ser discutidos com o doente os potenciais benefícios e prejuízos da decisão, à luz dos conhecimentos mais recentes, tendo em atenção ser este um assunto não consensual.
3. Caso seja decidido iniciar terapêutica, fora das situações abaixo especificadas, tal deverá ser preferentemente em contexto de ensaio clínico, nacional ou internacional

4. As situações específicas em que está indicado iniciar terapêutica em fase aguda são
 - doentes com eventos definidores de SIDA
 - doentes com $CD4^+ < 350 /mm^3$ ao terceiro e subsequentes meses
5. Para além destas situações, o início de tratamento deve ser considerado em casos de doença primária grave ou prolongada, sobretudo se houver atingimento do SNC.
6. Qualquer doente que inicie terapêutica na fase aguda deve, independentemente dos pontos anteriores, fazer parte de um coorte de doentes conhecidos desde a primoinfecção.
7. De acordo com os conhecimentos actuais os doentes que iniciarem terapêutica não a deverão interromper.

Referências Bibliográficas

Lievre L, Deveau C, Gerbe J et al. Yearly number of patients diagnosed with primary HIV-1 infection in France estimated by a capture-recapture approach.

Fidler S, Fox J, Porter K, Weber J. *Curr Opin Infect Dis.* 2008 Feb;21(1):4-10. Primary HIV infection: to treat or not to treat?

Cecile Goujard, Bonarek Mojgan, Meyer Laurence et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clinical Infectious Diseases* 2006;42:709-15

Kelley CF et al. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 May 17.

Seng R, Goujard C, Desquilbet L et al. Rapid CD4 decrease after transient cART initiated during primary HIV infection (ANRS PRIMO and SEROCO cohorts). *JAIDS* 49(3):251-8, 2008

Centlivre M, Sala M, Wain-Hobson S, Berkhout B. In HIV-1 pathogenesis the die is cast during primary infection. *AIDS.* 2007 Jan 2;21(1):1-11

Mehandru S, Poles M, Tenner-Racz K et al. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Med* 2006;3(12):e484

Plana M, García F, Gallart T, Tortajada C, Soriano A, Palou E, Maleno MJ, Barceló JJ, Vidal C, Cruceta A, Miró JM, Gatell JM. Immunological benefits of antiretroviral therapy in very early stages of asymptomatic chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14:1921-33

Joanne Stekler, MD, and Ann Collier, MD. Treatment of Primary HIV. *Current Infectious Disease Reports* 2002, 4:81

Pantazis N, Nikos A, Toulomi G et al. The effect of antiretroviral treatment of different durations in primary HIV infection

Kilby J, Hazelwood J, Bansal A et al. Treatment response in acute / early infection *versus* advanced AIDS: equivalent first and second phases of HIV RNA decline. *AIDS* 2008;22:957-62

<http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/spartac.asp>

<http://www.bhiva.org/files/file1030835.pdf>; BG Gazzard on behalf of the BHIVA Treatment Guidelines Writing. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy group. *HIV Medicine* (2008), 9, 563-608

European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe / Version 3 - June 2008

Scott M. Hammer, MD; Joseph J. Eron Jr, MD; Peter Reiss, MD, PhD; Robert T. Schooley, MD; Melanie A. Thompson, MD; Sharon Walmsley, MD; Pedro Cahn, MD; Margaret A. Fischl, MD; Jose M. Gatell, MD, PhD; Martin S. Hirsch, MD; Donna M. Jacobsen, BS; Julio S. G. Montaner, MD; Douglas D. Richman, MD; Patrick G. Yeni, MD; Paul A. Volberding, MD. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2008 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel . *JAMA.* 2008;300(5): 555-570

Tratamento antirretrovírico inicial (TAR)

Actualmente, a erradicação do VIH não é possível com os fármacos disponíveis. O objectivo do tratamento é, pois, o de prolongar e melhorar a qualidade de vida, tentando alcançar e manter a supressão da replicação vírica durante o máximo tempo possível, para minimizar o risco de desenvolvimento de resistências e preservar/ reconstituir o sistema imunitário. Existe ainda evidência de que o TAR contribui para a diminuição do estado inflamatório associado ao VIH e suas complicações, assim como para a redução da transmissibilidade do vírus.

A morbidade e mortalidade relacionadas com a infecção VIH decorrem não só do défice imunitário, mas também do efeito directo do vírus ou de um efeito indirecto, mediado pela inflamação associada ao VIH, em órgãos alvo. O grau persistentemente elevado de inflamação e de activação dos linfócitos T está associado a um maior risco de morbidade e mortalidade, condicionadas por entidades relacionadas ou não-relacionadas com SIDA. Os dados disponíveis apontam para um efeito deletério, em qualquer estadio da doença, da infecção por VIH não tratada.

Múltiplos estudos clínicos mostram que a supressão virológica sustentada e a manutenção de valores elevados de linfócitos CD4⁺, podem prevenir o desenvolvimento prematuro de doença renal, hepática, cardiovascular e neoplásica nestes doentes. A doença cardiovascular, em particular, constitui actualmente uma causa *major* de mortalidade nesta população. A infecção VIH não tratada condiciona um estado inflamatório mais elevado e disfunção endotelial, possivelmente atenuados com o controlo virológico. A supressão precoce e sustentada da replicação do VIH, com TAR instituído em fases relativamente pouco avançadas da infecção, pode constituir uma estratégia importante de redução do risco cardiovascular no doente infectado por VIH.

Por outro lado, os esquemas disponíveis de TAR, embora cada vez mais simples e geralmente melhor tolerados, estão associados a um conjunto de efeitos adversos, podendo eventualmente adicionar uma morbidade intrínseca ao próprio tratamento. Poderão também existir complicações, ainda não elucidadas (p.ex. decréscimo de densidade mineral óssea), associadas à exposição cumulativa de antirretrovíricos durante várias décadas. Alguns destes efeitos indesejáveis diminuem a qualidade de vida do doente e podem estar na origem de faltas de adesão ao tratamento, com conseqüente risco de emergência de resistências e limitação de opções terapêuticas subsequentes.

A adesão ao tratamento mantém-se um factor essencial do sucesso terapêutico, condicionando, desde o início, a durabilidade da eficácia terapêutica. Considerando que o primeiro esquema de tratamento antirretrovírico é o que melhor garante o sucesso imunológico e virológico, e, também, o que potencialmente oferece melhor relação custo-benefício, a sua instituição precipitada poderá ter conseqüências negativas sobre toda a evolução terapêutica subsequente.

A necessidade de planear e manter opções terapêuticas num doente cujo período de tratamento é indefinido, e que provavelmente se prolongará por várias décadas, deverá integrar o processo de decisão do início do TAR.

É pois, indispensável implementar uma estratégia para prevenir os abandonos de seguimento e manter o doente em contacto com o sistema de saúde. Procurar otimizar a motivação e adesão do doente, nomeadamente tentando adaptar o esquema ao perfil e estilo de vida do doente, e informando-o dos benefícios e dos

potenciais efeitos adversos associados ao esquema proposto, de modo a que o doente compreenda e seja um participante activo do seu próprio tratamento, constitui uma importante componente dessa estratégia.

É fortemente aconselhado efectuar uma avaliação sistemática da adesão, com registo da informação, em todas as consultas/ contactos dos profissionais de saúde com o doente e que exista, em todos os centros que cuidam de doentes em tratamento, uma clara estratégia de aconselhamento e de ajuda na adesão às consultas/terapêutica. Os profissionais de saúde envolvidos deverão ser treinados de modo a estarem preparados para detectar precocemente casos de adesão deficiente e a prestarem uma intervenção de suporte adequada e individualizada.

Ao instituir o primeiro esquema de tratamento, é necessário considerar, e se possível corrigir, co-morbilidades existentes, nomeadamente psicológicas/ psiquiátricas (p.ex. depressão, toxicodependência activa), assim como eventuais factores de risco cardiovascular. A presença de co-infecções (p.ex. hepatite B, hepatite C, tuberculose) condiciona a selecção dos fármacos do esquema terapêutico e está associada a um maior risco de efeitos adversos medicamentosos. Do seu tratamento concomitante com o da infecção VIH decorrem interacções farmacológicas potencialmente importantes. Contudo, é também nestes casos que a instituição mais precoce do TAR pode ser decisiva para uma melhor evolução a longo prazo.

A doença parece progredir de modo mais rápido nos doentes de idade superior a 50 anos e os doentes idosos têm muitas vezes maiores dificuldades de tolerância ao TAR. Estes factos devem ser considerados ao instituir o TAR neste grupo etário, muitas vezes já com co-morbilidades importantes, polimedicado e com relativo compromisso da função renal. Existe conseqüentemente um risco acrescido de potenciais interacções medicamentosas/toxicidade aditiva com os antirretrovíricos, assim como de deterioração mais rápida da função renal.

Para que o TAR possa ser instituído e obtido o benefício (potencial prevenção do desenvolvimento prematuro de problemas cardiovasculares, neoplásicos neurocognitivos, etc) do início precoce do tratamento, é evidentemente indispensável a identificação, numa fase ainda pouco avançada da doença, do doente infectado por VIH. Em Portugal, apesar dos esforços recentes que têm vindo a ser efectuados no sentido de diagnosticar mais precocemente as pessoas infectadas por VIH, um número substancial de doentes é apenas identificado já em fase de SIDA. A adopção de uma adequada estratégia de diagnóstico precoce das pessoas infectadas por VIH a nível nacional é absolutamente indispensável para a realização eficaz das recomendações actuais de tratamento.

Princípios gerais de tratamento

- Os grupos de doentes a considerar para o início de TAR são os doentes com infecção VIH primária, os doentes infectados que permanecem assintomáticos e os doentes sintomáticos (ou com critérios definidores de SIDA).
- Considerando que não existe ainda qualquer estudo de tratamento antirretrovírico na fase aguda da infecção VIH, que permita concluir do benefício clínico a longo prazo da intervenção anti-retrovírica nesta fase, é aconselhado ao doente, sempre que possível, a integração num ensaio clínico controlado,

haja ou não opção de tratamento. Nos quadros de infecção VIH aguda com entidade definidora de SIDA concomitante, ou persistência de contagem de linfócitos $CD4^+ < 350/mm^3$ mais de 3 meses após o diagnóstico, está indicada a instituição de TAR, com os esquemas recomendados para início de tratamento na infecção crónica. Nas situações de síndrome retrovírico agudo com manifestações clínicas graves (p.ex. quadro de meningoencefalite de evolução prolongada), a instituição de TAR pode contribuir para a resolução mais rápida dos sintomas.

- Os doentes sintomáticos (sintomas B ou C, da classificação CDC), com infecção VIH crónica, têm indicação para iniciarem TAR.
- Nos doentes que permanecem assintomáticos, é aconselhado que a contagem (absoluta ou percentual) de linfócitos $CD4^+$ seja utilizada como critério de decisão para instituir terapêutica. Considerando que a magnitude da carga vírica está correlacionada com a velocidade de progressão da doença, este parâmetro deverá ser integrado no processo global de decisão.
- Doentes assintomáticos com contagens de $CD4^+ < 350/mm^3$ têm indicação para iniciar TAR.
- Embora não existam ainda resultados de estudos aleatorizados que permitam formular recomendações de início de TAR em doentes com contagens de $CD4^+ > 350/mm^3$ (>20%), os resultados de vários estudos de coorte, nomeadamente o *ART-Cohort Collaboration* (ART-CC), apresentaram um decréscimo do risco de SIDA ou morte em doentes que iniciaram TAR com $CD4^+$ entre 351 e $450/mm^3$, comparados com doentes que iniciaram tratamento com $CD4^+$ entre 251 e $350/mm^3$.
- Dados provenientes de grandes estudos observacionais de coorte indicam que doentes que iniciam TAR com contagens de $CD4^+ > 350/mm^3$ têm uma probabilidade significativamente maior de atingirem contagens de $CD4^+ > 500/mm^3$ no decorrer da terapêutica. Nestes estudos foi também encontrada uma relação entre o início precoce do TAR e um menor risco de ocorrência de doença cardiovascular, renal e hepática, assim como de infecções e neoplasias não associadas a SIDA.
- Estes dados, em conjunto com recomendações anteriores, sugerem que é adequado o início mais precoce do TAR (i.e. com $CD4^+ > 350$ e $< 500/mm^3$) em doentes com cargas víricas elevadas ($> 100\,000$ cópias/mL), ou apresentando declínio rápido dos $CD4^+$ (> 80 células/ mm^3 /ano). E ainda, em doentes de idade > 50 anos, doentes co-infectados por VHC ou por VHB, doentes com risco cardiovascular elevado, ou doentes com neoplasia.
- A morbidade (e eventual mortalidade) a longo prazo, decorrente do risco de efeitos adversos associados à exposição cumulativa ao TAR, ou mesmo o cansaço do tratamento, decorrente de tempos mais prolongados sob terapêutica, (eventualmente, e devido à precocidade de instituição do tratamento, não tirando partido de esquemas terapêuticos ainda em investigação, menos tóxicos e/ou mais eficazes), assim como a possível limitação de opções terapêuticas futuras, provocadas por dificuldades de adesão à terapêutica e consequente emergência de resistências víricas, deverão ser integrados no processo de decisão de início do TAR.
- Estas considerações constituem argumentos para aconselhar a não instituição por rotina (i.e. na ausência de qualquer das co-morbilidades anteriores) do TAR em doentes assintomáticos com contagens de $CD4^+ > 500/mm^3$. Contudo,

independentemente da intensidade da replicação vírica e do estado imunológico, o TAR não deverá ser negado a doentes que, devidamente informados, querem e estão preparados para iniciar TAR.

- Deverá ser considerada a instituição de TAR, independentemente do estado imunológico da pessoa infectada, em casais estáveis, serodiscordantes.
- O TAR deve ser proposto a todas as mulheres grávidas infectadas por VIH, independentemente da intensidade da replicação vírica e do estado imunológico (ver recomendações específicas).
- O esquema de TAR deve ser individualizado, de modo a tentar garantir uma supressão virológica sustentada, de longa duração e minimizar os efeitos adversos. Para isso deverá ser proposto um esquema que permita, de modo conjugado, obter a máxima potência, tolerabilidade e adesão, minimizando toxicidades a longo prazo e potenciais interacções medicamentosas.
- Dado que as interrupções do TAR estão associadas a um risco acrescido de progressão e complicações da doença VIH, todos os esforços deverão ser feitos no sentido de, após iniciado, o TAR ser mantido sem interrupções.

Fármacos recomendados para esquemas de tratamento inicial

- Recomenda-se que o esquema inicial de TAR seja composto por 3 fármacos: 2 nucleósidos/nucleótido inibidores da transcriptase reversa (NITR), associados a um não nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NNITR) ou a um inibidor da protease (IP), potenciado por ritonavir (IP/r) ou ao inibidor da integrase (IIN) raltegravir.
- Num estudo prospectivo extenso, aleatorizado (ACTG 5142), comparando esquemas iniciais de TAR baseados em efavirenz (+ 2 NITRs) *versus* baseados em lopinavir/ritonavir (+ 2 NITRs) o TAR inicial baseado em EFV associou-se a respostas virológicas mais favoráveis.
Não obstante, as seguintes considerações poderão ser pertinentes na individualização dos esquemas:
 - Os NNITRs são geralmente melhor tolerados do ponto de vista gastrointestinal e têm uma posologia relativamente simples, importantes factores de adesão ao tratamento. Contudo, os esquemas baseados nestes fármacos (principalmente com a nevirapina) estão mais frequentemente associados a toxicidade hepática, que poderá ser particularmente significativa nos doentes co-infectados pelo VHC e pelo VHB e/ou com abuso de álcool.
 - Embora haja evidência de que os esquemas iniciais de tratamento baseados em NNITRs possuem durabilidade prolongada de eficácia, é necessário ter em conta a baixa barreira genética destes fármacos e a prevalência de mutações de resistência primária aos NNITRs (pelo que deve ser conhecido o resultado do teste de genotipagem em doentes que vão iniciar TAR com NNITRs), com implicações na rápida perda de eficácia com os fármacos de primeira geração desta classe. De facto, a análise dos dados de resistência virológica do estudo acima referido (ACTG 5142), indica que, nos doentes com insucesso virológico, é mais provável a emergência de resistência a 2 classes de fármacos nos doentes com TAR baseado no EFV, comparativamente com o LPV/r.

- A nevirapina e o efavirenz parecem possuir potência comparável. Ambos podem provocar reacções alérgicas, com exantema, por vezes grave (incidência de 0,3% de síndrome de *Stevens-Johnson* com a nevirapina, 0,1% com o efavirenz). Contudo, a nevirapina está associada a toxicidade hepática grave, principalmente em mulheres com contagens de $CD4^+ > 250/mm^3$ (e nos homens com $CD4^+ > 400/mm^3$), o que contra-indica o seu uso nestes casos e exige, em todos os doentes, um controlo bioquímico hepático assíduo nas primeiras 12-18 semanas de tratamento. Excepto nestas circunstâncias, a nevirapina é geralmente bem tolerada e possui um bom perfil lipídico, com custo unitário mais baixo. Num estudo aleatorizado (*ARTEN study*) a nevirapina mostrou não ser inferior ao ATV/r, em esquemas contendo tenofovir/emtricitabina.
 - O principal efeito indesejável do efavirenz incide no SNC, traduzindo-se, mais significativamente, em disforia e perturbações do sono. Este efeito pode ser potenciado pela ingestão concomitante de alimentos ricos em lípidos, pelo que é aconselhado tomá-lo com o estômago vazio. É frequente muitas das perturbações serem transitórias, mas é indispensável elucidar o doente destas ocorrências, antes de iniciar a terapêutica. Embora não seja consensual que estes efeitos adversos do efavirenz sejam mais frequentes nos indivíduos com antecedentes psiquiátricos, a repercussão de alterações persistentes do humor induzidas pelo fármaco, em doentes co-infectados pelos vírus da hepatite e necessitando de tratamento com interferon alfa, deverá ser considerada, recomendando-se nestes casos um esquema antirretrovírico alternativo.
 - A disponibilidade da co-formulação tenofovir/emtricitabina/efavirenz permite a continuação do TAR com um único comprimido administrado uma vez ao dia.
 - Devido ao potencial teratogénico, as mulheres em idade reprodutiva sob terapêutica com o efavirenz devem ser alertadas para este facto e sistematicamente aconselhadas a usarem métodos anticoncepcionais eficazes.
 - Os NNITRs não são activos na infecção por VIH-2 nem na infecção por VIH-1 do grupo O.
- Os IPs estão historicamente associados ao advento do tratamento antirretrovírico de alta eficácia. A potenciação destes fármacos pelo ritonavir é actualmente recomendada.
 - Há evidência de que é mais frequente o aparecimento de resistências em doentes com insucesso a esquemas baseados em NNITRs comparativamente aos baseados em IPs potenciados.
 - Vários estudos são coincidentes na conclusão da menor frequência de detecção de mutações de resistência aos IPs, em doentes com insucesso terapêutico a esquemas antirretrovíricos iniciais com IPs quando potenciados por ritonavir. Estes esquemas de tratamento podem ser preferíveis em doentes com dificuldades de adesão, por serem relativamente mais permissivos na falha de tomas, potencialmente permitindo menos limitações (devido à não emergência de mutações de resistência) na composição de tratamentos posteriores.
 - As possíveis dificuldades de tolerância digestiva e consequente impacto sobre a qualidade de vida do doente/ perturbação da adesão ao tratamento, bem como considerações sobre a potencial repercussão cardiovascular da dislipidemia, justificam a recomendação de individualizar os esquemas, em particular em doentes já com factores de risco cardiovascular ou naqueles em que a simplicidade posológica é um factor importante de promoção de adesão.

- Em grandes estudos observacionais de coorte foi observada uma relação entre a exposição cumulativa ao LPV/r (e ao IDV) e um pequeno aumento do risco de enfarte do miocárdio.
 - Com o método de análise utilizado no estudo aleatorizado ARTEMIS, a resposta virológica, às 48 semanas, dos doentes *naïve* que, na *baseline*, tinham carga vírica >100000 cópias/mL foi inferior no braço dos doentes com LPV/r comparativamente com os doentes com DRV/r, em esquemas contendo tenofovir/emtricitabina.
 - O darunavir ou o atazanavir, potenciados pelo ritonavir (DRV/r, ATV/r) permitem a formulação de esquemas posológicos relativamente mais simples, administrados uma vez/dia, geralmente bem tolerados e com perfis lipídico e glicémico mais favoráveis.
 - O uso de lopinavir, de saquinavir, de fosamprenavir, ou de atazanavir, potenciados por ritonavir (LPV/r, SQV/r, FPV/r, ATV/r) permite a formulação de esquemas de potência virológica semelhante e, no caso de SQV/r e de ATV/r, com perfil lipídico e glicémico comparativamente mais favorável.
- O raltegravir é o inibidor da integrase actualmente comercializado. Num estudo aleatorizado (STARTMRK) em doentes *naïve*, o raltegravir foi bem tolerado e mostrou possuir eficácia virológica não inferior ao efavirenz, em esquemas contendo tenofovir/emtricitabina. A experiência do uso do raltegravir com outras combinações de nucleósidos é limitada, e não existem estudos aleatorizados de comparação do raltegravir com IPs, em doentes *naïve*. O raltegravir tem, tal como os NNITRs, uma barreira genética mais baixa do que os IPs potenciados e é administrado 2 vezes/dia.
 - A incorporação de 2 nucleósidos/nucleótido num esquema inicial de TAR continua a ser recomendada. A disponibilidade de co-formulações zidovudina+lamivudina (AZT+3TC); abacavir+lamivudina (ABC+3TC) e tenofovir+emtricitabina (TDF+FTC) permitem também posologias simples e são muitas vezes preferidas pelos doentes.
 - Nos estudos comparativos actualmente disponíveis qualquer destas associações parece possuir eficácia virológica comparável em doentes com cargas víricas <100000 cópias/mL. Recentemente, contudo, no contexto de um estudo patrocinado pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), denominado ACTG 5202, numa análise intercalar dos resultados efectuada por uma comissão de monitorização independente ao estudo (DSMB), foi considerado que a combinação ABC+3TC não foi tão eficaz como o TDF/FTC no controlo virológico de doentes *naïves* com carga vírica elevada no teste de *screening*, em esquema terapêuticos que incluem o efavirenz ou o atazanavir/ritonavir. O estudo prossegue e por recomendação deste DSMB, os doentes com carga vírica >100000 cps/mL no início do ensaio deverão ser informados do esquema de nucleósidos que estão a fazer, podendo optar por uma combinação alternativa ao ABC/3TC.

Os resultados finais do estudo ACTG 5202 foram apresentados no 17th CROI, não se tendo verificado diferenças significativas entre as duas combinações de nucleósidos nos resultados virológicos dos doentes com cargas víricas <100000 cópias/mL. O aparecimento de efeitos adversos de grau 3-4 foi mais precoce com o ABC/3TC do que com o TDF/FTC, mas não estão ainda disponíveis os resultados de uma análise *post-hoc* na qual são excluídos os doentes com presumível RHS ao ABC (dado que neste estudo não foi realizado rastreio de HLA B57*01, o que presumivelmente melhoraria o perfil de segurança do ABC/3TC).

Noutro estudo comparativo da combinação ABC+3TC com o TDF/FTC num esquema contendo LPV/r (*HEAT study*) foram encontradas percentagens semelhantes de

supressão virológica às 96 semanas em ambos os braços, em doentes com cargas víricas > ou < a 100000 cópias/mL na *baseline*.

- Considerando a discrepância dos resultados de diferentes estudos aleatorizados, mantém-se a recomendação de que nos critérios de escolha devem ser considerados factores como a tolerabilidade, conveniência para o doente, experiência clínica da associação com outros fármacos no esquema, toxicidade potencial a longo prazo, presumível padrão de mutações de resistência/ alternativas viáveis no caso de insucesso terapêutico e custo.
- A combinação AZT+3TC é a mais estudada e com a qual existe a mais extensa experiência clínica. É também a de mais baixo custo. Contudo, ao contrário das outras co-formulações, é de administração bi-diária e tem limitações importantes associadas ao AZT, nomeadamente náuseas, toxicidade hematológica e, a longo prazo, lipoatrofia.
- O ABC+3TC é geralmente bem tolerado. A ocorrência de reacções de hipersensibilidade em cerca de 8% dos doentes que iniciam o tratamento, geralmente ocorrendo nas primeiras 6 semanas, exige elucidação e acompanhamento mais intensivo dos doentes. A exclusão dos indivíduos HLA-B*5701 positivos permite virtualmente eliminar a ocorrência desta reacção de hipersensibilidade (embora os doentes devam continuar a ser aconselhados sobre este aspecto), pelo que se aconselha o rastreio deste alelo a todos os doentes que vão iniciar esquemas que incluem o ABC.
- No estudo derivado da coorte D:A:D, foi detectado um risco acrescido de enfarte do miocárdio em doentes sob terapêutica com ABC (e/ou didanosina). Posteriormente, numa outra análise baseada na coorte do estudo SMART, foi encontrado um risco aumentado de evento cardiovascular e, especificamente, de enfarte do miocárdio, nos doentes sob terapêutica com ABC. Num estudo de caso-controlo derivado na base de dados dos hospitais em França, foi demonstrado que doentes em tratamento, ou com exposição recente (<1 ano) ao ABC tinham um risco aumentado de enfarte do miocárdio.
- Embora em 2 estudos, englobando mais de 9500 participantes e baseados em dados de ensaios clínicos, não tenha sido encontrada relação entre o uso do ABC e um aumento do risco cardiovascular, é recomendado efectuar uma estimativa do risco cardiovascular individual dos doentes que vão iniciar, ou estão sob tratamento, antirretrovírico.
- Em comparação directa com o AZT+3TC, o TDF+FTC demonstrou ser melhor tolerado. Nalguns estudos observacionais (não coincidente com os resultados dos estudos controlados) o TDF está associado a uma redução da taxa de filtração glomerular. Este efeito adverso pode ser clinicamente significativo em alguns doentes, nomeadamente idosos, de baixo peso, com terapêutica concomitante com IPs potenciados ou com exposição a fármacos potencialmente nefrotóxicos. Recomenda-se que, com o uso do TDF, em especial nos doentes nas condições acima indicadas, seja efectuado um controlo assíduo da evolução dos parâmetros da função renal.
- O tenofovir, a emtricitabina e a lamivudina são fármacos activos sobre o VHB, pelo que se recomenda que 2 destes fármacos (TDF+3TC ou TDF+FTC), sejam, preferencialmente, usados em esquemas de TARV em doentes co-infectados por VHB, que necessitam de tratamento antirretrovírico e de tratamento da HB. De sublinhar que o risco de exacerbação de hepatite B, nos casos de suspensão de qualquer destes fármacos, obriga a um controlo clínico e analítico assíduo

aquando da sua interrupção. Em doentes com risco elevado de deterioração da função hepática, é recomendada a administração de adefovir, com o objectivo de prevenir essas exacerbações.

- Num estudo retrospectivo envolvendo 256 doentes co-infectados por VIH e VHC sob TARV com esquemas contendo ABC+3TC ou TDF+FTC/3TC, a taxa de resposta virológica sustentada do VHC ao tratamento com ribavirina e interferon alfa peguilado foi significativamente inferior nos doentes com esquemas de TARV contendo o ABC. A possível interacção negativa entre o ABC e a RBV deverá ser considerada na escolha do esquema de TARV e/ou no ajuste posológico da RBV em doentes co-infectados por VHC em tratamento por hepatite C crónica.
- Outras combinações não fixas de nucleósidos, como a associação de estavudina+lamivudina (d4T+3TC), embora potente, está condicionada pela toxicidade mitocondrial inerente ao d4T, com desenvolvimento, relativamente rápido, de lipoatrofia. Pelo mesmo motivo (e com toxicidade mitocondrial aditiva), a associação estavudina+didanosina (d4T+ddI) não é recomendada em esquemas iniciais de TAR.
- A associação de ddI com TDF e efavirenz demonstrou elevada taxa de insucesso virológico, pelo que não é recomendada. Existe ainda o potencial aumento de toxicidade do ddI, dependente da administração concomitante com o TDF, mesmo com o ajuste da dose. Recentemente foram reportados casos de hipertensão portal não-cirrótica associados ao uso de ddI.
- Não existem actualmente estudos que permitam concluir da eficácia e segurança da administração combinada de TDF+ABC ou ABC+ddI em doentes sem terapêutica antirretrovírica prévia.

Recomendações de início de TAR em doentes sem terapêutica prévia

		Indicação de TAR
Doentes sintomáticos		Iniciar
Doentes assintomáticos	Contagem CD4⁺	
	<p><350/mm³ (<20%)</p> <p>>350/mm³</p>	<p>Recomendado</p> <p>Recomendado se:</p> <ul style="list-style-type: none"> - >50 anos - CV >100000 cps e/ou declínio rápido CD4⁺ - Co-infectados por VHC ou VHB - Risco cardiovascular elevado - Neoplasia
	>500/mm ³	<p>Não recomendado por rotina.</p> <p>O TAR não deverá ser negado a doentes que, devidamente informados, querem e estão preparados para iniciar TAR</p>

Esquemas iniciais de tratamento antirretrovírico: Escolher 1 fármaco da coluna A, um da coluna B e um da coluna C

A		B		C	Comentário
Recomendado	Alternativo	Recomendado	Alternativo		
EFV	FPV/r	ABC	ZDV	FTC	<p>Considerar prevalência de mutações primárias de resistência aos NNITRs.</p> <p>Experiência limitada do uso de RAL em esquemas contendo TDF/FTC</p> <p>Associação TDF+3TC/FTC recomendada em doentes co-infectados por VHB.</p> <p>Evitar ZDV e ABC em doentes co-infectados por VHC, em tratamento com ribavirina.</p> <p>Considerar o potencial teratogénico do EFV.</p> <p>Experiência limitada do uso de NVP em esquemas contendo a associação ABC/3TC.</p> <p>O uso de NVP em esquemas contendo TDF+3TC (mas não FTC) poderá estar associado a maior risco de insucesso virológico.</p> <p>A NVP não deve ser administrada às mulheres com CD4>250 e aos homens com CD4>400, devido aos riscos de toxicidade hepática</p>
NVP	LPV/r	TDF	ddl	3TC	
ATV/r	SQV/r				
DRV/r	RAL				

Associações geralmente não recomendadas

TDF	ABC	TDF/AZT 3TC/FTC	Associações triplas de nucleósidos /nucleótidos estão associadas a risco elevado de insucesso virológico
TDF	ddl	Qq fármaco	Risco de declínio dos CD4, insucesso virológico e toxicidade acrescida
D4T	ddl	Qq fármaco	Risco aditivo de toxicidade mitocondrial
ZDV	d4T	Qq fármaco	Antagonismo

Tratamento do doente com experiência prévia aos ARVs

O insucesso do tratamento antirretrovírico é, ainda, relativamente comum e, não sendo rapidamente esclarecidas e resolvidas as causas, está associado à progressão da doença por VIH. Para minimizar o risco de insucesso virológico, e consequente insucesso imunológico e progressão clínica da doença, o objectivo do tratamento inicial é reduzir a carga vírica (CV) para valores consistentemente indetectáveis.

Diversas razões contribuem para que este objectivo nem sempre seja conseguido, frequentemente por dificuldades de adesão ao tratamento e/ou a intolerância ao esquema terapêutico. Contudo, nos doentes expostos a ARVs antes do advento da terapêutica de alta eficácia (HAART), as limitações no número de fármacos existentes resultaram na monoterapia sequencial em muitos doentes. Também os primeiros esquemas HAART disponíveis, devido à complexidade posológica, má tolerabilidade e potência inconsistente, contribuíram para o desenvolvimento de mutações de resistência a múltiplos fármacos.

É essencial elucidar as causas que contribuem para a não adesão ao tratamento e corrigi-las antes de instituir novo esquema de TAR.

Dificuldades de tolerância aos fármacos são também frequentes: os esquemas terapêuticos devem ser individualizados, tendo em conta a duração e intensidade dos efeitos indesejáveis mais comuns e a capacidade individual do doente para os suportar. A estratégia para fazer face a problemas de tolerância inclui o correcto apoio e motivação do doente, a identificação dos fármacos presumivelmente responsáveis e a sua substituição atempada. Para determinados efeitos adversos de duração limitada/ transitórios, a instituição de medicação adjuvante poderá atenuar alguns dos sintomas.

Outras causas, dependentes da instituição de esquemas inadequados (baixa potência intrínseca do esquema terapêutico seleccionado); de perturbações farmacocinéticas (interacção medicamentosa, necessidade de tomas com alimentos), inatensão relativamente aos problemas de tolerabilidade aos fármacos (provocando deficiente adesão ao tratamento), resultando em concentrações insuficientes dos fármacos. Causas associadas ao vírus – presença de mutações de resistência transmitidas, ou adquiridas no decorrer da terapêutica, podem também estar na origem ou contribuir para uma inibição incompleta da replicação vírica. A probabilidade de selecção, sob a terapêutica, de vírus resistentes depende do nível de replicação vírica, do tempo em que evolui e dos fármacos do esquema.

Independentemente da causa, a existência de mutações de resistência múltiplas, em particular atingindo três classes de fármacos, está associada a significativo aumento de risco de morte, em particular em doentes com contagens baixas de linfócitos CD4⁺.

Princípios gerais de tratamento

- A detecção precoce do insucesso terapêutico – resposta sub-terapêutica - é importante, devendo ser corrigido o mais precocemente possível. O insucesso terapêutico está geralmente associado a insucesso virológico, insucesso imunológico e progressão clínica da doença.
- O insucesso imunológico, definido como a não subida da contagem de linfócitos CD4⁺ 25-50 células/mm³ acima do valor basal no primeiro ano de terapêutica, ou descida dos CD4⁺ abaixo do valor basal enquanto em tratamento, justifica a procura de possíveis causas de imunodepressão. Num doente com PCR VIH-1 ARN não detectável no plasma, não há, actualmente, evidência de que a substituição de fármacos ou intensificação terapêutica sejam adequadas, excepto no contexto de esquemas terapêuticos contendo a associação de TDF e ddI, associada a declínio ou insuficiente subida dos linfócitos T CD4.

- Num doente com insucesso virológico confirmado – replicação vírica persistente, ou CV detectável após período de indetectibilidade (não *blip*), deverá ser realizada uma avaliação da possibilidade de existência de factores causadores de níveis plasmáticos sub-terapêuticos, nomeadamente falta de adesão, interacções medicamentosas ou erros posológicos. Outros factores, associados a aumento da replicação vírica, como doenças intercorrentes ou vacinações, devem também ser revistos.
- A probabilidade de os esquemas terapêuticos alternativos serem eficazes no controlo virológico é maior quanto menores forem os valores da CV e enquanto não se acumularem mutações de resistência múltiplas. No processo de decisão de propor novo esquema, é importante avaliar se é possível instituir um tratamento com probabilidade real de suprimir a replicação vírica e ao qual o doente adira e tolere.
- Na construção do novo esquema terapêutico, é indispensável considerar quer a história de tratamento ARV (fármacos já utilizados, duração e intensidade da resposta virológica, razões de descontinuação, efeitos adversos e tolerância) quer os resultados dos testes de resistência.
- A não documentação de mutações de resistência em doentes com insucesso virológico indicia deficiente adesão ao tratamento, com níveis plasmáticos dos fármacos insuficientes para suprimir a replicação vírica e inadequados para seleccionar as mutações de resistência. Contudo, a não detecção de mutações não exclui que estas existam em populações minoritárias do vírus.
- Se disponível, o doseamento dos níveis plasmáticos dos fármacos (TDM) pode ser útil, dadas as concentrações plasmáticas poderem repercutir-se na eficácia da resposta à terapêutica.
- Na elaboração do esquema, poderá ser considerado o uso estratégico de NITRs: benefício potencial de manter a lamivudina/emtricitabina na presença da mutação M184V, dado esta mutação estar associada à diminuição da *fitness* vírica ou à menor capacidade de desenvolver resistências aos outros NITRs. A presença da mutação M184V parece diminuir o grau de resistência fenotípica conferida pelas mutações de resistência dos análogos da timidina (TAMs) à zidovudina, estavudina ou tenofovir. O uso estratégico de zidovudina e tenofovir, no mesmo esquema terapêutico, poderá aumentar a eficácia do esquema. Contudo, o benefício clínico desta estratégia não foi provado em ensaios clínicos e o seu emprego baseia-se em considerações teóricas, derivadas da observação da hipersusceptibilidade à zidovudina de vírus, com a mutação de resistência ao tenofovir K65R, e no facto de a presença simultânea de TAMs e K65R ser observada muito raramente no mesmo virião, indiciando provável incompatibilidade com a função vírica.
- Nos doentes com insucesso terapêutico e resistências atingindo 3 classes de fármacos, sempre que possível, deverá ser instituído um esquema terapêutico que inclua, pelo menos, 2 (e preferencialmente 3) fármacos activos – fármacos com provável actividade anti-retrovírica, evidenciada pelos resultados de susceptibilidade virológica do teste de resistência e na história de tratamento.
- A etravirina é um novo não-nucleósido inibidor da transcriptase reversa. Em esquemas terapêuticos incluindo o darunavir (novo inibidor da protease), foi comprovada a sua eficácia no tratamento de doentes com vírus com mutações de resistência a três classes de fármacos, embora seja necessária uma avaliação cuidadosa do impacto, na actividade da etravirina e do perfil de mutações de resistência aos NNITRs existente.
- Em doentes experimentados, sendo muitas vezes necessário utilizar combinações contendo NNITRs (particularmente a etravirina) e IPs, é fundamental ter em atenção eventuais ajustes na dose diária decorrentes das interacções farmacocinéticas descritas entre fármacos destes grupos.

- Outros fármacos, pertencentes a novas classes (o inibidor da integrase raltegravir e o antagonista do co-receptor CCR5 maraviroc), estão agora comercializados. Em estudos controlados, ambos estes produtos se associaram à obtenção de elevados índices de supressão sustentada da replicação vírica em doentes portadores de vírus multirresistentes. O maraviroc, no entanto, apenas é eficaz contra estirpes víricas com tropismo para o co-receptor CCR5, pelo que a determinação do tropismo vírico antes do início do tratamento é mandatória.
- O uso do inibidor de fusão enfuvirtida pode ser útil, dado que não possui resistências cruzadas com as outras classes. A enfuvirtida tem de ser reconstituída e injectada por via SC 2xdia. A maioria dos doentes desenvolve reacções no local da administração e é substancialmente mais dispendioso do que os restantes ARVs. Para se obter o máximo benefício do seu uso é pois necessário proceder a uma preparação individualizada do doente.
- O uso isolado de qualquer destes fármacos, num esquema em falência, ou no qual sejam provavelmente os únicos fármacos activos, não é recomendado, dado que rapidamente se podem desenvolver resistências.
- Os inibidores da protease tipranavir e, mais recentemente, o darunavir, possuem um perfil de resistências que os torna úteis no tratamento de doentes com múltiplos insucessos terapêuticos, em particular quando utilizados em associação com fármacos novos ou pertencentes a novas classes. A análise cuidadosa do perfil de resistências possibilita a máxima rentabilização do seu uso e é por isso aconselhada antes da instituição do fármaco.
- Na conduta terapêutica do doente com insucessos a vários esquemas ARVs, a interrupção de todo o tratamento antirretrovírico, excepto num contexto investigacional, não é recomendada, dado o alto risco de rápida deterioração imunológica e de progressão da doença.
- Deverá ser considerada a referenciação de doentes com múltiplos insucessos terapêuticos para centros experimentados na condução de tratamento antirretrovírico em situações complexas e/ ou estejam a decorrer ensaios de novos fármacos.

Insucesso Terapêutico – Quadro Resumo

<p>Definição:</p>	<p>CV detectável, em 2 determinações sucessivas, com pelo menos 4 semanas de intervalo, ou 6 meses após o início ou alteração do esquema terapêutico</p>
<p>Orientações gerais:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar adesão às consultas/ terapêutica, dificuldades psicossociais • Considerar a história terapêutica prévia, incluindo a sua duração, fármacos já utilizados, tolerância / efeitos adversos observados e possíveis interacções medicamentosas e alimentares; resultados dos testes de resistência anteriores • Avaliar teste de resistência actual (obtido ainda com o doente sob a mesma terapêutica ou nas 4 semanas seguintes à sua suspensão; geralmente resultados possíveis desde que CV plasmática > 500-1000 cps/mL) • Se disponível, considerar o benefício de dosear os níveis terapêuticos dos fármacos (TDM)
<p>Condução terapêutica em doentes com resistência virológica limitada</p>	<p>Objectivo: declínio da CV > 2 log às 4 semanas; CV persistentemente indetectável após 24 semanas</p> <p>CV < 1000 cps/mL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmar e rever adesão • Avaliar factores que possam perturbar a farmacocinética <p>CV > 1000 c/mL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerar obter teste de tropismo vírico • Obter teste de resistência: • Ausência de mutações de resistência: confirmar e rever adesão; TDM • Valorizar as mutações de resistência encontradas: instituir esquema que permita supressão virológica; recomenda-se o recurso a centros com maior experiência
<p>Condução terapêutica em doentes com resistência virológica múltipla</p>	<p>Objectivo: obter a supressão da replicação vírica.</p> <p>Basear a decisão de alterar o esquema em insucesso em:</p> <p>- Opções de tratamento disponíveis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • estimativa do número de fármacos presumivelmente activos/ com actividade residual baseado nos resultados dos testes de resistência, teste de tropismo vírico e na história de tratamento ARV (mutações de resistência arquivadas) • tolerabilidade e expectativas de adesão • disponibilidade de novos fármacos/ novas classes de fármacos <p>Recomenda-se o recurso a centros com maior experiência</p> <p>Orientações gerais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usar no esquema terapêutico pelo menos 2 fármacos activos • Considerar integrar o doente num ensaio clínico de novo fármaco. • A interrupção de tratamento antirretrovírico não é recomendada

Referências Bibliográficas

- Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, et al. Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med*, 1996. 334(11):701-6.
- Delgado J, Heath KV, Yip B, et al. Highly active antiretroviral therapy: physician experience and enhanced adherence to prescription refill. *Antivir Ther*, 2003. 8(5):471-8.
- Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4⁺ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med*, 1999. 5(5):512-7.
- Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, et al. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis*, 1999. 179(3):717-20.
- Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, 1996. 272(5265):1167-70.
- O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med*, 1996. 334(7):426-31.
- Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, 1997. 126(12):946-54.
- Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002. 360(9327):119-29.
- Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-Term CD4+ T-Cell Response to Highly Active Antiretroviral Therapy According to Baseline CD4+ T-Cell Count. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 36(2):702-13.
- CDC. Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection and guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR*, 1998. 47(RR-5):1-41.
- Gazzard B on behalf of the the BHIVA writing committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2005). *HIV Medicine* 2005 (Suppl 2):1-61
- DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. May 2006.<http://AIDSinfo.nih.gov>
- European Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe.2005. <http://www.eacs.ws>
- Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 2001. 358(9290):1322-7.
- Galli M, Cozzi-Lepri A, LipoICoNa Study et al. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipoICoNa Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2621–2628.
- Ammassari A, Trotta MP, Murri R, et al. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 31(Suppl 3):S123-7.
- McNabb J, Ross JW, Abriola K, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy predicts virologic outcome at an inner-city human immunodeficiency virus clinic. *Clin Infect Dis*, 2001. 33(5):700-5.
- Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, et al. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis*, 2003. 37(8):1112-8.
- Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002. 16(1):75-83.
- Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV infected patients taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcripts inhibitors. *MMWR*, 2004. 53(2):37.
- Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*, 2002. 162(1):97-9.
- Wit FW, Weverling GJ, Weel J, Jurriaans S, Lange JM. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23–31.

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000. 283(1):74-80.

Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis*, 2004. 38(Suppl 2):S80-9.

denBrinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*, 2000. 14(18):2895-902.

Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet*, 2001. 357(9252):280-1.

Guyader D, Poinson Y, Cano Y, Saout L. Fatal lactic acidosis in a HIV-positive patient treated with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2002. 37(2):289-91.

Patterson K, Napravnik S, Eron J et al. Age and sex effect on response to initial HAART. Program and Abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 22-25 February 2005 [Abstract 596].

Smith CJ, Sabin CA, Youle MS et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004; 190: 1860-1868.

Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS*, 2002. 16(2):299-300.

Hoeb B, Dumon B, Harzic M, et al. Highly active antiretroviral treatment initiated early in the course of symptomatic primary HIV-1 infection: Results of the ANRS 053 trial. *J Infect Dis*, 1999. 180(4):1342-6.

Fidler S, Oxenius A, Brady M et al. Virological and immunological effects of short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16: 2049-2052.

Smith DE, Walker BD, Cooper DA, et al. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS*, 2004. 18(5):709-18.

Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS*, 2004. 18(1):51-8.

Phair JP, Mellor JW, Detels R et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 2455-2459.

May M, Sterne JA, Sabin C, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*, 2007. 21(9):1185-97

Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*, 2006. 166(15):1632-41

D'Arminio Monforte A, Abrams D, et al HIV-induced immunodeficiency and risk of fatal AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: Results from the D:A:D study. In: Program and Abstracts: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 84

Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Emery S for the SMART Study Group and INSIGHT. Major clinical outcomes in patients not treated with antiretroviral therapy (ART) at baseline in SMART: A rationale for a trial to examine early treatment of HIV disease. 4th IAS and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WePeB018

Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007. 45(2):183-92

Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis*, 2007. 44(3):441-6

Smith K, et al. Efficacy and Safety of Abacavir/Lamivudine Compared to Tenofovir/Emtricitabine in Combination with Once-daily Lopinavir/Ritonavir through 48 Weeks in the HEAT Study. CROI 2008. Abstract 774

NIAID modifies HIV antiretroviral treatment study. Combination therapy that includes ABC/3TC found less effective in subgroup of antiretroviral-naïve individuals. www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2008/actg5202bulletin.htm. Feb. 2008

Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1: a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of HLA-B*5701 screening to reduce the abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). 4th IAS Conference. Abstract WESS101. 2007. July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WESS101

Sabin C, Worm S, Weber R, et al, and the D:A:D Study Group. Do thymidine analogues, abacavir, didanosine and lamivudine contribute to the risk of myocardial infarction? The D:A:D study. In: Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Mass. Abstract 957c

Mira J, et al. Efficacy of Pegylated Interferon + Ribavirin Treatment in HIV/HCV-co-infected Patients Receiving Abacavir + Lamivudine or Tenofovir + either Lamivudine or Emtricitabine as Nucleoside Analogue Backbone. 15th CROI, 2008. Abstract 1074

Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther*, 2008;13:429-437

Moreno A, Quereda C, Muriel A, et al. Does the choice of NRTI have a significant influence on the outcome of peg-IFN plus ribavirin among HIV/HCV co-infected patients? 15th CROI, 2008. Abstract 1075

Laufer N, Laguno M, Perez I, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-co-infected patients treated with pegylated interferon and weight adjusted ribavirin. *Antivir Ther*, 2008; 13:953-957

Nkengasong JN, Adje/Toure C, Weidle PJ. HIV antiretroviral drug resistance in Africa. *AIDS Rev* 2004; 6:4-12

Parkin NT, Shapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther* 2004; 9:3-12

Pieniazek D, Rayfield M, Hu D, et al. HIV-2 protease sequences of subtypes A and B harbor multiple mutations associated with protease inhibitor resistance in HIV-1. *AIDS* 2004; 18:495-502

Descamps D, Damond F, Matheron S, et al. High frequency of selection of K65R and Q151M mutations in HIV-2 infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors containing regimen. *J Med Virol* 2004; 37: 1543-9.

Van der Ende M, Prins J, Brinkman K, et al. Clinical, immunological and virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2 infected patients. *AIDS* 2003 (suppl 3): S55-S61

Gonçalves J, Coelho S, Antunes F, et al. Phenotypic identification of HIV-2 protease resistance mutations by recombinant viral assay. *Antivir Ther* 2002; 7 (suppl 1): S28

Rodés B, Toro C, Sheldon J, et al. High rate of proV47A selection in HIV-2 patients failing lopinavir-based HAART. *AIDS* 2006; 20:127-8

Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *The Multivirc Group. Hepatology* 1999; 30: 1054-1058.

Puoti M, Bonacini M, Spinetti A et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001; 183: 134-137.

Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus-coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34: 283-287.

Benhamou Y, Mats V, Walczack D. Systematic overview of HAART-associated liver enzyme elevations in patients infected with HIV and co-infected with HCV. *CROI 2006 [Abstract 88]*

Beck E, Mandalia S, Brettle R, et al. Cost-effectiveness of NNRTI versus PI-containing HAART regimens in UK NPMS-HHC Clinics, 1996-2002. *HIV Medicine* 2006; 7: (Suppl. 1)

van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, 2004. 363(9417):1253-63.

Dear Health Care Professional Letter. "Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepatotoxicity with VIRAMUNE® (nevirapine)", Boehringer Ingelheim, February 2004.

Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 35(5):538-9.

Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck J-N, for the EuroSCAR study group. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS*, 2001. 15(14):1843-8.

Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J et al. Severe Hepatotoxicity Associated with Nevirapine Use in HIV-Infected Subjects. *J Infect Dis* 2005; 191: 825–829, Epub 10 February 2005.

Goldenberg D, Bolye B. Psychiatric safety of efavirenz. 13th International AIDS Conference. Durban, 2000 [Abstract WePeB4238].

Shafran S, Lefebvre E, Baril J et al. Retrospective analysis of factors associated with discontinuation of EFV due to adverse effects. 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires, 2001 [Abstract 537].

Ribaudo H, Clifford D, Gulick R et al. Relationships between efavirenz pharmacokinetics, side effects, drug discontinuation, virologic response, and race: results from ACTG A5095/A5097s. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 8–11 February 2004 [Abstract 132].

Haas D, Ribaudo H, Kim R et al. A common CYP2B6 variant is associated with efavirenz pharmacokinetics and central nervous system side effects: AACTG study NWCS214. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San CA, 8–11 February 2004 [Abstract 133].

Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA* 2002; 288: 181–188.

Little SJ, Holte S, Routy JP et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347: 385–394.

Violin M, Cozzi-Lepri A, Velleca R et al. Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 227–235.

UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance, UK CHIC Study Group. Long term probability of detection of HIV-1 drug resistance after starting antiretroviral therapy in routine clinical practice. *AIDS* 2005; 19: 487–494.

Mellors J, Palmer S, Nissley D et al. Low-frequency NNRTI-resistant variants contribute to failure of efavirenz-containing regimens. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 8–11 February 2004 [Abstract 39].

Wirden M, Delaugerre C, Marcelin AG et al. Comparison of the dynamics of resistance-associated mutations to nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors after cessation of antiretroviral combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 644–647.

Delaugerre C, Morand-Joubert L, Chaix ML et al. Persistence of multidrug-resistant HIV-1 without antiretroviral treatment 2 years after sexual transmission. *Antivir Ther* 2004; 9: 415–421.

Pao D, Andrady U, Clarke J et al. Long-term persistence of primary genotypic resistance after HIV-1 seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1570–1157.

Barbour JD, Hecht FM, Wrin T et al. Persistence of primary drug resistance among recently HIV-1 infected adults. *AIDS* 2004; 18: 1683–1689.

Cardiello PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT 001.3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 29(5):464-70.

Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir *versus* saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis*, 2003. 188(5):635-42.

MacManus S, Yates PJ, Elston RC, et al. GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy naive patients: absence of protease inhibitor resistance at 48 weeks. *AIDS*. 2004;18:651-655

Walmsely S, Bernstein B, M98–863 Study Team et al. Lopinavir-ritonavir *versus* nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346: 2039–2046.

Eron J, Da Silva B, King M, et al. Lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-infected patients: 5-year follow-up. IN: Program and Abstracts: 43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2003; Chicago, IL. Abstract H-844.

Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004.36(5):1011-9.

Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT Study: A 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 *versus* nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 35(1):22-32.

Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir *versus* twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2004. 18(11):1529-37.

Kurowski M, Sternfeld T, Sawyer A, et al. Pharmacokinetic and tolerability profile of twicedaily saquinavir hard gelatin capsules and saquinavir soft gelatin capsules boosted with ritonavir in healthy volunteers. *HIV Med*, 2003. 4(2):94-100.

Youle M, Gerstoft J, Fox Z et al. The final week 48 analysis of a phase IV randomized open label multicentre trial to evaluate safety and efficacy of lopinavir/ritonavir (400/100mg bid) *versus* saquinavir/ritonavir (1000/100 mg bid): the MaxCMin2 trial. 9th European AIDS Conference. Warsaw, 2003 [Abstract F 11/3].

Gulick RM et al. Triple-nucleoside regimens *versus* efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; 350: 1850–1861.

Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg W et al. Early nonresponse to tenofovir DF (TDF) abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV)1ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. Program and Abstracts of the 43rd Annual ICAAC. Chicago, IL, 14–17 September 2003 [Abstract H-1722a].

DeJesus E, Herrera G, Teofilo E et al. Abacavir *versus* zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1038–1046.

Gazzard B, De Jesus E, Campo R. The combination of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) has significantly greater response vs. fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV in antiretroviral naïve patients: 24 week preliminary analysis. 44th ICAAC. Washington, 2004 [Oral presentation H-1137c].

Gallant JE, Staszewski S, Pozniak A et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients. A 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191–201.

Thompson M, Haubrich R, Margolis D, et al. Differences in calculated glomerular filtration rates in efavirenz or tenofovir treated adults in ESS40006. CROI 2006, [Abstract 777]

Guest J, Rimland D, Patterson B, et al. Tenofovir-induced nephrotoxicity in the first year of therapy. CROI 2006, [Abstract 778]

Heffelfinger J, Hanson D, Voetsch A, et al. Renal impairment associated with the use of tenofovir. CROI 2006, [Abstract 779]

Crane H, Harrington R, Van Rompaey S, et al. Didanosine and lower baseline body weight are associated with declining renal function among patients receiving tenofovir. CROI 2006, [Abstract 780]

Nelson M, Cooper D, Schooley R, et al. The safety of Tenofovir DF for the treatment of HIV infection- the first 4 years. CROI 2006, [Abstract 781]

Easterbrook PJ, Waters A, Murad S et al. Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med* 2003; 4: 321.

Symonds W, Cutrell A, Edwards M et al. Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther* 2002; 24:565–573.

Martin AM, Nolan D, Gaudieri S et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Homvariant. *PNAS* 2004; 101: 4180–4185.

Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P et al. Toxicity and efficacy of 3TC/EFV associated with stavudine or abacavir in antiretroviral-naïve patients: 48 week results of a randomized open and multicentre trial (ABCDE study). 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2004 [Abstract 783].

Rockstroh J, Konopnicki D, Soriano V et al. Hepatitis B and Hepatitis C in the EuroSIDA cohort: prevalence and effect on mortality, AIDS progression and response to HAART. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2004 [Abstract 799].

Benhamou Y, Bochet M, Thibault V. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. *Hepatology* 1999; 30: 1302–1306.

Nelson M, Porstmouth S, Stebbing J. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus coinfecting individuals. *AIDS* 2003; 17: F7–F10.

Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, Molina JM. Ninety-six week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild type hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1062–1064.

Dore GJ, Cooper DA, Pozniak A et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004; 189: 1185–1192.

- Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006; 548-555
- Staszewski S, Keiser P, Montaner JS, et al. Abacavir -lamivudine- zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001.285(9):1155-63.
- Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naïve adults: results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin*, 2004. 20(7):1103-14.
- Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al. Triple nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2004. 350(18):1850-61.
- Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Increased risk of lipodystrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS*, 2002. 16(18):2447-54.
- Boubaker K, Flepp M, Sudre P, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 2001. 33(11):1931-7.
- Coghlan ME, Sommadossi JP, Jhala NC, et al. Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases. *Clin Infect Dis*, 2001. 33(11):1914-21.
- Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM et al. ACTG 5095: A comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, France, 13-16 July 2003 [Abstract Oral 41].
- Barrios A, Rendon A, Negredo E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*, 2005. 19(6):569-75.
- Negredo E, Bonjoch A, Paredes R, et al. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis*, 2005. 41(6):901-5.
- Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virological responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2004 [# 51].
- Landman R, Peytavin G, Descamps D et al. Low genetic barrier to resistance is a possible cause of early virological failures in once daily regimen of abacavir, lamivudine, and tenofovir: the Tonus study. 11th CROI. San Francisco, 2004 [#52].
- Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM et al. Early virologic failure and occurrence of resistance in naïve patients receiving tenofovir, didanosine and efavirenz. XIII International HIV Drug Resistance Workshop. Tenerife, Canary Islands, 8-12 June 2004 [Abstract 156].
- Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 1:191: 339-347.
- Moore RD, Keruly JC, Gebo KA, Lucas GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005. 39(2):195-8.
- Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: A prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 1999. 353(9156):863-8.
- Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4 T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2000; 181:946-953.
- d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS*, 2000. 499-507.
- Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS*, 2001. 15(2):185-94.
- Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*, 2004. 364(9428):51-62.
- Barbour JD, Wrin T, Grant RM, et al. Evolution of phenotypic drug susceptibility and viral replication capacity during long-term virologic failure of protease inhibitor therapy in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Virol*, 2002. 76(21):11104-12.

Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*, 2005. 293(7):817-29.

Rouse E, Gerondelis P, Paulsen D et al. Clonal analysis of week 12 virologic non-responders receiving tenofovir/abacavir/ lamivudine in ESS30009. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 22-25 February 2005 [Abstract 720].

Mellors J, Palmer S, Nissley D et al. Low-frequency NNRTI-resistant variants contribute to failure of efavirenz-containing regimens. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 8-11 February 2004 [Abstract 39].

Back D, Gatti G, Fletcher C et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002; 16 (Suppl. 1): S5-S37.

Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *AIDS* 2001; 15:S171-S181.

Clevenbergh P, Garraffo R, Durant J et al. PharmAdapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *AIDS* 2002; 22: 2311-2315.

Bossi P, Peytavin G, Ait-Mohand H et al. GENOPHAR: a randomized study of plasma drug measurements in association with genotypic resistance testing and expert advice to optimize therapy in patients failing antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004; 5: 352-359.

Mentre F, Duval X, Rey E et al. Prospective trial to evaluate how therapeutic drug monitoring of protease inhibitors increases virologic success and tolerance of HAART (COPHAR 2 - ANRS 111 trial). 12th CROI. Boston, 2005 [Abstract 639].

Nettles R, Kieffer T, Parsons T et al. Frequent sampling in virologically suppressed patients taking HIV protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors defines intra-individual pharmacokinetic variability. 12th CROI. 2005 [Abstract 642].

Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science*. 1995;269:696-699

Wainberg MA, Miller MD, Quan Y, et al. In vitro selection and characterization of HIV-1 with reduced susceptibility to PMPA. *Antivir Ther*. 1999;4:87-94

DeJesus E, Elion R, Cohen C, et al. Week 24 analysis of once-daily (QD) Trizivir (TZV) and tenofovir DF (TDF) in antiretroviral-naïve subjects (COL40263). Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30 - November 2, 2004; Washington, DC. Abstract H-564

Castagna, A, Danise A, Carini E, et al. Pilot study to evaluate immunological response to lamivudine monotherapy vs treatment interruption in failing HIV-1 infected subjects, harboring the M184V mutation. Program and abstracts of the XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand. Abstract WeOrB1286

Parikh U, Koontz, Sluis-Cremer N, et al. K65R: a multinucleoside resistance mutation of increasing prevalence exhibits bi-directional phenotypic antagonism with TAM. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 54

Masquelier B, Neau D, Boucher S, et al. Twenty-four-week efficacy and resistance profile of a zidovudine/lamivudine/tenofovir DF combination therapy in antiretroviral-naïve patients. Program and abstracts of the 14th International HIV Drug Resistance Workshop; June 7-11, 2005; Quebec City, Canada. Abstract 20

Rhee S-Y, Fessel WJ, Zolopa AR, et al. HIV-1 protease and reverse-transcriptase mutations: correlations with antiretroviral therapy in subtype B isolates and implications for drug-resistance surveillance. *J Infect Dis*. 2005;192:456-465

Miller MD, White KL, Petropoulos CJ, Parkin NT. Decreased replication capacity of HIV-1 clinical isolates containing K65R or M184V RT mutations. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 616

Eron JJ, Bartlett JA, Santana JL, et al. Persistent antiretroviral activity of nucleoside analogues after prolonged zidovudine use and lamivudine therapy as demonstrated by rapid loss of activity after discontinuation. *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37: 1581-3

Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Miller V et al. Changes in viral load in people with virological failure who remain on the same HAART regimen. *Antivir Ther* 2003; 8: 127-136.

Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS*, 2002. 16(5):727-36.

Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003;348:2175-2185

Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*. 2003;348:2186-2195

Cooper D, Hicks C, Lazzarin A, et al. 24-week RESIST study analyses: the efficacy of tipranavir/ritonavir (TPV/r) is superior to lopinavir/ritonavir (LPV/r), and the TPV/r treatment response is enhanced by inclusion of genotypically active antiretrovirals in the optimized background regimen (OBR). Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 560

Katlama C, Berger D, Bellos N, et al. Efficacy of TMC114/r in 3-class experienced patients with limited treatment options: 24-week planned interim analysis of 96-week multinational dose-finding trials. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2005 [Abstract Oral 164LB].

Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Miller V et al. Changes in viral load in people with virological failure who remain on the same HAART regimen. *Antivir Ther* 2003; 8: 127-136.

Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. *JAMA*, 2002. 288(2):169-80. Hellinger J, Morris AB, Piscitelli S, et al. Pilot study of saquinavir-SGC 1000 mg twice daily and lopinavir/ritonavir in protease inhibitor experienced HIV⁺ individuals: dose escalation and combined normalized inhibitory quotient. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Wash. Abstract 451-W

Lawrence J et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2003; 349: 837-846.

Benson C, Downey G, Havlir DV, et al. A 16- week treatment interruption does not improve the virologic response to multidrug salvage therapy in treatment- experienced patients: 48 week results from ACTG A5086. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 58

Prevenção da Transmissão Vertical do VIH

Introdução

Actualmente, a maioria dos casos pediátricos de infecção por VIH é devida à transmissão materna do vírus. Este facto testemunha a enorme importância da prevenção da infecção por VIH da mulher, assim como do rastreio e aconselhamento de todas as mulheres grávidas, independentemente da sua percepção de terem sido expostas a um risco de contágio.

Embora a transmissão vertical seja um factor determinante na evolução da SIDA pediátrica, as mães infectadas não transmitem invariavelmente o VIH aos filhos. Estudos prospectivos demonstram que cerca de 75% destas crianças nasce não infectada. A publicação do estudo PACTG 076, em 1994, documentando uma redução de cerca de 70% da taxa de transmissão materna do VIH, após o tratamento com zidovudina da mulher grávida e do seu filho, e os progressos registados na elucidação da patogénese da transmissão materna do VIH-1, nomeadamente o conhecimento de que esta ocorre fundamentalmente no peri-parto, o reconhecimento da influência, provavelmente decisiva, da carga vírica materna e a repercussão positiva da cesariana electiva vieram reforçar a importância do diagnóstico da grávida infectada por VIH. A identificação da gestante infectada e o seu acesso a uma intervenção terapêutica adequada são fundamentais para diminuir o risco de transmissão mãe-filho.

Os avanços entretanto alcançados no conhecimento da patogénese, tratamento e monitorização da infecção por VIH-1, permitiram a formulação das actuais recomendações de terapêutica antirretrovírica, em esquemas, associando vários fármacos, com o objectivo de obter a supressão da replicação vírica, minimizar o aparecimento de resistências e preservar/reconstituir o sistema imunitário. O benefício resultante da aplicação destas recomendações terapêuticas em adultos infectados é comprovado pela redução da morbilidade e da mortalidade associadas à doença VIH, que se traduz na diminuição da incidência de infecções oportunistas e no aumento significativo da sobrevivência.

Consequentemente, é fundamental que a mulher seja conhecedora do seu estado em relação à infecção por VIH, para que lhe seja possível:

- » Beneficiar do tratamento antirretrovírico e da profilaxia das infecções oportunistas que lhe melhorem a qualidade e lhe prolonguem a vida;
- » Tomar decisões esclarecidas sobre o seu futuro reprodutivo;
- » Reduzir o risco de transmissão materna do vírus, nomeadamente com a intervenção terapêutica durante a gestação e o parto, e não amamentando.

Esta informação é ainda decisiva para o diagnóstico precoce da infecção VIH no recém-nascido.

Embora a quimioprofilaxia com o AZT reduza significativamente o risco de transmissão perinatal da infecção, o tratamento antirretrovírico com associação de vários fármacos permite reduzir o risco de transmissão vertical para valores abaixo dos 2% e constitui um dos maiores sucessos terapêuticos alcançados na era da SIDA. Ao considerar o benefício do tratamento antirretrovírico durante a gestação, deverá ser ponderado o risco de ocasionar efeitos adversos à mulher, ao feto ou ao recém-nascido.

Diagnóstico da infecção por VIH na gestação e aconselhamento

O diagnóstico da infecção por VIH é baseado na detecção de anticorpos específicos por método imunoenzimático (EIA), com confirmação por *Western blot* ou outro de especificidade semelhante.

A homologia genética entre os dois tipos de vírus, VIH-1 e VIH-2, é relativamente restrita, tornando necessária a realização de exame discriminatório para permitir a sua identificação.

O interesse da execução de testes de diagnóstico da infecção por VIH durante a gestação deverá ser explicado à mulher, elucidando aspectos relacionados quer com o risco de transmissão materna do vírus, quer com os outros modos de transmissão da infecção, nomeadamente a via sexual, e quais os meios disponíveis para a minimizar. É particularmente importante garantir a confidencialidade do exame e do seu resultado. No caso deste ser positivo, é fundamental explicar a necessidade de avaliações clínicas, imunológicas e virológicas complementares, as vantagens da instituição de um eventual tratamento antirretrovírico e/ou profilaxia de infecções oportunistas, e assegurar a continuidade dos cuidados médicos especializados à mulher e ao filho.

O diagnóstico da infecção por VIH durante a gravidez desencadeia quase sempre na mulher afectada uma crise pessoal e familiar pelos inúmeros problemas que levanta, que incluem a necessidade de informar o cônjuge/parceiro sexual e conseqüente receio de abandono e/ou agressão, risco de discriminação, dúvidas sobre a capacidade de emprego e evolução da sua doença, receio de transmissão da infecção ao filho e, na mulher já com outros filhos, preocupação pelo seu futuro e possibilidade de estes estarem também infectados.

A complexidade desta situação exige aos profissionais de saúde grande disponibilidade para que possam ter uma contribuição efectiva na resposta aos problemas e dúvidas que vão surgindo, podendo ser proposta a colaboração do psicólogo ou do psiquiatra. A intervenção do assistente social é também muitas vezes imprescindível, independentemente da situação sócio-económica da mulher.

O rastreio do parceiro sexual e, quando existentes, dos outros filhos, deverá ser efectuado logo que possível. A exclusão da infecção destes poderá contribuir significativamente para a tranquilização familiar. No caso de existirem outros membros da família infectados, estes poderão ser prontamente avaliados e orientados.

Para a mulher já conhecedora da infecção por VIH, a gravidez poderá constituir também uma situação de crise, necessitando igualmente de um apoio médico e psico-social individualizado.

Neste contexto, é útil referir que a gravidez parece não acelerar a progressão da doença por VIH na mulher assintomática ou em fase pouco avançada de imunodepressão. De igual modo, a infecção por VIH parece, nos países desenvolvidos, não alterar significativamente o curso da gestação.

De sublinhar a importância do diagnóstico e orientação terapêutica de outras doenças maternas eventualmente existentes, nomeadamente problemas de toxicod dependência, alcoolismo, diabetes, hipertensão e doenças de transmissão sexual (DTS). As infecções do aparelho genital deverão ser adequadamente tratadas, por poderem predispor à ocorrência de corioamnionite e rotura prematura de membranas, aumentando o risco de transmissão vertical do vírus.

Em relação a algumas doentes utilizadoras de drogas injectáveis activas, a gestação poderá facilitar a sua receptividade para uma orientação psico-social apropriada. O uso de álcool, cocaína ou opiáceos durante a gestação está associado a complicações maternas e fetais, onde se incluem, entre outras, hipertensão maligna, arritmias cardíacas e enfartes cerebrais relacionados com a vasoconstrição provocada pela cocaína, e a síndrome de abstinência aos opiáceos, quer a um aumento de risco de falência terapêutica.

Nas doentes submetidas a tratamento com metadona, esta é geralmente bem tolerada pela mãe e pelo feto. No entanto, o recém-nascido tem necessidade de internamento prolongado por problemas relacionados com a síndrome de abstinência à metadona. A suspensão da sua administração durante a gravidez provocará síndrome de abstinência no feto *in utero*, com o risco de hipoxia fetal e morte.

É actualmente considerado que o desejo reprodutivo da mulher deve ser respeitado e que todos os esforços devem ser feitos no sentido de prestar às mulheres infectadas por VIH um aconselhamento correcto e actualizado quer em relação às possíveis consequências da sua gestação, quer sobre a intervenção terapêutica disponível para minimizar o risco de transmissão materna do vírus.

Neste sentido, o casal deverá ser informado das técnicas actualmente existentes que permitem minimizar o risco de transmissão, nomeadamente:

- Auto-inseminação ou reprodução assistida no caso da infecção ser da mulher
- Reprodução assistida com espermatozoides lavados no caso da infecção do homem

Avaliação da infecção por VIH na grávida

A avaliação e caracterização da infecção devem ser prontamente efectuadas, com o objectivo de ajuizar do estado relativamente à doença, fazer uma estimativa do risco relativo de transmissão da infecção ao filho, decidir da necessidade de instituição de profilaxia de infecções oportunistas, e discutir, com a mulher, as opções existentes de intervenção terapêutica para tratar a sua doença e minimizar o risco de transmissão vertical. As consultas subsequentes deverão ser programadas de modo a permitir acompanhar a gestação, a evolução da infecção por VIH, a adesão ao tratamento e detectar eventuais efeitos adversos dos fármacos.

Esta avaliação deverá incluir:

a) **História clínica**, incluindo antecedentes ginecológicos e informação sobre o número de parceiros sexuais e seus factores de risco, exposição a doentes com tuberculose, hepatite B ou C e IST, uso de drogas endovenosas ou alcoolismo e ocorrência de doenças associadas à infecção por VIH ou definidoras de SIDA. Nas mulheres já conhecedoras da sua infecção deverá ser esclarecida a existência e a composição de eventuais esquemas prévios de tratamento antirretrovírico.

b) **Exame físico**, com particular atenção para a presença de manifestações associadas ao VIH e/ou indiciadoras de compromisso imunitário, traduzidas por alterações muco-cutâneas, como a tricoleucoplasia oral, candidose oral e/ou vaginal, herpes genital, dermatomicoses, linfadenomegalias, organomegalias abdominais, alterações cardiopulmonares, digestivas ou neurológicas. Deverá também ser efectuado exame ginecológico, a ser repetido mensalmente ou sempre que a grávida manifeste sintomas, quer de leucorreia, quer sugestivas de ameaça de parto pré-termo.

c) **Exames laboratoriais:**

Contagem de linfócitos T CD4⁺

Este exame é fundamental na avaliação do doente infectado por VIH. Fornece orientações para o diagnóstico diferencial de complicações médicas, é critério de decisão para o início da profilaxia das infecções oportunistas, constitui factor de prognóstico fundamental de progressão da doença em complemento da carga vírica e, ainda, é importante para a decisão do tratamento antirretrovírico.

Contagens de linfócitos T CD4⁺ compreendidas entre 500 e 1400/mm³ são consideradas normais. A larga margem entre os parâmetros normais reflecte que podem ocorrer flutuações substanciais destas contagens, pelo que por rotina, se aconselha repetir o exame se o valor

observado não se coadunar com o padrão evolutivo anterior. Os valores percentuais dos linfócitos CD4⁺, por terem menor variabilidade, são por vezes usados como base de decisão, particularmente durante a gestação, devido às alterações fisiológicas dos parâmetros hemodinâmicos e do volume de sangue.

Determinação quantitativa do ARN-VIH – PCR VIH quantitativo

Permite quantificar as cópias do ARN do VIH-1 livre no plasma - carga vírica plasmática - determinante na evolução da doença e, também, do risco de transmissão mãe-filho. A quantificação da carga vírica é um parâmetro a considerar na instituição da terapêutica antirretrovírica e é indispensável à sua monitorização.

Hemograma com contagem de plaquetas

A anemia, a leucopenia e a trombocitopenia surgem frequentemente nestes doentes. É também indispensável para a monitorização de eventual mielotoxicidade decorrente do tratamento antirretrovírico.

Estudo bioquímico

Para monitorização bioquímica e diagnóstico de alterações renais ou hepáticas induzidas pelo álcool, drogas, vírus ou medicação.

Estudos serológicos para o *Toxoplasma gondii*, rubéola, vírus citomegálico e sífilis

Se os estudos serológicos para o *Toxoplasma gondii* (IgG e IgM), citomegalovírus e/ou *Treponema pallidum* (VDRL quantitativo) forem negativos, estes deverão ser repetidos com periodicidade trimestral. De referir que, perante um VDRL reactivo, deverá ser feita a pesquisa de anticorpos específicos - TPHA ou FTA-ABS.

Marcadores de hepatite vírica: hepatite A (anti-HA), hepatite B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) e hepatite C (anti-HC)

Na mulher com HBsAg positivo deverá ser planeada a profilaxia da transmissão materna do vírus da hepatite B ao recém-nascido.

Exame sumário e bacteriológico de urina

Monitorização anatómica fetal por ultrasonografia

Os métodos de diagnóstico antenatal invasivos acarretam o risco potencial de inocular sangue materno no compartimento fetal, podendo contribuir para aumentar o risco de transmissão do VIH, razão pela qual exames invasivos, nomeadamente amniocentese, biopsia das vilosidades coriônicas e cordocentese eram evitados antes do advento do TAR combinado. Embora até agora não tenha sido relatado nenhum caso de transmissão vertical em grávidas sob TAR combinado, as mulheres com indicação para procedimentos diagnósticos invasivos deverão ser devidamente informadas das indicações e riscos potenciais associados ao exame proposto, e este idealmente efectuado apenas em mulheres com carga vírica plasmática indetectável.

A periodicidade das consultas, excepto no caso de surgirem complicações ou ser necessário monitorizar efeitos adversos da medicação, será a da rotina de vigilância obstétrica pré-natal – periodicidade mensal até às 30 semanas, quinzenal das 30 às 36 semanas e semanal daí em diante.

A quantificação da carga vírica e a contagem dos linfócitos CD4⁺ é habitualmente efectuada na 1ª consulta e, posteriormente, cada 3 meses. É útil efectuar uma determinação da carga vírica

às 34 - 36 semanas, para fundamentar a decisão do tipo preferencial de parto. Na eventualidade da contagem dos linfócitos CD4⁺ ser inferior a 200/mm³, este valor deve ser confirmado com nova determinação e iniciada imediatamente a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.

Nos exames a realizar na 1ª consulta deverão ser ainda incluídas a determinação do grupo sanguíneo e factor Rh, a pesquisa de aglutininas irregulares, a citologia cérvico-vaginal e cultura do exsudado, e a prova de Mantoux.

Devido às alterações do metabolismo glucídico associadas aos inibidores da protease, pode considerar-se ser esse um factor de risco para diabetes gestacional e, conseqüentemente, proceder ao seu rastreio, conforme o que está preconizado para grávidas com outros factores de risco.

O estudo da coagulação é efectuado no terceiro trimestre.

Risco de transmissão mãe-filho

Na ausência de medidas de profilaxia, são geralmente referidas taxas de transmissão do VIH-1 da mãe para a criança que variam entre 15-25% na Europa Ocidental e Estados Unidos e 25-40% na África e na Ásia. Embora possível, a transmissão vertical do VIH-2 é muito menos frequente. Após a publicação do estudo PACTG 076, a vigilância e o tratamento antirretrovírico da gestante infectada resultaram numa diminuição significativa da transmissão do VIH, particularmente nos Estados Unidos da América do Norte e na Europa Ocidental, onde esta conduta é sistematicamente aplicada.

A transmissão pode ocorrer *in utero*, no peri-parto ou no período pós-natal através do leite materno. A contribuição proporcional de cada uma dessas vias para a transmissão materna do vírus não está exactamente quantificada. Estima-se que, em cerca de 65% dos casos, esta possa ocorrer no peri-parto, em 23% *in utero* e 12% no período pós-natal durante a amamentação. De referir contudo que a percentagem de casos ocasionada pela amamentação poderá ser significativamente superior. Embora o risco de transmissão seja maior nos primeiros meses de amamentação, este aumenta com o seu prolongamento.

Os factores que poderão estar implicados no risco de transmissão vertical são múltiplos, conforme se mostra no Quadro II.

Quadro II: Factores implicados no risco de transmissão materna

Víricos
Intensidade da replicação vírica
Fenótipo
Maternos
Estado clínico, imunológico e nutricional
Tabagismo e consumo de drogas

Obstétricos
Duração superior a 4 horas da rotura de membranas
Manobras invasivas e tipo de parto
Neonatais
Prematuridade
Aleitamento materno
Imunológicos
Genéticos

A importância relativa de cada um deles não está totalmente esclarecida, conquanto se reconheça que um ou mais desses factores possam assumir um papel preponderante nos diferentes modos de transmissão mãe-filho.

Estudos recentes confirmam o papel decisivo da carga vírica materna na transmissão intra-uterina e intra-parto do vírus. Contudo, a observação que a transmissão pode ocorrer mesmo com teores baixos de replicação vírica e a não documentação de um nível de virémia materna superior ao qual se verifique consistentemente a transmissão, indicia a implicação de outros factores, nomeadamente a quantidade de vírus nas secreções cérvico-vaginais. Esta, embora relacionada com a carga vírica plasmática, pode no entanto ser afectada pela presença de situações infecciosas/inflamatórias locais, favorecedoras de um aumento da excreção vírica e risco acrescido de exposição fetal, tanto maior quanto mais prolongado for o contacto com as secreções cérvico-vaginais, como acontece quando há rotura de membranas.

A demonstração de que a cesariana electiva, realizada antes do início do trabalho de parto e da rotura das membranas, tem elevada eficácia na prevenção da transmissão vertical do VIH-1, reduzindo em cerca de 50% esta taxa de transmissão, permitindo mesmo alcançar taxas que não excedem os 2% quando associada ao tratamento antirretrovírico durante a gestação, sublinha o importante contributo da exposição fetal a sangue e secreções maternas para o risco acrescido de transmissão materna da infecção. Contudo, não parece provável que a cesariana electiva acrescente algum benefício em mulheres em tratamento antirretrovírico e com cargas víricas plasmáticas indetectáveis, considerando o ligeiro acréscimo de risco de complicações nas mulheres infectadas por VIH, principalmente nas com doença mais avançada.

A estratégia actual para reduzir o risco de transmissão materna do VIH implica:

1 - Rastreio universal das mulheres em idade fértil como parte integrante dos cuidados pré-concepcionais (Circular Normativa nº2/ DSMIA de 1998). Esta norma orienta ainda para o rastreio dos contactos familiares, assim como para a disponibilização de informação e medidas de aconselhamento.

2 - Rastreio universal e voluntário da grávida. Segundo a circular normativa da DGS 01/DSMIA de 4 Fevereiro de 2004, devem ser efectuadas pelo menos duas serologias durante a gravidez:

1ª serologia até às 14 semanas sempre que possível;

2ª serologia às 32 semanas.

Às grávidas em trabalho de parto que não têm resultado de serologia do 3º trimestre deve ser efectuado de imediato teste rápido de VIH, o qual deve estar disponível em todas as

maternidades. Na sua falta, pode ser aceitável a realização de ELISA, devendo o laboratório assegurar o resultado em menos de sessenta minutos.

Todas as grávidas infectadas devem ser orientadas para uma consulta de Alto Risco Obstétrico que possa proporcionar uma intervenção multidisciplinar da Obstetrícia, Infecçiology, Pediatria, Assistente Social e Psicologia.

3 - É importante que a grávida seja orientada o mais precocemente possível na terapêutica antirretrovírica.

4 - Toda a grávida deve ter um suporte nutricional adequado.

5 - Prevenção e tratamento da corioamnionite e uma conduta obstétrica que evite o parto prematuro e rotura prolongada de membranas e manobras invasivas no parto, como seja a colheita de sangue fetal ou colocação de eléctrodos no escalpe fetal.

Tratamento antirretrovírico durante a gestação

A todas as gestantes infectadas por VIH-1, independentemente da carga vírica e da contagem de linfócitos CD4⁺, deve ser proposto efectuar tratamento antirretrovírico combinado, com o objectivo de suprimir a replicação vírica, reduzir o risco de transmissão vertical do vírus e minimizar o desenvolvimento de resistências.

As recomendações para o início e composição do tratamento antirretrovírico são baseadas nos mesmos parâmetros clínicos, imunológicos e virológicos utilizados nos adolescentes e adultos. A informação, o mais completa e actualizada possível, sobre quais os benefícios e os riscos, conhecidos ou potenciais, da terapêutica para a mulher e para o feto é mandatária.

Neste contexto, é de referir que, excluindo o AZT, são comparativamente escassos os dados existentes sobre a farmacocinética e segurança dos antirretrovíricos na gravidez embora não haja, até agora, indicações de que o seu uso na gestação esteja associado a anomalias estruturais. O NNTR efavirenz não deve ser administrado nos três primeiros meses de gestação por se ter revelado teratogénico no modelo animal e, também, por estar associado (embora sem prova de causalidade) a malformações congénitas do SNC em crianças expostas ao efavirenz durante o primeiro trimestre de gestação.

No *Antiretroviral Pregnancy Registry*, nos casos com exposição no primeiro trimestre de gestação à didanosina verificou-se a ocorrência de malformações em 4.6% (17/370) enquanto que com a exposição após o primeiro trimestre a taxa foi de 1.9% (5/257). Não foi estabelecido qualquer padrão típico de malformações associado à exposição à didanosina. Contudo, estes dados sugerem um risco aumentado de malformações congénitas com o uso da didanosina no primeiro trimestre comparativamente com a frequência de malformações na população em geral nos USA e com o uso de outros fármacos antirretrovíricos.

Nos estudos disponíveis de farmacocinética dos antirretrovíricos na gestação, parece não haver necessidade de modificação da posologia, habitualmente usada nos adultos, dos NITRs e da nevirapina. Contudo, as alterações fisiológicas que ocorrem na gestação condicionam modificações na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de alguns fármacos, nomeadamente os IPs.

Na actualidade os IPs utilizados são geralmente potenciados por ritonavir. No caso do lopinavir/ritonavir, IP actualmente indicado como preferencial na gestação, a dose recomendada no adulto pode não ser suficiente na mulher grávida, pelo que uso deste fármaco durante a gestação, em particular no último trimestre, deve ser efectuado com controlo assíduo da evolução virológica. Em mulheres com história de insucesso virológico aos IPs e/ou com mutações de resistência implicando potencial diminuição de actividade dos IPs, poderá ser prudente aumentar a dose deste fármaco no último trimestre (i.e. lopinavir/ritonavir: 600 mg/150 mg cada 12 horas). Pelo mesmo motivo, embora com experiência bastante mais limitada, poderá também estar indicado aumentar a dose do atazanavir/ritonavir para 400mg/100mg, especialmente quando utilizado em esquemas contendo tenofovir. Contudo,

este aumento de dosagem está também associado a uma maior incidência de hiperbilirrubinemia na mulher. Os estudos de farmacocinética disponíveis indicam que, com a posologia habitual no adulto do saquinavir potenciado por ritonavir, são atingidos níveis adequados do fármaco no decurso da gestação.

Se disponível, o doseamento dos níveis plasmáticos (TDM) dos fármacos poderá revelar-se útil neste contexto.

Diversos estudos, mas não todos, apontam para o possível aumento da incidência de parto prematuro, principalmente em mulheres que iniciaram tratamento combinado antes da concepção. Embora nos países desenvolvidos o impacto do parto prematuro (às 34-37 semanas) seja relativamente pouco importante em termos de mortalidade e morbidade, nos países em desenvolvimento a sua repercussão pode ser substancial, pelo que a questão da possível associação de fármacos antirretrovíricos com aumento do risco de prematuridade assume especial relevância, sendo necessários estudos prospectivos que permitam definir este risco.

Embora a gravidez constitua um factor de risco para hiperglicémia e os inibidores da protease se associem a alterações do metabolismo glucídico, não se tem verificado um risco aumentado de intolerância à glucose nem um aumento na incidência de diabetes gestacional com a sua utilização na gravidez. O rastreio da diabetes gestacional deve ser realizado de acordo com as normas utilizadas em grávidas não infectadas pelo VIH. Em mulheres já medicadas com inibidores da protease anteriormente à gravidez, alguns clínicos optam por realizar o teste de O'Sullivan logo no 1º trimestre, assumindo que a terapêutica com esta classe de fármacos constitui um factor de risco para diabetes gestacional.

O indinavir é agora um IP raramente utilizado. A ocorrência de hiperbilirrubinemia e de litíase renal, juntamente com os dados limitados da farmacocinética e dosagem do indinavir/ritonavir na gravidez, associa limitações à sua utilização na gestação.

A relativa imaturidade fetal, incluindo do sistema enzimático hepático, e potencial exacerbação da hiperbilirrubinemia fisiológica neonatal, colocaram reservas ao uso do atazanavir na gestação. Contudo, os dados actualmente disponíveis indicam que os recém-nascidos de mães que receberam atazanavir na gestação não têm risco aumentado de níveis patológicos de bilirrubina indirecta no período neo-natal.

A experiência do uso do darunavir, fosamprenavir e tipranavir na gestação é ainda muito limitada e o uso destes fármacos deverá ser considerado apenas na ausência de alternativas viáveis. É recomendado que a decisão do uso na gestação dos inibidores de entrada enfuvirtide e maraviroc e do inibidor da integrase raltegravir, seja feita em conjunto com especialistas nesta área.

Os NITRs, incluindo o AZT, podem induzir disfunção mitocondrial, traduzida por manifestações de neuropatia, miopatia, miocardiopatia, pancreatite, dispneia, fadigabilidade, náuseas e vômitos, acidose láctica e elevação das enzimas hepáticas – esteatose hepática, com gravidade variável. Este efeito adverso pode ser particularmente relevante na mulher grávida, tanto mais que na gravidez podem ocorrer sintomas que mimetizam os sintomas precoces da acidose láctica ou da esteatose hepática. É pois recomendado que, na grávida submetida a tratamento com NITRs, esta hipótese de diagnóstico seja evocada precocemente, devendo ser efectuado um controlo bioquímico hepático mais frequente no último trimestre da gestação.

Embora possível, a ocorrência de disfunção mitocondrial em crianças expostas *in utero* ou no período neonatal aos NITRs (muitas vezes traduzida apenas por alterações laboratoriais transitórias), não parece estar associada, na análise retrospectiva de extensas bases de dados referentes a crianças expostas ao AZT ou ao AZT/3TC, a um risco acrescido de doença mitocondrial com relevância clínica grave. Está, contudo, aconselhado considerar o diagnóstico de disfunção mitocondrial em crianças não infectadas por VIH, com exposição perinatal a

antirretrovíricos e que apresentem sintomas, em especial quadros neurológicos, de etiologia obscura.

É de sublinhar a importância do registo e vigilância prolongada de todas as crianças expostas aos antirretrovíricos durante a gestação e período neonatal, para que possam ser detectados eventuais efeitos adversos tardios, nomeadamente sobre o crescimento e desenvolvimento psico-motor.

Cuidados obstétricos do parto na mulher infectada por VIH

Há um conjunto de medidas correntemente preconizadas que têm por objectivo otimizar os cuidados médicos da parturiente infectada por VIH, minimizar o risco de transmissão vertical do vírus durante o parto e maximizar a segurança do pessoal de saúde, sendo de salientar os seguintes aspectos.

- » O parto efectuado por cesariana electiva (às 38 semanas de gestação) deverá ser proposto às mulheres com carga vírica > 1000 cópias/mL, tendo em consideração as considerações anteriores e as guias de conduta o mais actualizadas possível. Actualmente, não está esclarecida qual a melhor opção (parto eutócico ou cesariana electiva) para gestantes com carga vírica detectável mas <1000 cópias/mL e a decisão do tipo de parto a efectuar deverá ser individualizada. Preferencialmente será de utilizar uma técnica cirúrgica que limite a exteriorização de sangue.

Se ocorrer uma situação de rotura de membranas e/ou início de trabalho de parto antes da data programada para a cesariana, a decisão da via de parto deve ser **individualizada**, atendendo aos seguintes factores: duração da rotura de membranas, índice de Bishop, progressão do trabalho de parto, carga vírica. Se, por um lado, já não existe o benefício da cesariana realizada antes da rotura de membranas e do início de trabalho de parto, por outro lado existe uma maior probabilidade de transmissão vertical perante uma duração prolongada de " bolsa de águas rota", a que se pode sobrepor uma corioamnionite. A cada hora de rotura, aumenta em 2% o risco de transmissão. Se a avaliação da situação clínica legitimar a opção de parto vaginal, deve proceder-se a aceleração do trabalho de parto com ocitocina.

Como princípio fundamental, a decisão da via de parto deve ser partilhada com a grávida, após uma informação detalhada acerca da melhor evidência científica, e a sua opção deve ser respeitada. Não existe uma evidência científica que fundamente a recomendação de cesariana electiva quando a carga vírica é inferior a 1.000 cópias/ml. A decisão de planear um parto vaginal deve basear-se também numa avaliação dos antecedentes obstétricos e dos dados da semiologia obstétrica (pelvimetria clínica, estimativa ponderal fetal). O início espontâneo do trabalho de parto pode ser aguardado até às 41 ou 42 semanas, de acordo com o protocolo de cada Instituição Hospitalar. No intervalo de tempo entre as 34 e as 41 - 42 semanas, em casos seleccionados, pode justificar-se determinações da carga vírica a intervalos de 2 a 3 semanas. Se houver subida, deve rever-se a decisão, optando por cesariana electiva. Esta atitude de monitorização virológica mais frequente é justificada por eventuais subidas da carga vírica, devido a alterações da farmacocinética induzidas pela gravidez ou a irregularidades na toma dos fármacos.

À mulher diagnosticada com infecção por VIH já em trabalho de parto deverá ser proposta a realização de um dos esquemas de quimioprofilaxia mostrados no Quadro III.

- » Evitar manobras invasivas, como colheita de sangue fetal ou aplicação de eléctrodos no escalpe fetal.
- » Evitar o parto instrumental (por fórceps ou ventosa). Caso seja estritamente necessário recorrer ao parto instrumental, o parto por fórceps é preferível.

- » Evitar rotura artificial das membranas.
- » Evitar a episiotomia.
- » A clampagem do cordão umbilical deverá ser precoce, para impedir que sangue materno entre na circulação fetal quando a placenta descola.
- » O recém-nascido deve ser rapidamente limpo com água e sabão para minimizar o contacto das secreções maternas com a pele, e aspiradas as secreções da orofaringe.
- » O aleitamento materno deverá ser contra-indicado.

Profilaxia antirretroviral no Recém-nascido

Considerações Gerais

O regime de profilaxia com zidovudina intra-parto e neonatal é recomendado a todos os RN, independentemente da resistência materna à zidovudina, uma vez que se sabe que numa mulher resistente à zidovudina tem 2 tipos de subpopulações um resistente e outro sensível e o grupo de populações sensíveis poderá ser preferencialmente transmitido.

A duração de 6 semanas foi adoptada por ter sido a utilizada no ensaio PCTG 076. Contudo, um estudo na Tailândia demonstrou uma eficácia semelhante no regime de 3 dias *versus* 6 semanas de profilaxia ao RN, quando a mãe iniciou a TAR às 28 semanas. No Reino Unido, desde 2001 que as recomendações permitiam duração de 4 ou 6 semanas e, por não se ter verificado haver risco adicional com o esquema mais curto, desde 2008 que foi adoptada a duração de 4 semanas – à semelhança dos esquemas de profilaxia pós exposição accidental.

A profilaxia com zidovudina é recomendada em doses ajustadas à idade gestacional, isto é, doses diferentes se idade gestacional for < 35 semanas ou ≥ 35 semanas.

Se a grávida estava medicada com d4T existe um risco teórico de competição negativa com o AZT pelo que a grávida deve suspender d4T 24h antes do parto ou ser considerada uma alternativa no RN.

Em algumas situações especiais deve considerar-se a adição de outros fármacos ARVs ao regime profilático do RN, como foi já adoptado em países como o Reino Unido e Espanha. No período periparto ocorre com frequência uma transfusão materna-fetal de 3 a 5 mL de sangue, pelo que, apesar de não existirem estudos randomizados com esquemas de ARVs combinados em recém-nascidos, parece apropriado um esquema semelhante ao da pós-exposição accidental/ ocupacional, em que o inóculo é muito inferior, e no qual se utilizam três ARVs.

A escolha de um regime profilático combinado vai depender do passado terapêutico da mãe, da sua exposição anterior a fármacos antirretrovirais, do valor da carga viral próximo do parto, do perfil de resistências maternas e da adequação dos ARVs a utilizar a este grupo etário. Assim, sempre que possível, deve ser consultado um pediatra especialista em infecção por VIH e discutido com a mãe os potenciais riscos e benefícios desta terapêutica.

A profilaxia no RN deve ser iniciada tão precocemente quanto possível, até às primeiras 4 a 12h de vida – sobretudo se a mãe não chegou a receber TAR. Não há benefício esperado com o início de TAR após as 48-72h de vida.

Recomendações

Gestante sem tratamento antirretrovírico prévio

Tal como em qualquer doente infectado por VIH, está indicado obter um teste de sensibilidade aos ARVs antes do início do tratamento antirretrovírico. O conhecimento dos resultados dos testes de sensibilidade aos antirretrovíricos pode ser especialmente relevante em gestantes com infecção primária por VIH.

A aquisição de novos dados demonstrando a segurança e eficácia da terapêutica antirretrovírica combinada na gestação levaram à recomendação actual de instituir terapêutica combinada com três fármacos em mulheres grávidas, independentemente do seu estado clínico, virológico ou imunológico.

Embora controverso, nas mulheres assintomáticas, com carga vírica <1000 cps/mL e que preferem minimizar a exposição do feto aos antirretrovíricos, pode ser uma opção administrar após o 2º trimestre de gestação. Apesar deste contexto de replicação vírica modesta e terapêutica durante curto espaço de tempo, é de sublinhar e ser dado conhecimento à mulher que fica efectivamente sob monoterapia, com conseqüente risco de comprometimento de opções terapêuticas posteriores.

Para ser eficaz na supressão da replicação vírica, o esquema terapêutico deverá ser combinado, habitualmente consistindo na associação de dois nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs) e um inibidor da protease (IP), geralmente potenciado por ritonavir, ou um não-nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NNITR). Este é o esquema de tratamento combinado também indicado na gestação. Contudo, as mulheres com contagens de linfócitos CD4⁺ superiores a 250/mm³ têm um risco acrescido de hepatotoxicidade associada à nevirapina, pelo que este fármaco só deverá ser administrado a mulheres nesta situação imunológica se o benefício for claramente superior ao risco e sempre com monitorização hepática assídua, em particular nas primeiras 18 semanas de tratamento.

Nas gestantes em que o tratamento antirretrovírico combinado está indicado apenas para prevenção da transmissão vertical (i.e. o seu estado clínico, imunológico e virológico não implica início do tratamento antirretrovírico segundo as recomendações de início de tratamento no adulto infectado por VIH) o seu início poderá ser diferido até às 10-12 semanas de gestação.

Numerosos estudos apoiam a percepção de que o tratamento antirretrovírico, de alta eficácia na redução da carga vírica durante a gestação, está associado a taxas extremamente baixas de transmissão vertical do vírus.

Considerando que o AZT é o fármaco que, independentemente da carga vírica materna e da sua administração prévia, reduz o risco de transmissão vertical, este deverá, sempre que possível, fazer parte do tratamento a iniciar durante a gestação, com administração no parto e pós-natal, de modo semelhante ao utilizado na quimioprofilaxia. Nos casos em que for utilizado o d4T no lugar do AZT, deverá, se possível, ser mantido o uso intraparto e pós-natal do AZT, administrado segundo o protocolo PACTG 076, suspendendo o d4T no dia do parto (vd quadro III).

O uso combinado do d4T e do ddI durante a gestação está contra-indicado.

No primeiro trimestre de gravidez, período durante o qual o feto está mais vulnerável a potenciais efeitos teratogénicos dos fármacos, algumas mulheres poderão optar por diferir o início do seu tratamento para depois das 12 semanas de gestação. Contudo, deverão ser ponderadas a situação clínica e imunológica, e as potenciais conseqüências de uma replicação vírica elevada no aumento do risco de transmissão vertical.

Ainda outro factor a considerar na decisão de início de terapêutica será a ocorrência de náuseas ou vômitos, comuns nesta fase da gestação e que, para além de poderem afectar a absorção da medicação, podem constituir um factor perturbador de adesão ao tratamento e ameaçar o seu êxito.

Nas situações em que o tratamento antirretrovírico foi instituído fundamentalmente com o objectivo de prevenir a transmissão vertical do vírus (parâmetros clínicos e analíticos da doença materna não indicadores de início de tratamento se a mulher não estivesse grávida), poderá ser considerada a sua suspensão após o parto. Contudo, os resultados do estudo SMART, de interrupção do tratamento antirretrovírico baseada na contagem de CD4, *versus* tratamento antirretrovírico mantido sem interrupções, efectuado em doentes adultos, demonstraram um maior risco de progressão da doença VIH e mortalidade no grupo de doentes a quem foi interrompido o tratamento. Geralmente, efectua-se a suspensão simultânea de todos os fármacos, com excepção dos esquemas compostos por fármacos com semi-vidas significativamente diferentes, devido ao risco de monoterapia funcional no caso da suspensão não diferida. Uma estratégia comum é a de suspender primeiro o fármaco com a semi-vida mais longa (i.e. nevirapina), mantendo-se a administração dos NITRs durante mais 7 dias, embora o período de tempo óptimo durante o qual estes se devam manter seja actualmente desconhecido. Em alternativa, substituir a nevirapina por um IP durante uma semana e depois suspender todos os fármacos em simultâneo.

Gestante submetida a tratamento antirretrovírico iniciado antes da gravidez

Se o tratamento é bem tolerado e a mulher está em supressão virológica, devem ser mantidos os fármacos do esquema terapêutico em uso. Nos esquemas contendo efavirenz este deverá ser substituído no esquema no primeiro trimestre.

Os esquemas já contendo nevirapina, se bem tolerados e com eficácia virológica, deverão neste caso ser mantidos, independentemente da contagem de CD4 materna.

Deverá ser obtido um teste de resistência vírica nas doentes em tratamento e com replicação vírica detectável no plasma, para orientar, em conjunto com a história de tratamento antirretrovírico, a optimização do novo esquema de tratamento.

É recomendado administrar o AZT intra-parto e no período pós-natal, independentemente do esquema terapêutico previamente utilizado e da eventual demonstração de mutações de resistência vírica maternas ao AZT.

O esquema de tratamento antirretrovírico optimizado para ser administrado (em conjunto com AZT) aos recém-nascidos de mães infectadas por VIH com resistência vírica é actualmente desconhecido. A decisão terapêutica deverá ser individualizada, tomada em conjunto com especialistas nesta área, e a mãe informada da ausência de dados sobre a segurança e eficácia desta intervenção.

Gestante em trabalho de parto, sem tratamento prévio

Não existem ainda dados suficientes que permitam estabelecer a eficácia relativa de cada um dos esquemas propostos na prevenção da transmissão na hipótese considerada.

A associação AZT/nevirapina possui efeito sinérgico na inibição da replicação do VIH *in vitro* e, teoricamente, possui a vantagem de ter dois fármacos com excelente passagem transplacentária e baixo potencial de toxicidade, quando administrados nestes esquemas. A administração combinada de AZT em perfusão durante o parto/ recém-nascido durante 4 a 6

semanas e de nevirapina à mãe/ recém-nascido, é também teoricamente vantajosa, principalmente num contexto de resistência do VIH a um dos fármacos.

Contudo, é de sublinhar o risco da ocorrência de mutações de resistência à nevirapina, mesmo quando administrada em dose única, quer na mãe quer na criança que fica infectada apesar de ter recebido esse fármaco. Embora neste contexto a detecção de mutações de resistência à nevirapina, quer na mãe quer na criança infectada, seja transitória, estas podem ter implicações negativas para o sucesso de um ulterior tratamento com um NNITR. A administração, à mãe e ao RN, do AZT associado ao 3TC durante 7 dias, combinado com nevirapina em dose única, parece reduzir o risco de indução de resistências à nevirapina.

Assim, neste contexto, recomenda-se a administração de:

- AZT, 3TC durante o parto e nos 7 dias seguintes + Nevirapina em dose única, à mãe no início do trabalho de parto.
- TAR combinada no RN (vd quadro III).

Recém-nascido cuja mãe infectada não teve qualquer tratamento prévio

Administrar terapêutica combinada, incluindo AZT, de acordo com quadro III. Iniciar o tratamento tão precocemente quanto possível, nas primeiras 4-12 horas de vida. É pouco provável que o início da profilaxia após as primeiras 48 horas tenha alguma eficácia na prevenção da transmissão materna do VIH.

Recém nascidos prematuros

A prematuridade é um factor de risco de infecção. Contudo, as doses de segurança dos fármacos ARVs, com excepção da zidovudina, não estão estabelecidas no RN prematuro. Por seu turno, este frequentemente não está apto a alimentar-se por via oral / entérica no primeiro dia de vida e o único fármaco com formulação para administração parentérica é a zidovudina.

Assim, em face de um parto pretermo, é ainda mais crucial que a mãe tenha níveis terapêuticos de todos os ARVs prescritos, de forma a assegurar que o RN no periparto tenha em circulação os fármacos administrados à mãe.

A administração de ARVs à mãe, incluindo eventual toma única de nevirapina, deve seguir o recomendado consoante os cenários referidos no quadro III.

A posologia do AZT no RN prematuro deve ser adaptada à idade gestacional (ver notas do Quadro III).

Quadro III: Tipo de parto, profilaxia intra-parto e no recém-nascido

Cenário	Parto	Recém-nascido
1 TAR durante a gravidez e carga viral < 1000 cópias/mL	Risco de transmissão baixo. Parto vaginal ou cesariana protelada para as 39 semanas. AZT: dose inicial de 2 mg/kg em perfusão EV de 1 hora, seguida de perfusão contínua de 1 mg/kg/hora, durante o trabalho de parto, até laqueação do cordão. Se cesariana electiva, iniciar perfusão com AZT 3 horas antes. Se for planeado parto vaginal, iniciar AZT no início do TP e/ou RPM. Aceleração do TP com ocitocina.	AZT 4 mg/kg oral 12/12h, durante 4 semanas.* Se carga viral detectável, embora <1000 cp/mL e o parto foi vaginal, com ruptura prematura de membranas ou descolamento/hemorragia ou na presença de corioamnionite, deve considerar-se TAR combinada com 3 fármacos (<i>vd abaixo</i>).
2 Mães com TAR <4 semanas e carga viral detectável ou desconhecida	Parto deverá ser por cesariana electiva às 38 semanas. Perfusão com AZT EV (<i>vd cenário 1</i>) Ou Perfusão com AZT EV + Nevirapina 200mg <i>p os</i> (dose única). Após o parto, deve ser mantida a TARV iniciada durante a gravidez.	Considerar profilaxia combinada.* AZT + 3TC durante 4 semanas + NVP 2 semanas. Posologia: <i>vd cenário 4</i> Se houver resistências a 3TC e NVP, (<i>vd cenário 3</i>)
3 RN de mães com CV >1000/mm ³ apesar da TARV ou mães com vírus resistentes a ARVs	Risco de transmissão aumentado e relacionado com o regime terapêutico da mãe e o valor da carga viral na altura do parto (em redução vs em crescendo). Consultar perito em infecção VIH na grávida. Parto por cesariana electiva às 38 semanas. Perfusão com AZT EV (<i>vd cenário 1</i>).	O regime profilático ideal não é conhecido. O RN deverá fazer AZT 4 semanas. Ponderar regime combinado com base no teste de resistência materno. Consultar pediatra com experiência em infecção VIH.
4 Mães sem qualquer TAR durante a gravidez, em trabalho de parto Diagnóstico intra-parto	Tipo de parto: ponderação individualizada. O benefício da cesariana electiva já não se coloca, mas deve evitar-se trabalho de parto prolongado e/ou corioamnionite. Colheita de sangue para carga viral e populações linfocitárias Considerar profilaxia combinada: <ul style="list-style-type: none">AZT EV (<i>dose idêntica aos cenários anteriores</i>) + Nevirapina 200mg <i>p os</i> (dose única) no início do TP ou logo que possível + Lamivudina (3TC) 150 mg <i>per os</i>, de 12/12h Após o parto deve manter-se terapêutica com AZT+3TC de 12/12h durante 7 dias ou com AZT+3TC + um inibidor da protease potenciado durante 7 dias .	Considerar profilaxia combinada. AZT + 3TC durante 4 semanas + NVP 2 semanas. 3TC- 2mg/Kg 12/12h NVP- 2mg/Kg 24/24h 1ª semana e 4mg/kg 24/24h na 2ª semana. Se mãe medicada com nevirapina ≥ 3 dias, iniciar logo 4 mg/kg/dia.
5 Mãe sem TAR pré nem durante o parto		AZT + 3TC durante 4 semanas + NVP 2 semanas.

* **RN pretermo** <35 semanas de gestação utilizar monoterapia com AZT com a seguinte posologia:
30-34 semanas - 2mg/Kg, 12/12h 2 semanas e 8/8h nas 2 semanas seguintes
< 30 semanas -2mg/Kg 12/12h 4 semanas

RN com intolerância oral: AZT *ev*, 1,5mg/kg 6/6h no RN termo; 1,5mg/kg 12/12h no RN pretermo

Infecção VIH-2

Não há evidência disponível sobre a eficácia de medidas de profilaxia da transmissão mãe-filho da infecção por VIH2.

O leque de ARVs disponíveis para tratamento é inferior ao da infecção por VIH1 e o VIH2 apresenta maior facilidade e rapidez na aquisição de resistências aos ARVs, incluindo AZT. Por estes motivos, nas recomendações do Reino Unido não é considerada a monoterapia com AZT na profilaxia da transmissão vertical do VIH2, evitando comprometer opções futuras de tratamento.

Em Portugal, a taxa de transmissão publicada pelo INSA referente ao período de 1999 a 2005 foi de 1,5% (2 em 131 crianças). Em 46% dos casos não se terem tomado medidas de profilaxia – grupo em que se incluíam as duas crianças infectadas.

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

1. Se a carga viral materna for detectável, ou se a contagem de linfócitos T CD4 for $< 350 - 500$ céls/mm³ ou $< 20\%$ ou se tenha verificado um declínio significativo dos seus valores:

- TAR terapêutico eficaz.
- Cesariana electiva às 38 semanas.
- AZT EV intraparto e no recém-nascido (vd Quadro III). Pode ser ponderada a associação de outro ITRN se persiste carga viral elevada e/ou resistência documentada ao AZT e/ou na presença de factores de risco de transmissão obstétricos. Nas situações de elevado risco pode eventualmente associar-se lopinavir potenciado, que é o IP que melhor se adequa à utilização neste contexto. Contudo, a posologia e segurança do LPV/r não estão estabelecidas abaixo das 2 semanas de vida. Só deve ser considerado no Recém-nascido de termo, clinicamente bem, iniciando com 300/75 mg/m², idealmente com monitorização de níveis séricos. O seu uso associou-se a bloqueio cardíaco reversível num prematuro de 32 semanas. Consultar pediatra com experiência em infecção VIH.

- Inibir o aleitamento materno.

2. Se a grávida estiver assintomática, com carga viral indetectável e contagem de linfócitos T CD4 $> 350-500$ céls/mm³ e $> 20\%$ e não se tenha verificado um declínio significativo da contagem durante a gravidez:

- É aceitável a opção por parto vaginal.
- Inibir o aleitamento materno.
- Administrar AZT na gravidez, com início entre as 28 – 32 semanas + AZT intra-parto + AZT no recém-nascido. Os riscos potenciais deste tratamento e a ausência de evidência do seu benefício devem ser discutidos com a grávida. Em alternativa, pode ser considerada AZT intra-parto + AZT no recém-nascido.

Acompanhamento pós-natal de um Recém-nascido exposto ao VIH

1. **Avaliação basal** hematológica nos primeiros dias de vida (hemograma com contagem diferencial) e monitorização dos parâmetros hematológicos em função dos valores basais, da idade gestacional, da situação clínica do RN, da terapêutica em curso e da terapêutica materna ante-parto.

Alguns especialistas preconizam uma avaliação laboratorial mais alargada incluindo avaliação hematológica, bioquímica com função hepática nas primeiras semanas de vida de crianças expostas à terapêutica combinada *in utero* e durante o período neo-natal.

2. Diagnóstico da transmissão vertical do VIH. A presença na criança nascida de mãe infectada por VIH dos anticorpos maternos obtidos por transferência transplacentária, que podem persistir até aos 18 meses, invalida o diagnóstico de infecção da criança abaixo desta idade, se baseado apenas na sua seropositividade. É pois indispensável recorrer à execução de exames virológicos (PCR-DNA) para o diagnóstico da infecção VIH no RN, de acordo com a seguinte calendarização:

1º < 48h

2º 6 semanas. Duas semanas após terminar profilaxia.

3º 4/6 meses.

Nas situações de elevado risco de transmissão considerar avaliação adicional aos 14-21 dias. Um teste virológico positivo obriga a uma confirmação de imediato. Dois testes virológicos positivos são diagnóstico de infecção VIH.

Após os 18 meses de idade, o diagnóstico pode ser efectuado por serologia - métodos imunoenzimáticos (EIA), com confirmação por *Western blot*.

3. A exclusão de infecção VIH numa criança não amamentada pode ser baseada em:

- 2 testes virológicos negativos um ≥ 1 mês e outro ≥ 4 meses
- teste serológico de AcVIH negativo com idade ≥ 6 meses numa criança sem outra evidência clínica ou laboratorial de infecção VIH.

4. Iniciar profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* com cotrimoxazol às 4 semanas, após completar a TAR profilática, a qual será mantido enquanto não estiver determinado o estado da criança em relação à infecção por VIH. Na criança infectada este é administrado durante todo o primeiro ano de vida.

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

5. O aleitamento materno está contra-indicado.

Vigilância materna pós-parto

O acompanhamento da mulher infectada por VIH após o parto deverá ser planeado de modo a garantir a continuidade dos cuidados médicos, sendo de sublinhar a avaliação no sentido de iniciar e/ou continuar/suspender o tratamento antirretrovírico.

É importante considerar que estes cuidados são médicos e, também, de apoio psico-social, devendo englobar a mulher, o recém-nascido e, eventualmente, outros membros da família, o que implica muitas vezes uma coordenação de esforços, envolvendo cuidados multidisciplinares.

Referências Bibliográficas

- Adjorlolo-Johnson G, De Cock K, Ekpini E et al: Prospective Comparison of Mother-to-Child Transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. *JAMA* 272:462-66, 1994
- Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*. 17(12):1769-85, 2003
- Bartlett JG and Gallant JE: 2003 Medical Management of HIV Infection; Baltimore, Johns Hopkins University School of Medicine, 5-23, 2005
- Bertolli J, St Louis ME, Simonds RJ et al: Estimating the Timing of Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus in a Breastfeeding Cohort in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 174:722-26, 1996
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al: Persistent Mitochondrial Dysfunction and Perinatal Exposure to Antiretroviral Nucleoside Analogues. *Lancet* 354:1084-89, 1999
- Brettle RP, Raab GM, Ross A et al: HIV Infection in Women: Immunological Markers and the Influence of Pregnancy. *AIDS* 9:1177-84, 1995
- Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare Provider Important Drug Warning Letter. January 5, 2001
- Brocklehurst P, French R: The Association Between Maternal HIV Infection and Perinatal Outcome: a Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *British J Obst Gynaecology* 105:839-48, 1998
- Bryson Y. Perinatal HIV-1 Transmission: Recent Advances and Therapeutic Interventions. *AIDS* 10 (Supl 3): S32-S42, 1996
- Burns DN, Landesman S, Minkoff H et al: The Influence of Pregnancy on Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Antepartum and Postpartum Changes in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Load. *Am J Obstet Gynecol* 178(2):355-9, 1998
- Burns DN, Landesman S, Muenz LR, et al: Cigarette Smoking, Premature Rupture of Membranes, and Vertical Transmission of HIV-1 Among Women With Low CD4 Levels. *J Acquir Imm Defic Syndr* 7 :718-726, 1994
- Cain LE, Cole SR, Chmiel JS, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on multiple AIDS-defining illnesses among male HIV seroconverters. *Am J Epidemiol* 15;163(4):310-5, 2006
- Centers for Disease Control and Prevention. 1995 Revised Guidelines for Prophylaxis Against *Pneumocystis carinii* Pneumonia for Children Infected with or Perinatally Exposed to Human Immunodeficiency Virus. *MMWR* 44(RR-4), 1995
- Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service Task Force on Use of Zidovudine to Reduce Transmission of Human Immunodeficiency Virus. *MMWR* 43(RR-11) : 1-20, 1994
- Chaix ML, Dabis F, Ekouevi D, et al. Addition of 3 days of ZDV + 3TC postpartum to a short course of ZDV + 3TC and single-dose NVP provides low rate of NVP resistance mutations and high efficacy in preventing peripartum HIV-1 transmission: ANRS DITRAME Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. 12 th CROI; Abstract 72LB, 2005
- Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W et al: Short-Course Antenatal Zidovudine Reduces Both Cervicovaginal Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Levels and Risk of Perinatal Transmission. *J Infect Dis* 181:99-106, 2000
- Connor EM, Mofenson LM: Zidovudine for the Reduction of Perinatal Human Immunodeficiency Virus Transmission: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 – Results and Treatment Recommendations. *Pediatr Infect Dis J* 14:536-41, 1995
- Connor EM, Sperling RS, Gelbert R et al: Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. *N Engl J Med* 331:1173-80, 1994
- Cooper ER, Nugent RP, Diaz C et al: After AIDS Clinical Trial 076: The Changing Pattern of Zidovudine Use During Pregnancy, and the Subsequent Reduction in Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus in a Cohort of Infected Women and Their Infants. *J Infect Dis* 174:1207-11, 1996
- Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis* 193:1195–201, 2006

Cu-Uvin S, Caliendo A, Chang A et al: Bacterial Vaginosis Decreases Suppression of Female Genital Tract HIV-1 RNA Levels. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, [Abstract 678], 2000

Department of Health and Human Services (DHHS): Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. December 1, 2009. <http://AIDSinfo.nih.gov>

European Collaborative Study: Caesarean Section and the Risk of Vertical Transmission of HIV-1 Infection. *Lancet* 343:1464-1467, 1994

European Collaborative Study: Risk Factors for Mother-to-Child Transmission of HIV-1. *Lancet* 339:1007-1012, 1992

European Mode of Delivery Collaboration: Elective Caesarean-Section *versus* Vaginal Delivery in Prevention of Vertical HIV-1 Transmission: A Randomised Clinical Trial. *Lancet* 353:1035-9, 1999

Garcia PM, Kalish LA, Pitt J et al: Maternal Levels of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA and the Risk of Perinatal Transmission. *N Engl J Med* 341:394-402, 1999

Giaquinto C, De Romeo A, Giacomet V, et al. Lactic acid levels in children perinatally treated with antiretroviral agents to prevent HIV transmission. *AIDS* 15(8):1074-5, 2001

Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections Among HIV- Infected Persons. MMWR 51 (RR-8), 2002

Hammer SM, Squires KE, Hughes MD et al: A Controlled Trial of Two Nucleoside Analogues Plus Indinavir in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection and CD4 Cell Counts of 200 per Cubic Millimeter or Less. *N Engl J Med* 337:725-331, 1997

Havlir DV, Richman DD: Viral Dynamics of HIV: Implications for Drug Development and Therapeutic Strategies. *Ann Intern Med* 124:984-94, 1996

Holtgrave DR. Causes of the decline in AIDS deaths, United States, 1995-2002: prevention, treatment or both? *Int J STD AIDS* 16(12) :777-81, 2005

Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 351(3):229-40, 2004

Kalish LA, Pitt J, Lew J et al: Defining the Time of Fetal or Perinatal Acquisition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 on the Basis of Age at First Positive Culture. *J Infect Dis* 175:712-15, 1997

Kostrikis LG, Neumann AU, Thompson B, et al: Polymorphisms in the Regulatory Regions of the CCR5 Influence Perinatal Transmission of HIV. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago [Abstract 263], 1999

Koup R et al: Lack of Maternal Viral Threshold for Vertical Transmission of HIV-1. Third International Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, [Abstract LB2], 1996

Koup RA, Brewster F, Grob P et al: Nevirapine synergistically inhibits HIV-1 replication in combination with zidovudine, interferon or CD4 immunoadhesin. *AIDS* 7: 1181-4, 1993

Kuhn L, Abrams EJ, Matheson PB, et al: Timing of Maternal-Infant HIV Transmission: Associations Between Intrapartum Factors and Early Polymerase Chain Reaction Results. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *AIDS* 11:429-35, 1997

Landesman SH, Kalish LA, Burns DN et al: Obstetrical Factors and the Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Child. *N Engl J Med* 334 :1617-1623, 1996

Landreau-Mascaro A, Barret B, Mayaux MJ, et al. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet* 359(9306):583-4, 2002

Lindsay M, Bulterys M, Simonds RJ et al: Obstetrical Determinants of Mother To Child HIV Transmission in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. Conference on Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants, Montréal [Abstract 251], 1999

MacDonald KS, Embree J, Mjenga S, et al: Mother-Child Class I HLA Concordance Increases Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission. *J Infect Dis* 177(3):551-556, 1998

Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al: Perinatal HIV-1 Transmission: Interaction Between Zidovudine Prophylaxis and Mode of Delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 280:55-60, 1998

- Matheron S, Courpotin C, Simon F et al: Vertical Transmission of HIV-2. *Lancet* 335:1103-4, 1990
- Mayaux M-J, Blanche S, Rouzioux C, et al: Maternal Factors Associated with Perinatal HIV-1 Transmission: the French Cohort Study. Seven years of Follow-up Observation. *J AIDS* 8:188-194, 1995
- McGowan JP, Crane M, Wiznia AA et al: Combination Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Pregnant Women. *Obstet Gynecol* 94:641-6, 1999
- McIntyre JA, Martinson N, Gray GE, et al., for the Trial BI1413 Study Group. Addition of short course Combivir to single-dose Viamune for the prevention of mother to child transmission of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI-resistant virus. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; Abstract TuFo0204, 2005
- Minkoff H and Augenbraum M: Antiretroviral Therapy for Pregnant Women. *Am J Obstet Gynecol* 176(2):478-484, 1997
- Miotti PG, Liomba G, Dallabetta GA et al: T-Lymphocyte Subsets During and after Pregnancy: Analysis in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected and Uninfected Malawian Mothers. *J Infect Dis* 165:1116-19, 1992
- Miotti PG, Taha TET, Kumwenda NI, Broadhead R, et al. HIV Transmission Through Breastfeeding: A Study in Malawi. *JAMA* 282(8):744-749, 1999
- Mofenson L, Lambert J, Stiehm ER, et al: Risk Factors for Adverse Pregnancy Outcomes in HIV-Infected Pregnant Women in PACTG 185. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, [Abstract 685], 1999
- Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER et al: Risk Factors for Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Women Treated with Zidovudine. *N Engl J Med* 341:385-93, 1999
- Mofenson LM: Interaction Between Timing of Perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection and the Design of Preventive and Therapeutic Interventions. *Acta Paediatr Suppl* 491:1-9, 1997
- Mother to Child Transmission of HIV: UNAIDS Technical Update. UNAIDS Best Practice Collection Technical Update. Geneva, 1998
- Nair P, Alger L, Hines S et al: Maternal and Neonatal Characteristics Associated With HIV Infection in Infants of Seropositive Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6:298-302, 1993
- Nielsen K, Bryson YJ: Diagnosis of HIV Infection in Children. *Pediatric Clin N Am* 47:39-63, 2000
- Nielsen K, Dillon M, Boyer P, et al: Peripartum Risk Factors for Vertical Transmission of HIV. Conference on Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mother to Infant, Washington, [Abstract 56], 1997
- Patterson TF, Andriole V: Detection, Significance, and Therapy of Bacteriuria in Pregnancy. *Inf Dis Clin North Am* 11:593-608, 1997
- Peckham C, Gibb DF: Mother to Child Transmission of the Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med* 333:298-302, 1995
- Pitt J, Colgrove R, Thompson B et al: Association of Maternal ZDV Use During Pregnancy and Infant ZDV Genotypic Resistance With Rapid Disease Progression Among Infants in the WITS. 7th CROI. Abstract 709, 2000
- Poirier MC, Divi RL, Al-Harthi L, et al. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33(2):175-83, 2003.
- Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. May 24, 2010. <http://AIDSinfo.nih.gov>.
- The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim report, 1 January 1989 - 31 January 2010. http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf
- Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, et al. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis*. 2006;193(9):1195-1201
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999;354(9184):1084-1089
- Conradie F, et al. 5th IAS, 2009. Poster LBPEB06.

van der Lugt, Colbers A, Molto J, Hawkins D. et al. The pharmacokinetics, safety and efficacy of boosted saquinavir tablets in HIV type-1-infected pregnant women. *Antiviral Therapy* 2009;14:443-50

Brookie B, Stek A, Mirochnick M, et al. Lopinavir Tablet Pharmacokinetics With an Increased Dose During Pregnancy *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54:381-388

Read J for the Intl. Perinatal HIV Group: Duration of Ruptured Membranes and Vertical Transmission of HIV-1: A Meta-Analysis from Fifteen Prospective Cohort Studies. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, [Abstract 659], 2000

Read J, Kpamegan E, Tuomala R, et al: Mode of Delivery and Postpartum Morbidity Among HIV-Infected Women: The Women and Infants Transmission Study (WITS). 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, [Abstract 683], 1999

Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age. *MMWR* 43(RR-12), 1994

Rouzioux C et al and the HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group: Estimated Timing of Mother-to-Child Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV 1) Transmission by Use of a Markov Model. *Am J Epidemiol* 142(12):1330-37, 1995

Semba RD, Miotti PG, Chipangwi JD et al: Maternal Vitamin A Deficiency and Mother to Child Transmission of HIV-1. *Lancet* 343:1593-97, 1994

Simonds RJ, Steketee R, Nesheim S et al: Impact of Zidovudine Use on Risk Factors for Perinatal Transmission of HIV. *Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies. AIDS* 12(3):301-8, 1998

Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076 Study. *AIDS* 12(14):1805-13, 1998

Stiehm ER, Lambert JS, Mofenson LM et al: Efficacy of Zidovudine and Hyperimmune HIV Immunoglobulin for Reducing Perinatal HIV Transmission from HIV-Infected Women With Advanced Disease: Results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 185. *J Infect Dis* 179: 567-75, 1999

Stiehm ER, Vink P: Transmission of Human Immunodeficiency Virus Infection by Breastfeeding. *J Pediatr* 118:410-412, 1991

The European Collaborative Study and the Swiss Mother + Child HIV Cohort Study. Combination Antiretroviral Therapy and the Duration of Pregnancy. *AIDS* 14 (18):2913-20, 2000

The International Perinatal HIV Group: The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 – A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *N Engl J Med* 340:977-87, 1999

The International Perinatal HIV Group: The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 – A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *N Engl J Med* 340:977-87, 1999

The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 25(3):261-8, 2000

The Women and Infants Transmission Study. Trends in Mother-to-Infant Transmission of HIV in the WITS Cohort: Impact of 076 and HAART Therapy. Second Conference on Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mother to Infant, Montréal, [Abstract 212], 1999

The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV: Rates of Mother-to-Child Transmission of HIV-1 in Africa, America and Europe: Results from 13 Perinatal Studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 8: 506-10, 1995

Tuomala R, Shapiro D, Mofenson LM et al: Antiretroviral Therapy During and the Risk of Adverse Outcome. *N Engl J Med* 346:1863-70, 2002

Tuomala R, Yawetz S. Protease inhibitor use during pregnancy – is there an obstetrical risk ? *J Inf Dis* 193:1191-4, 2006

Tuomala RE, Kalish LA, Zorilla C et al: Changes in Total CD4+ and CD8+ Lymphocytes During Pregnancy and 1 Year Postpartum in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Women. *Obstet Gynecol* 89:967-74, 1997

Welles SL, Pitt J, Colgrove R et al: HIV-1 Genotypic Zidovudine Resistance and the Risk of Maternal-Infant Transmission in the Women and Infants Transmission Study. *AIDS* 14:263-71, 2000

- The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group: CD4⁺ count-guided interruption of antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 355:2283-96, 2006
- Anderson BL and Cu-Uvin S. Pregnancy and Optimal Care of HIV-Infected Patients. *Clin Inf Dis* 48:449-55, 2009
- Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in The Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales. French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 200 (2): 160 e 161-169, 2009
- Ekoukou D, Khuong Josses MA, Ghibaudo N Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients *EUR J Obstet Gynecol Reprod boil* 140 /29:212-217, 2008
- Coll O, Suy a, Hernandez S. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: a new screening program for chromosomal anomalies *Am J Obstet Gynecol* 194 (1):192-198, 2006
- Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicentric case series. *Am J Obstet Gynecol* 193 (2):437-442, 2005
- The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001. 15 (3): 357-68
- Anna Suy, Sandra Hernandez, Claire Thorne, e tal. Current guidelines om management of HIV-infected pregnant women: Impacto n mode of delivery. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 139 : 127-132, 2008
- Dinsmoor MJ, Forrest ST,. Lack of an effect of protease inhibitor use on glucose tolerance during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 10(4): 187-191, 2002
- Tang JH, Sheffield JS, Grimes J, et al. Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 107 (5): 1115-1119, 2006
- Hitti J, Andersen J, Mc Comsey G, et al. Protease inhibitor based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trials Group A 5084. *Am J Obstet Gynecol*. 196 (4):331.e 331-337, 2007
- Anna Suy, Sandra Hernandez, Claire Thorne, e tal. Current guidelines on management of HIV-infected pregnant women: Impact on mode of delivery. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 139 : 127-132 , 2008
- Claire L Townsend, Mario Cortina-Borja, Catherine S. Peckham, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 22:973-981, 2008
- Denise J. Jamieson, Jennifer S. Read, Athena P. Kourtis, et al . Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Supplement to September 2007: 96-100
- K Boer, JF Nellen, D Patel, et al. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal drlivery. *BJOG* 114:148-155, 2007
- Dara A. Lehman and Carey Farquhar, Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission. *Rev. Med. Virool*. 17:381-403, 2007

Recomendações sobre TARV na Infecção por VIH-1 em Idade Pediátrica

1. Introdução

A patogénese da infecção VIH e os princípios gerais da sua repercussão clínica e imunológica e da terapêutica antirretrovírica são semelhantes em todas as pessoas infectadas. Apesar disso, há considerações específicas para crianças e adolescentes infectados:

- a) Aquisição da infecção por transmissão mãe-filho, na maioria das crianças infectadas.
- b) Exposição in utero, intraparto e/ou pós parto à zidovudina e outros fármacos antirretrovíricos, em muitas das crianças infectadas.
- c) Necessidade do uso de testes virológicos para diagnosticar infecção VIH em crianças menores de 18 meses.
- d) Contagens de linfócitos TCD4 (CD4⁺) específicas por grupo etário.
- e) Alterações nos parâmetros farmacocinéticos devido à idade, pelo desenvolvimento e maturação contínuos dos órgãos e sistemas envolvidos no metabolismo e eliminação dos fármacos
- f) Diferenças nas manifestações clínicas e virológicas em indivíduos em crescimento e imunologicamente imaturos
- g) Considerações especiais relativamente à adesão à terapêutica.

Há factores que necessitam ser considerados antes de iniciar ou alterar a TAR:

- a) Gravidade da doença e risco de progressão, determinados pela idade da criança, presença de história de doenças relacionadas o/ou definidoras de SIDA, grau de imunossupressão e virémia plasmática.
- b) Disponibilidade de formulações pediátricas apropriadas e conhecimento da sua farmacocinética, adequada a cada grupo etário.
- c) Potência, complexidade (nº de doses, toma com alimentos), e potenciais efeitos adversos a curto e longo prazo, do regime terapêutico.
- d) Efeito do regime inicialmente escolhido nas opções terapêuticas futuras.
- e) Presença de co-morbilidades, tais como tuberculose, hepatite B ou C, doença renal ou hepática crónica.
- f) Interações dos anti-retrovirais com outros fármacos.
- g) Capacidade do cuidador e criança aderirem ao regime terapêutico.

Aspectos específicos da TARV em Adolescentes infectados

As necessidades complexas a nível social e psicológico dos adolescentes infectados reforçam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar.

Ter especial atenção à interacção entre a TAR e os contraceptivos hormonais, com risco de diminuição da eficácia destes últimos.

Devem ser seleccionados métodos contraceptivos efectivos e apropriados para reduzir a probabilidade de gravidez indesejada e prevenir a transmissão de infecção VIH. O efavirenz deve ser evitado nas adolescentes que desejem engravidar ou que não usam medidas

efectivas e consistentes de contracepção. Este fármaco deve ser também evitado no 1º trimestre da gravidez.

2. Quando iniciar a Terapêutica Antirretrovírica?

O início de TAR está recomendado em:

- Lactentes (menores de 1 ano de idade) independentemente da clínica, valores de CD4⁺ e carga viral;
- Crianças com doença significativa (estadio B ou C do CDC ou 3 ou 4 da OMS);
- Crianças com idade > 12 meses assintomáticas ou com sintomas ligeiros se valores de CD4⁺:
 - < 25% ou < 1000/mm³ entre 1 e 3 anos de idade;
 - < 20% ou < 500/mm³ entre 3 e 5 anos de idade
 - < 350-450/mm³ acima dos 5 anos.
- Crianças com > 12 meses com carga viral > 100 000 cópias/mL

2.1.1. Lactentes Assintomáticos

Os dados do estudo sul-africano CHER (Children with HIV Early antiretroviral therapy) mostraram que o início de TAR tripla antes das 12 semanas de idade em lactentes assintomáticos com infecção perinatal e percentagem de CD4⁺ normal (>25%) resultou numa redução de 75% da mortalidade precoce face aos que iniciaram de acordo com os critérios da OMS (CD4⁺ < 25% ou estadio 3 ou 4).

Verificou-se também uma redução de quatro vezes na progressão para SIDA ou morte em lactentes que iniciaram TAR antes dos 3 meses comparado com os que a iniciaram mais tarde numa meta-análise de uma coorte individual europeia (European Infant Collaboration).

Recomenda-se assim o início de TAR tão cedo quanto possível em todos os lactentes infectados pelo VIH independentemente do estadio clínico ou imunológico, em particular nos recém-nascidos infectados.

O tratamento universal de todos os lactentes com infecção VIH constitui um desafio. O risco de desenvolvimento de vírus resistentes é importante face às elevadas cargas víricas, à maior variabilidade e menor conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica dos antiretrovirais (ARVs) e aos acrescidos problemas de adesão. Os problemas relacionados com as resistências e com a toxicidade dos fármacos poderão manifestar-se apenas a longo prazo. No entanto, os benefícios da redução importante da mortalidade precoce e da progressão da doença (nomeadamente a prevenção da encefalopatia por VIH) são extremamente importantes e sobrepõem-se a esses riscos.

Reveste-se de importância crucial a avaliação das questões relacionadas com a adesão e sua abordagem sistemática com a família antes de iniciar a TAR. Recomenda-se reavaliar a criança frequentemente quando se inicia o tratamento, de modo a limitar o risco de falência virológica e desenvolvimento de vírus resistentes.

2.1.2. Lactentes Sintomáticos

Lactentes que se apresentam com doença oportunista devem iniciar TAR com a máxima rapidez possível. Recomenda-se que a TAR seja iniciada logo que a doença oportunista tenha sido estabilizada.

2.2. Crianças com idade superior a 12 meses

As crianças com SIDA ou sintomas significativos (categoria clínica do CDC B ou C ou OMS 3 ou 4) têm um maior risco de mortalidade.

Recomenda-se o início de TAR com carácter de urgência nesse grupo. A evidência de benefício clínico da TAR nestas crianças é tão grande que a recusa dos pais em tratar constitui uma questão para a Comissão de Protecção de Crianças e Jovens.

As crianças deste grupo etário que estão assintomáticas ou apresentam sintomas ligeiros (estadio N ou A do CDC ou 1 ou 2 da OMS) têm um menor risco de progressão da doença face às que apresentam sintomas mais graves. A consideração dos valores de CD4⁺ e da carga viral pode ajudar a determinar a necessidade de TAR nestas circunstâncias. No entanto, o risco de progressão é extremamente variável e os limiares estabelecidos, bem como as faixas etárias, continuam arbitrários. Na elaboração destas recomendações foram adoptados os limiares de valores de CD4⁺ e as faixas etárias estabelecidas nas recomendações europeias (Guidelines PENTA 2009).

Alguns clínicos podem preferir calcular o risco de progressão para SIDA ou morte individualmente usando uma calculadora de risco (www.hppmcs.org) e basear as decisões de tratamento neste risco.

As recomendações actuais para início da TAR em adultos colocam o limiar do valor CD4⁺ < 350/mm³ para indivíduos assintomáticos.

Não existem dados de ensaios aleatorizados que comparem a eficácia de iniciar *versus* diferir a TAR para limiares de CD4 mais elevados em crianças ou em adultos com infecção pelo VIH.

Nas crianças com idade superior a 12 meses que estão assintomáticas ou apresentam sintomas ligeiros (estadio N ou A do CDC ou 1 ou 2 da OMS) é recomendado o início de TAR quando CD4⁺ < 25% ou < 1000/mm³ na faixa etária de 1 a 3 anos, < 20% ou < 500 céls/mm³ entre os 3 e 5 anos e < 350-450 céls/mm³ quando a idade é > 5 anos.

O início da TARV está também recomendado nas crianças com elevada carga vírica (> 100 000 céls/mm³), dado que estas têm maior probabilidade de ficar rapidamente sintomáticos e com diminuição da contagem de linfócitos CD4⁺.

Tabela 1: Quando iniciar TAR

Idade	< 12 meses	1 a < 3 anos	3 a < 5 anos	≥5 anos
Estadio clínico	Todos	CDC B e C OMS 3 e 4	CDC B e C OMS 3 e 4	CDC B e C OMS 3 e 4
CD4 %	Todos	< 25%	< 20 %	< 350-450/mm ³
CD4/mm³		< 1 000/mm ³	< 500/mm ³	
Carga vírica	Todos	>100 000 cp/mL	>100 000 cp/mL	>100 000 cp/mL

Como iniciar a TAR em crianças sem terapêutica prévia?

Princípios gerais

Os objectivos da TAR consistem em reduzir a carga vírica para níveis indetectáveis e preservar ou normalizar a função imune, impedir a progressão da doença e reverter eventual doença de órgão já estabelecida. A eficácia da TAR depende de uma correcta administração. Recomenda-se:

- A realização prévia de um teste de resistências Além do perfil de resistências, devem ser tidas em conta na elaboração deste esquema de primeira linha: idade, exposição prévia a fármacos, incluindo in utero, genótipo HLA-B*5701, co-infecções, formulações disponíveis e probabilidade de adesão.
- Iniciar TAR com 3 fármacos: 2 INTR, associados a um IP/r ou a um INNTR.
- Verificar e ajustar a posologia em cada consulta de acordo com a evolução do peso ou superfície corporal. Este aspecto é particularmente importante nos períodos de crescimento rápido, especialmente nos lactentes. As doses devem ser sempre arredondadas para cima e ajustadas à formulação em solução oral ou comprimidos.
- Que aos pais ou cuidadores se preste uma explicação cuidadosa sobre: posologia, modo de administração, não interrupção (não deixar acabar a medicação), repetição após vômito, modo de contacto fácil com os profissionais de saúde. O fornecimento de instruções escritas é importante.

A adesão é a pedra angular do sucesso terapêutico.

Escolha dos fármacos

Actualmente o regime de 1ª linha preferido em crianças sem terapêutica prévia e sem evidência de resistência aos ARVs envolve dois INTRs e um IP/r ou um INNTR. Deve ser preferido o esquema com IP/r nas crianças abaixo dos 3 anos, quando se prevê que possa haver adesão irregular.

As combinações preferidas de INTRs são abacavir (ABC) e lamivudina (3TC) para crianças que são negativas para o alelo HLA-B*5701, e zidovudina (ZDV) e 3TC para crianças que são HLA-B*5701 positivas. Ambas estão disponíveis como comprimidos combinados em crianças mais velhas. Um terceiro comprimido combinado, de tenofovir e emtricitabina (FTC), é cada vez mais popular em adultos e pode ser útil em adolescentes. O tenofovir não está licenciado em crianças menores de 12 anos e faltam dados acerca da sua segurança a longo prazo para idades mais jovens.

O IP preferido é o lopinavir combinado com ritonavir (LPV/r) para crianças mais novas. Para crianças mais velhas podem ser consideradas outras combinações nomeadamente foseprenavir/r, atazanavir/r e darunavir/r (vd. tabela 3).

O INNTR preferido é a nevirapina (NVP) para crianças com idade <3 anos e o efavirenz (EFV) para crianças acima desta idade.

Tabela 2: Opções de TAR de 1ª linha sugeridas

Idade < 3 anos	>3 anos e < 40 kg	>40 kg
LPV/r + 3TC + ABC* ou ZDV ou NVP** + 3TC + ABC ou ZDV	EFV + 3TC + ABC* ou LPV/r + 3TC + ABC*	EFV + (FTC + TDF)*** ou (3TC + ABC*) LPV/r + (FTC + TDF) ou (3TC + ABC*)

* em crianças HLA B*5701 negativas; nas positivas, substituir por AZT

** Não utilizar se exposição perinatal a NVP ou adesão irregular previsível

*** TDF não licenciado para uso em < 12 anos

Como alternativa às opções referidas na tabela 2 os dois INTRs do esquema podem ser ZDV + (ABC ou DDI)

3. Fármacos antirretrovíricos disponíveis para uso na criança

A disponibilização para a criança de novos fármacos com actividade no VIH tem sido sempre mais tardia que no adulto – uma vez que é neste grupo etário que os estudos iniciais são efectuados. A criança mais nova requer formulação específica por não deglutir comprimidos ou cápsulas e os estudos de farmacocinética mostram uma maior variabilidade, sobretudo no lactente. Daí que muitos dos ARVs não estejam ainda aprovados para uso neste grupo etário.

A tabela 3 resume a posologia dos fármacos que podem ser utilizados nas crianças residentes em Portugal.

Tabela 3. Posologia dos Antiretrovirais na Criança

	Idade / Peso	Posologia	Comentários
Abacavir (ABC)	≥ 3M 14-21 kg 21-30 kg >30 Kg	8 mg/Kg 2xd ½ cp (150mg) 2x/d ½ manhã 1 cp à noite 1 cp 2xd	A dose total pode ser dada 1x/dia a partir dos 3 anos. Não usar em doentes com o alelo HLA-B*5701 (rastreo obrigatório)
Didanosina (ddI)	2S - 3M > 3M 20-<25Kg 25-<60 Kg > 60Kg	50-100 mg/m2 2xd 200-240 mg/m2 1xd 200mg 1xd 250mg 1xd 400 mg 1xd	Dar 30 min. antes ou 2h após refeição. Não associar a TDF
Emtricitabina (FTC)	0-3M 3M-17A >33Kg	3mg/Kg 1xd 6 mg/Kg 1xd 200 mg 1xd	Risco de exacerbação de hepatite B quando se suspende
Lamivudina (3TC)	RN > 1M ≥12A ou >36Kg	2mg/Kg 2xd 4 mg/Kg 2xd 150 mg 2xd	Risco de exacerbação de hepatite B quando se suspende
Estavudina (d4T)	0-13D 14D- 30 Kg 30-60Kg >60Kg	0,5mg/Kg 2xd 1mg/Kg 2xd 30mg 2xd 40 mg 2xd	Não associar a AZT
Tenofovir (TDF)	≥ 12A e >35Kg tem sido usado: 2-8A > 8A	300mg 1xd 8mg/Kg 1xd 210 mg/m2 1xd	Não associar a ddI e a ATV não potenciado. Risco de desmineralização óssea estadios Tanner 1 e 2 Risco de exacerbação de hepatite B quando se suspende.
Zidovudina (AZT)	4-<9Kg 9 - < 30Kg ≥ 30Kg	12mg/Kg 2xd 9 mg/Kg 2xd 250 mg 2xd	Não associar a d4T. Vigiar anemia e neutropenia Dose RN - ver profilaxia transmissão mãe-filho
ABC + 3TC 600+300mg	< 40 Kg ≥ 40 Kg	Ver dose ABC e 3TC individualizada 1 cp 1xd	Comprimido divisível
AZT / 3TC 300 / 150mg	< 30Kg ≥ 30 Kg	Ver dose AZT e 3TC individualizada 1 cp 2xd	Comprimido divisível
TDF + FTC 300 / 200 mg	≥ 12A e >35Kg	1 cp 1xd	Comprimido divisível
TDF+FTC+EFV 300/200/600mg	≥ 12A e >35Kg	1 cp 1xd	Comprimido não divisível. Dar afastado das refeições por conter EFV
Efavirenz (EFV)	≥ 3A 10 - <15Kg 15 - <20Kg 20 - <25Kg 25 - 32,5Kg 32,5 - <40Kg ≥ 40Kg	200 mg 250 mg 300mg 350mg 400mg 600mg	1xd Doses referidas a formulação em cápsulas (podem ser abertas) ou comprimidos (divisíveis). Administrar ao deitar com estômago vazio
Nevirapina (NVP)	15D - 8A ≥ 8A > 13A	200 mg/m2 2xd 150 mg/m2 2xd 200 mg 2xd	Dar metade da dose (1 toma/dia) nas 2 primeiras semanas. Risco de Síndrome Stevens-Johnson e insuficiência hepática
Atazanavir (ATV)	> 6A 15 - <25Kg 25 - <32Kg 32 - <39Kg ≥ 39Kg	150mg + 80mg RTV 200mg +100mg RTV 250mg +100mg RTV 300mg +100mg RTV	1xd Sem dose bem estabelecida em TAR-experientes < 25Kg. Não dar com EFV em TAR-experientes Dar com alimentos. Não associar a Omeprazole e similares.
Darunavir (DRV)	>6A 20 - 30Kg 30 - 40 Kg > 40 Kg	375mg + RTV 50mg 450mg + RTV 60mg 600mg +RTV 100mg	2xd Dar com alimentos. Risco de alergia cruzada com sulfonamidas.
Fosamprenavir (FPV)	2-18A	18mg/Kg (max.700mg) + RTV 3mg/Kg (max. 100mg) 2xd	Risco de alergia cruzada com sulfonamidas
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	14D - 6M >6M	300mg/m2 2xd 230 (300) mg/m2 2xd ou	Doses referidas a LPV. Doses entre () quando associado a NVP ou EFV. Não

	<15Kg 15-40 (45) Kg ≥ 40 (45) Kg	12 (13) mg/Kg 2xd 10 (11) mg/Kg 2xd 400mg/Kg 2xd	associar a NVP ou EFV em <6M. Máximo: 600mg 2xd
Tipranavir (TPV)	2-18A	14mg/Kg (max. 500mg) + RTV 6mg/Kg (max. 200mg) 2xd	Contraindicado na insuf. hepática. Risco de alergia cruzada com sulfonamidas
Raltegravir (RAL)	≥ 16A	400mg 2xd	Usado na mesma posologia em crianças ≥ 6A e > 25Kg
Enfuvirtide (T-20)	≥ 6A	2mg/Kg (max. 90 mg) 2xd	Injecção subcutânea. Associação inexplicada a pneumonia bacteriana
Maraviroc (MVC)	≥ 16A associado a IPs (excepto TPV/r) associado a EFV ou ETR (sem IP)	300mg 2xd 150mg 2xd 600mg 2xd	Estudar previamente o tropismo para CCR5. Dose duplicada quando associado indutores potentes e na ausência de inibidores potentes da CYP3A (na presença destes é sempre reduzida a metade).

4. Quando mudar a TAR

A TAR pode ser alterada por três motivos:

- 1 - Por toxicidade dos fármacos ARVs previamente utilizados.
- 2 - Para simplificação do regime terapêutico.

Pode pretender-se reduzir o número de fármacos ou de comprimidos, conseguir apenas uma toma diária, ou a alteração de IP potenciado para INNTR quando ocorre supressão virológica e a adesão está assegurada.

- 3 - Por falência terapêutica.

Quando ocorre falência virológica verificar em primeiro lugar a adesão à terapêutica. Mudar a TAR sem melhoria da adesão à terapêutica vai conduzir ao desenvolvimento de novas resistências. Nem todas as falências requerem uma mudança imediata da terapêutica. Deve ser feita uma avaliação cuidada para determinar a etiologia da falência terapêutica que permita a actuação mais apropriada.

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

A decisão de mudança da TAR deve ser individualizada e deve ter em consideração a história anterior de tratamento com TAR, toxicidades, detecção actual ou passada de vírus resistentes, estágio virológico, imunológico e clínico, capacidade de adesão ao novo regime e opções terapêuticas disponíveis.

Nos adultos, se a carga vírica se mantém detectável a alteração de esquema deve ser rápida pelo risco do acumular de resistências que tornam os esquemas subsequentes menos efectivos.

Como nos adultos, valores de carga vírica ocasionais <1000 cópias/mL são comuns e geralmente não reflectem falência virológica.

Tabela 4: Situações que devem fazer considerar a alteração da TAR

<p>Considerações Viroológicas</p> <p>* Resposta incompleta à terapêutica: diminuição <1log na carga vírica basal após 8-12 semanas de terapêutica; VIH RNA > 400 cópias/mL depois de 6 meses de terapêutica, ou detecção VIH RNA após 12 meses de terapêutica</p> <p>*"Rebound" Viral: crianças anteriormente com VIH RNA indetectável e que surgem com detecção repetida e frequente</p>
<p>Considerações Imunológicas</p> <p>*Resposta imunológica incompleta: Criança < 5 anos e imunossupressão grave (CD4<15%) sem aumento de CD4⁺ > 5 % e criança >5 anos com CD4⁺ basais <200 cel./mm³ sem aumento ≥ 50 cel./mm³, no primeiro ano de terapêutica.</p> <p>*Declínio imunológico: em qualquer idade diminuição de 5% nos CD4⁺ basais pré-terapêutica e diminuição no número absoluto de CD4⁺ abaixo do inicial pré-terapêutica em crianças >5 anos</p>
<p>Considerações Clínicas</p> <p>*Deterioração progressiva do neuro-desenvolvimento (duas ou mais das seguintes alterações): diminuição do crescimento cerebral, declínio nas funções cognitivas, disfunção motora</p> <p>*Atraso de crescimento: declínio persistente na velocidade de crescimento ponderal apesar de suporte nutricional adequado e sem outra causa detectável</p> <p>*Infecções recorrentes e graves: a persistência ou recorrência de doenças definidoras de SIDA ou outras doenças graves</p>

Avaliação da criança/adolescente com falência terapêutica

1. Avaliar a adesão à terapêutica (a falta de adesão é a causa mais frequente do falência terapêutica).
2. Avaliar a intolerância aos medicamentos usado.
3. Avaliar a farmacocinética: existem variações individuais na absorção, distribuição e metabolismo dos fármacos particularmente nos pequenos lactentes. Considerar determinação das TDM.
4. Realizar teste de resistência: se o teste genotípico não revela mutações associadas aos ARVs que estão a ser administrados é porque a criança não está a tomar a medicação. O teste de resistência deve ser feito antes da suspensão do regime terapêutico ou no máximo 4 semanas após a sua descontinuação.
5. Em situação de falência imunológica sem falência virológica considerar outras causas de linfopenia CD4, como infecções por micobactérias ou Herpesviridae.
6. Ter presente que a degradação clínica se pode dever a síndrome de reconstituição imunitária.

Mudança da TAR

Logo que for identificada a causa da falência terapêutica a criança deve ser avaliada para determinar se a alteração da TAR é necessária. A urgência na implementação de um regime terapêutico mais efectivo dependerá do estado imunológico da criança e particularmente se ocorrer deterioração clínica.

1 - Não se detectou resistência aos anti-retrovíricos

Virémia persistente na ausência de detecção de resistência do vírus aos medicamentos prescritos sugere não adesão à terapêutica. É importante excluir outros factores como: diminuição da absorção, dose incorrecta ou interacções medicamentosas. Pode também acontecer que os vírus sejam resistentes mas a resistência não é detectável porque a terapêutica não estava a ser administrada e os vírus sensíveis se tenham tornado dominantes. Esta situação é detectada quando ao reiniciar a terapêutica com os mesmos fármacos,

reforçando a adesão à terapêutica, se repetir 4 semanas depois o teste de resistência (a não ser que a virémia seja indetectável – vírus presumivelmente sensível)

2 - Vírus Resistente aos fármacos prescritos

Começar um novo regime terapêutico com pelo menos dois fármacos activos (preferivelmente 3). A escolha deve basear-se nos testes de resistência actual e passados, nos TAR anteriores, na disponibilidade de novos fármacos e na sua toxicidade.

Tabela 5 – Opções terapêuticas se falência terapêutica e evidência de resistência

Regime prévio	Alteração Recomendada
2 INTR + INNTR	* 2INRT1 + IP/r
2 INTR + IP/r	* 2INRT1 + INNTR * 2INRT1 + IP/r1 * INRT1+ INNTR + IP/r1
3 INTR	* 2INRT1 + INNTR ou IP/r * INRT1 + INNTR + IP/r
INTR + INNTR +IP/r	* >1 INTR1 + IP/r 1 *INRT1 + IPr1+ ETV e/ou RAL e/ou MVC e/ou T20 *>1 INTR + 2 IP (LPV/r+ SAQ, LPV/r + ATV)

1- baseado no teste de resistência

IP/r - IP potenciado com baixa dose de ritonavir

Estudos de Farmacocinética

A determinação por rotina das TDM não está recomendada em todas as crianças, mas pode ser útil quando se suspeita de:

- 1- Toxicidade
- 2 - Fraca adesão à terapêutica
- 3 - Interacção medicamentosa
- 4 - Virémia detectável após aparente boa adesão à terapêutica
- 5 - Disfunção renal ou hepática
- 6 - Utilização de regime terapêutico insuficientemente estudado na criança

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

Os TDM não estão indicados nos INTR porque os níveis intra-celulares dos metabolitos activos são difíceis de medir.

A determinação das TDM das INNTR e IP pode ser efectuada em Lisboa nos Laboratórios:
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa
Campo dos Mártires da Pátria, 130, 1169-056 Lisboa
Tel.: 218 803 035 Fax: 218 803 083 E-mail: farmacologia@fcm.unl.pt

Instituto de Investigação em Farmacologia e Farmacogenética Laboratorial
Laboratório de Diagnóstico Molecular de Doenças Infecciosas/ Faculdade de Medicina da
Universidade de Lisboa
Telefone/Fax: +351913990132/+351214140374. infarlab@gmail.com.

Referências Bibliográficas

Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children François-Xavier Bagnoud Center, UMDNJ, The Health Resources and Services Administration, The National Institutes of Health: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 16, 2010 - www.aidsinfo.gov

PENTA steering Committee: Penta 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. HIV Medicine 2009. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2009.00759.x

Violari A, Cotton MF, Gibb DM et al: Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. NEJMed 2008;359(21):2233-2244.

GoetghbuerT, Haelterman E, Le Chenadec J et al: Effects of early antiretroviral therapy on the risk od AIDS/death in HIV-infected infants. AIDS 2009; 23:297-604.

Galli L, de Martino M, Tovo PA et al: Predictive value of the HIV paediatric classification system for the long-term course of perinatally infected children. Int J Epidemiol. 2000;29(3):573-578.

Sterne JA, May M, Costagliola D et al: Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet 2009;373(9672):1352-1363

Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al: Effects of early *versus* deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Eng J Med 2009;360(18):1815-1826.

Infecção por VIH-2

Em 1985 foi identificado o VIH-2, resultado da cooperação entre investigadores Portugueses e Franceses. Tal como o VIH-1, este vírus tem origem em África, muito provavelmente na região da Costa do Marfim, tendo a infecção progredido em epidemias localizadas, para as regiões limítrofes, atingindo sobretudo as ex-colónias Francesas e Portuguesas da África Ocidental. Em países como a Guiné-Bissau, Senegal, Cabo-Verde, Gambia, Costa do Marfim e Burkina-Faso, a prevalência da infecção na população geral, embora com tendência decrescente, é superior a 5%. Contrastando com a infecção por VIH-1, o pico de idade da população infectada por VIH-2 é maior, situando-se entre os 40 e os 60 anos. A baixa transmissibilidade por via sexual e a baixa mortalidade podem justificar esta diferença.

Devido às ligações históricas e intercâmbio populacional, é na Europa, e mais especificamente em Portugal, França, Luxemburgo e Espanha, que se encontram o maior número de casos de infecção por VIH-2 fora do continente Africano. Em Portugal, os dados referentes ao acumulado para o período de 1983 a 2005 indicam um total de 854 casos, que corresponde a cerca de 3% do total de doentes infectados no mesmo período.

O VIH-2 tem origem no Vírus da Imunodeficiência Símia (VIS), resultando da passagem para o Homem da variante que infecta o macaco "*sooty mangabey*" (VIS_{sm}), enquanto o VIH-1 tem origem na forma infectante do chimpanzé (VIS_{cpz}). Do ponto de vista genético o VIH-2 está mais próximo do VIS que do VIH-1. A homologia situa-se entre os 75% e os 80% relativamente ao VIS e apenas de 30% a 60% para o VIH-1. Este afastamento estrutural é especialmente significativo ao nível do LTR, que no VIH-2 é mais facilmente mutável, provocando alteração da indução da expressão genética do vírus e, conseqüentemente, das suas propriedades biológicas.

Do mesmo modo que para o VIH-1, estão descritos diferentes subtipos por VIH-2 (A-H). O subtipo A é predominante tanto em África, onde é responsável por 88% dos casos de infecção, como na Europa. O subtipo B é o segundo mais frequente em ambas as regiões. Os restantes subtipos estão apenas descritos em casos isolados desconhecendo-se a sua patogenicidade.

As manifestações clínicas da infecção por VIH-2, para os subtipos A e B, são de um modo geral semelhantes às descritas para o VIH-1, excepto para a presença de sarcoma de Kaposi, que raramente é encontrado nestes doentes. Para o VIH-2, no entanto, a maior parte dos doentes comporta-se como progressores lentos, com um período assintomático prolongado, valores de CD4 elevados e cargas víricas indetectáveis. Nos estádios avançados da doença, quando se inicia a falência imunológica, com o declínio dos valores de CD4, a evolução clínica torna-se semelhante à dos doentes infectados por VIH-1. De um modo global a infecção por VIH-2 apresenta uma taxa de mortalidade 2,3 a 6,6 superior à população não infectada, enquanto que para a infecção por VIH-1 a taxa de mortalidade é 9 a 11 vezes superior. Os resultados da introdução da terapêutica antirretroviral são geralmente inferiores nos doentes com infecção por VIH-2.

Atendendo à distribuição geográfica e às características populacionais, a via de transmissão mais importante para o VIH-2 é a heterossexual. Dependendo a probabilidade de transmissão sexual, entre outros factores, da quantidade de vírus presente nas secreções vaginais, este factor pode explicar a frequência 5 a 9 vezes inferior de transmissão por esta via, em comparação com o VIH-1. A transmissão vertical apresenta igualmente uma incidência significativamente mais baixa que para o VIH-1, apontando-se para as populações Africanas um valor inferior a 5%. Um estudo realizado em Portugal e publicado em 1999 mostrava uma percentagem de transmissão de 3,7%. No contexto africano, a mortalidade infantil associada à transmissão de VIH-2, é cerca de 4 vezes superior à das crianças não infectadas.

O diagnóstico de infecção por VIH-2 deve ser apoiado em testes de diferenciação realizados num laboratório acreditado, não esquecendo que, particularmente para o VIH-2,

indetectabilidade da carga viral não exclui o diagnóstico de infecção. A co-infecção por VIH-1 e VIH-2 é rara mas está bem documentada, particularmente em indivíduos oriundos de África Ocidental.

Na avaliação e acompanhamento das pessoas infectadas por VIH-2 devem ser seguidas, de um modo geral, as mesmas recomendações gerais que para o VIH-1. Deve ser dada especial atenção à evolução da contagem de CD4⁺, de modo a detectar uma descida mais acentuada e mantida, que possa indicar mudança no padrão evolutivo, com eventual indicação para início de terapêutica. Tanto na infecção por VIH-1 como na infecção por VIH-2, a depleção de CD4⁺ está directamente ligada à activação imunitária e apenas indirectamente ao valor da carga vírica. Foi inicialmente descrito que a quantificação do ADN pró-viral, para o mesmo número de CD4⁺, era semelhante em ambas as infecções. Isto sugeria um número idêntico de células infectadas mas uma expressão virémica diferente entre a infecção por VIH-1 e por VIH-2, explicada em parte pela produção de anticorpos neutralizantes na infecção por VIH-2. Avaliações mais recentes, com outras técnicas de quantificação do ADN pró-viral, mostram que este paralelismo apenas se verifica para valores de CD4⁺ inferiores a 200 células/mm³, sendo as diferenças tão mais significativas quanto maior o valor de CD4⁺. Estes resultados reforçam a semelhança entre a maioria dos doentes com infecção a VIH-2 e os doentes VIH-1 com "progressão lenta".

Relativamente à carga vírica, recomenda-se que o seu pedido faça parte da avaliação inicial. Se esta for positiva, deve manter-se a vigilância regular deste parâmetro, tendo atenção especial à evolução dos valores de CD4⁺, uma vez que, no contexto da infecção por VIH-2, a presença de viremia detectável de forma mantida antecede geralmente a degradação imunológica. Quando a carga vírica inicial for negativa, dever-se-á retomar esta avaliação para valores de CD4⁺ próximos das 350 células/mL. Nos doentes em terapêutica antirretroviral, indica-se a avaliação da carga vírica do mesmo modo que na infecção a VIH-1.

A informação referente à correlação entre os biomarcadores habitualmente utilizados para avaliar o risco de progressão na infecção por VIH-1 (demografia, clínica, carga vírica, contagem de CD4) e a progressão da infecção por VIH-2 é, actualmente, insuficiente para determinar o melhor momento para o início de terapêutica. Numa coorte europeia de 179 doentes com uma duração média de seguimento de 34,4 meses, foram identificados como factores significativamente associados com progressão clínica da doença associada a VIH-2 (novo evento B ou C ou morte) a idade > 40 anos, a carga vírica > 1000 cópias/mL (26% contra 6%), com um risco de progressão de 40% em doentes com carga vírica > 5000 cópias/mL. Neste estudo, a presença de sintomas B e a contagem de CD4⁺ < 200 céls/mm³ relacionaram-se com o risco de progressão para SIDA.

Terapêutica

Ao longo dos anos tem sido utilizada na infecção por VIH-2, terapêutica antirretroviral essencialmente testada para a infecção VIH-1, fruto de dificuldades de múltipla ordem e expressa na carência de investigação específica para o VIH-2.

Cedo foi demonstrada a não resposta do VIH-2 aos INNTR, sendo necessárias concentrações muito superiores às habituais para a obtenção de resposta inibitória, contra-indicadas pela toxicidade associada. A utilização de Nevirapina, Efavirenz ou Etravirina não está assim indicada na infecção por VIH-2, assim como da delarvidina, não disponível em Portugal.

Relativamente aos INTR, a susceptibilidade do VIH-2 é semelhante à encontrada no VIH-1, pelo que estes deverão ser utilizados do mesmo modo, e com os mesmos condicionismos, que para a infecção por VIH-1. O desenvolvimento de resistência aos análogos timidínicos não segue o padrão habitual para o VIH-1, não se desenvolvendo habitualmente o padrão de TAMs. Mais frequentemente é detectada a mutação Q151M, que confere facilmente resistência à

zidovudina, didanosina, estavudina e zalcitabina. Está descrita a emergência precoce de mutantes K65R e M184V em doentes expostos a tenofovir e lamivudina/entricitabina, o que confere também resistência ao abacavir. A falência ao abacavir seleciona as mutações M184V, L74V e Y115F, conferindo resistência à Lamivudina/entricitabina e didanosina, deixando possível a utilização de tenofovir em 2ª linha.

Os estudos iniciais com inibidores da protease, sugeriam que o VIH-2 fosse susceptível a estes agentes. O atraso no desenvolvimento de técnicas de quantificação da carga vírica do VIH-2, e na detecção das mutações genotípicas indutoras de resistência, contribuíram para que apenas recentemente se comece a perceber qual o seu grau de eficácia. Existem polimorfismos naturais no VIH-2 que conferem redução da actividade de alguns IPs, tais como o nelfinavir e amprenavir. Estas alterações podem ainda potenciar o papel de algumas mutações primárias de um modo diferente do descrito para o VIH-1, facto a que não será estranha a divergência de 50% na composição das proteases entre os 2 vírus.

Não se recomenda a utilização de nelfinavir, amprenavir/fos-amprenavir e de atazanavir por baixa eficácia, apresentando IC_{50} significativamente mais elevados do que para o VIH-1. O lopinavir, saquinavir, darunavir são os inibidores com maior potência face ao VIH-2, sendo deste modo os Inibidores da Protease recomendados. O tipranavir e o indinavir, embora também eficazes apresentam IC_{50} 7 e 3 vezes mais altas que para o VIH-1, respectivamente, sendo descrito que em doentes medicados com tipranavir a mutação I82L surge com muita rapidez, conduzindo a uma falência terapêutica relativamente precoce. Embora com diferentes graus, todos os IPs comportam-se como fármacos de barreira genética mais baixa, relativamente ao VIH-1. A selecção da mutação V47A pelo lopinavir, confere resistência total a este fármaco, pelo que se deve encarar a sua utilização em regime de dupla potenciação. A mutação V47A reduz também a sensibilidade para o indinavir, mas induz hipersensibilidade ao saquinavir.

A utilização de enfuvirtida não está recomendada por existência de resistência natural.

Quanto aos antirretrovíricos das novas classes terapêuticas, a sua utilização ainda se encontra em fase de estudo. Para os inibidores dos co-receptores do CCR5 - maraviroc e vicriviroc, é duvidoso o seu lugar no tratamento da infecção por VIH-2, pois tem a possibilidade de utilizar outros co-receptores à semelhança do VIS, com quem apresenta grande homologia. Quanto aos inibidores da integrase, não obstante a divergência genética na integrase entre o VIH-1 e o VIH-2, tanto o raltegravir como o elvitegravir mostraram ter uma actividade semelhante face aos dois tipos de vírus nos testes fenotípicos de sensibilidade. Quando utilizado em doentes experimentados, a actividade virológica e imunológica do raltegravir parece eficaz. No entanto estes resultados necessitam de confirmação com estudos de maior duração e com maior número de doentes. Na infecção por VIH-2 o raltegravir parece comportar-se como um fármaco de baixa barreira genética.

Há alguma evidência de que, apesar da obtenção de supressão viral sustentada com a terapêutica, a reconstituição imunitária não é tão boa como a descrita para o VIH-1, nomeadamente em doentes que iniciam a terapêutica com $CD4^+ < 200$ céls/mm³. Se admitirmos que, à semelhança do que tem vindo a ser demonstrado para o VIH-1, a obtenção de contagens de $CD4^+ > 350$ céls/mm³ sustentadas é um objectivo desejável por se relacionar com risco menor de mortalidade e morbidade, poderá ser de considerar o início de TARV em doentes com infecção por VIH-2 em doentes com contagens de $CD4^+$ entre 350 e 500 céls/mm³, sobretudo em indivíduos com idade > 40 anos, após discussão adequada dos potenciais riscos e benefícios associados à terapêutica farmacológica.

Com respeito ao momento do início da TARV, deverá ser dada especial atenção ao valor percentual das células $CD4^+$, estando descrito como valor prognóstico significativo de evolução para SIDA percentagens inferiores a 20%. A presença mantida de carga vírica detectável tem um valor prognóstico negativo. Neste contexto, os critérios para a definição de falência terapêutica e consequente mudança do esquema terapêutico deverão considerar não só a

falência virológica, mas também a falência imunológica (ausência de reconstituição imunitária aceitável na presença de carga viral indetectável). No entanto, a relativa escassez de recusos farmacológicos para o tratamento da infecção por VIH-2, designadamente com respeito à disponibilidade de esquemas alternativos, deverá ser fortemente considerada sempre que se pondere uma mudança de terapêutica.

De um modo geral recomenda-se que os critérios de início de terapêutica para a infecção por VIH-2 sejam semelhantes aos indicados para o VIH-1. Deverá ser dada especial atenção ao valor percentual das células CD4⁺, estando descrito como valor prognóstico significativo de evolução para SIDA percentagens inferiores a 20%. A presença mantida de carga vírica detectável tem um valor prognóstico negativo.

Indicações para início de TAR

Células T CD4 ⁺		TARc
<350 cél/mm ³ ou <20%		Recomendada
≥350 cél/mm ³	CV detectável mantida* e/ou Declínio acentuado de CD4 ⁺	Recomendada
	CV indetectável e CD4 estáveis	Geralmente não Recomendada**

* definida como CV>40 cópias em 2 determinações seguidas com um intervalo de 8 semanas

** Considerar se idade >40 anos e CD4⁺>350 céls/mm³ <500 cél/mm³

Não estão disponíveis fármacos formalmente indicados para o tratamento da infecção por VIH-2. A utilização de fármacos antirretrovíricos para o tratamento da infecção por VIH-2 deve obedecer às normas regulamentares vigentes, não se baseando em resultados de ensaios clínicos controlados de eficácia comparativa, mas apenas em dados de sensibilidade *in vitro* ao VIH-2 e na extrapolação da evidência acumulada com o tratamento da infecção por VIH-1, com todas as reservas devidas à sua aplicabilidade à terapêutica farmacológica da infecção por VIH-2.

A elaboração de um esquema terapêutico para o VIH-2 deverá obedecer aos seguintes pressupostos (níveis de evidência clínica da *U.S. Preventive Services Task Force*):

1. Os esquemas terapêuticos devem incluir pelo menos três fármacos de duas classes com diferentes mecanismos de acção (nível de evidência II-3)
2. A utilização inicial de 2 INTRs e um IP potenciado é a combinação preferível (nível de evidência III)

3. No tratamento dos doentes com falência, a utilização de pelo menos 3 fármacos de três classes com diferentes mecanismos de acção é preferível (nível de evidência III)
4. As principais mutações pontuais associadas a resistência clínica ao VIH-1 conferem, também, resistência ao VIH-2 (nível de evidência III)

No contexto actual, é do maior interesse que a informação relativa à TARV nestes doentes possa ser compilada de forma a poder ser analisada no contexto duma coorte constituída a nível nacional.

As limitações na utilização de muitos agentes antiretrovirais, e a maior facilidade na aquisição de resistências para os restantes, são um factor acrescido e importante na dificuldade no tratamento da infecção por VIH-2. É assim fundamental o estabelecimento de um plano reforçado de vigilância e controlo da adesão.

O tratamento de doentes com co-infecção por VIH-1 e VIH-2 é habitualmente orientado segundo os critérios utilizados para a infecção VIH-1. No entanto existe a necessidade de obter supressão viral sustentada de ambos os vírus, pelo que deverá ter-se em conta o perfil particular do VIH-2 face aos antirretrovirais utilizados

Testes de Resistência

De um modo global a utilização actual dos testes genotípicos de resistência no contexto da infecção a VIH-2 é semelhante à utilização para a infecção a VIH-1, embora a análise das mutações ainda tenha limitações por ser um procedimento recente na infecção por VIH-2. A possibilidade do teste genotípico de resistência poder ser efectuado a partir do ADN pró-viral, torna possível a sua realização na presença de carga vírica não detectável.

Na infecção por VIH-2, a falência à terapêutica e a possibilidade de presença de mutações, é essencialmente determinada por critérios imunológicos e clínicos. A presença de critérios virológicos é menos frequente e habitualmente apenas presente nas situações de doença avançada.

Referências Bibliográficas

Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira OMO, Laurent AG, Dauguet C, Katlama C, Rouzioux C. 1986. Título da referência Science. 233:3531-3537

Patrícia Cavaco-Silva, Nuno C. Taveira, Lino Rosado, Maria H. Lourenço, José Moniz-Pereira, Nigel W. Douglas, Rod S. Daniels, Maria O. Santos-Ferreira. Virological and Molecular Demonstration of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Vertical Transmission. Journal of Virology, Apr.1998, 3418-3422.

Perpétua Gomes. Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2 (VIH-2). 3º HIV-AIDS Virtual Congress.

Marília L. Pedro, Hugo M. Marques, Luísa M. Seco, Armindo E. Assunção, Bernardete N. Kuan. Estudo seroepidemiológica do vírus da imunodeficiência humana tipo 2. Acta Méd Port 2004; 17:281-290.

Maarten F Schim van der Loeff, Andreas Hassmann, Akum Aveika Awasana, Ramu Sarge-Njie, Diarmuid O'Donovan, Koya Ariyoshi, Paul Milligan and Hilton C. Whittle. Survival of HIV-1 and HIV-2 perinatally infected children in The Gambia. AIDS. 17(16):2389-2394. 2003, November 7.

Paul Sharp. Where AIDS Come From. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. www.retroconference.org/2006

Reeves, J.D., and R. W. Doms. Human Immunodeficiency virus type 2. J.Gen.Virol 2002, 83:1253-65.

Andersson S, Naucler A, Norrgren H. HIV-1, HIV-2, HTLV and treponema pallidum infections in a cohort of police officers in Guinea-Bissau Int Conf AIDS 1993;9(2):673 (abst. Nº PO-C07-2739

Christiane A. Adjé-Touré, Rachenee Cheingsong, Gerardo garcia-Lerma, Serge Eholié, Marie-Yoland Borget, Jean-Marc Bouchez, Ron A. Otten, Chantal Maurice, Madeleine Sassan-Morokro, René E. Ekpini, Monica Nolan, Terence Chorba, Walid Heneine, Johan N. Nkengasong. Antiretroviral Therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Côte d'Ivoire. AIDS 2003, 17 (suppl 3):S49-S54.

Marchina E. van der Ende, Jan M. Prins, Kees Brinkman, Monique Keuter, Jan Veenstra, Sveen A. Danner, Hubber G.M. Niester, Albert D.M.E. Osterhause and Martin Schutte. Clinical, immunological and virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2-infected patients. AIDS 2003, 17 (suppl 3):S55-S61.

José Miguel Azevedo-Pereira, Quirina Santos-Costa and José Moniz-Pereira. HIV-2 Infection and Chemokine Receptor Usage – Clues to Reduced Virulence of HIV-2. Current HIV Research, 2005, 3, 3-16.

Andreas Hassmann, Maarten F. Schim van der Loeff, Steve Kaie, Akum Aveika Awasana, Ramu Sarge-Njie, Diarmuid O'Donovan, Koya Ariyoshi, Abrham Alabi, Paul Milligan and Hilton C. Whittle. Baseline Plasma Viral Load and CD4 Cell Percentage Predict Survival in HIV-1 and HIV-2 Infected Women in a Community-Based Cohort in the Gambia. J Acquir Immun Defic Syndr. 2005;38:335-341.

Christopher Mullins, Geoffrey Eisen, Steven Popper et al. Highly Active Antiretroviral Therapy and Viral Response in HIV Type 2 Infection. HIV/AIDS. CID 2004;38 (14 June): 1771-1779.

Descamps D, Damond F, Matheron S *et al* High frequency of the Q151M mutation in HIV-2-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen *Antivir Ther* 2003;8:S162 (abst. N° 146)

Descamps D, Damond F, Matheron S *et al*. Selection of the K65R mutation in plasma and PBMCs of HIV-2-infected patients receiving tenofovir-containing regimen *Antiviral Therapy* 2004;9:S169 (abst. N° 153)

C.T. Ndour, G. Batista, N.M. Manga, N.F. Ngom Guèye, N.M. Dia Badiane, L. Fortez, P.S. Sow. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement antirétroviral chez des patients infectés par le VIH-2 à Dakar : étude préliminaire. *Médecine et maladies infectieuses* 36 (2006) : 111-114.

Sophie Matheron, Sophie Pueyo, Florence Damond, Francois Simon, Annie Leprêtre, Pauline Campa, Roger Salamon, Genevieve Chêne, Françoise Brun-Vezinet and the French HIV-2 Cohort Study Group. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients : The French ANRS cohort. *AIDS* 2003, 2593-2601.

Matheron S, Damond F, Benard A *et al*. CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected: Results from the french ANRS CO5 HIV-2 cohort *AIDS* 2006;20(3):459-62)

Hans Norrgren, Zacarias da Silva, António Biague, Sören Andersson and Gunnel Biberfeld. Clinical Progression in Early and late Stages of Disease in a cohort of Individuals Infected with Human Immunodeficiency Virus-2 in Guinea-Bissau. *Scand J Infect Dis* 35:265-272, 2003.

Perpétua Gomes, Kristel Van Laethem, Anna Maria Geretti, Ricardo Camacho and Anne-Mieke Vandamme. Algorithm for the interpretation of genotypic HIV-2 resistance data. *Rega v7.0*, Leuven, 2007.
www.kuleuven.ac.be/regacev/links

Sousa A.E. *et al*. *J Immunol* 2002;169:3400 and Grossman *et al*. *Nature Med* 2002;8:319

Rode's, B., J. Sheldon, C. Toro, V. Jimenez, M. A. Alvarez, and V. Soriano. 2006. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 57:709-713.

Evan T. Brower, Usman M. Bacha, Yuko Kawasaki and Ernesto Freire. Inhibition of HIV-2 Protease by HIV-1 Protease Inhibitors in Clinical Use. *Chem Biol Drug Des* 2008; 71: 298-305.

Drylevicz, Julia; Matheron, Sophie; Lazaro, Estibaliz; Damond, Florence; Bonnet, Fabrice; Simon, François; Dabis, François; Brun-Vezinet, Françoise; Chêne, Geneviève; Thiébaud, Rodolphe. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2 infected patients in France. *AIDS*. Vol 22(4), 19 February 2008, p 457-468.

B Roquebert, F Damond¹, G Collin¹, G Peytavin, A Bénard, S Matheron, G Chêne, F Brun-Vézinet, D Descamps and the French ANRS HIV-2 Cohort (ANRS CO 05 VIH-2). Phenotypic susceptibility in vitro to Raltegravir and Elvitegravir and Polymorphism of the Integrase Gene of HIV-2 Clinical Isolates. *CROI 2008 – Poster 886*.

Florence Damond, Sylvie Lariven, Benedicte Roquebert, Sylvia Males, Gilles Petavin, Genevieve Morau, Daniel Toledano, Diane Descamps, Françoise Brun-Vezinet and Sophie Matheron. Virological and immunological response to HAART regimen containing integrase inhibitors in HIV-2 infected patients. *AIDS* 2008, Vol 22 No 5, pag 665-666.

Nigel Garret, Li Xu, Erasmus Smit, Bridget Ferns, Saleh El-Gadi and Jane Anderson. Raltegravir treatment response in a HIV-2 infected patient: a case report. *AIDS* 2008, 22:1091-1092.

Delphine Desbois, Bénédicte Roquebert, Gilles Peytavin, Florence Damond, Gilles Collin, Antoine Bénard, Pauline Campa, Sophie Matheron, Geneviève Chêne, Françoise Brun-Vézinet, and Diane Descamps. for the French ANRS HIV-2 Cohort (ANRS CO 05 VIH-2). In Vitro Phenotypic Susceptibility of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Clinical Isolates to Protease Inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Apr. 2008, p. 1545–1548.

Matheron S, Pueyo S, Damond F et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2-infected patients included in the French ANRS cohort. *9th CROI 2002*;9:abst. Nº 20

Padrões de Qualidade Assistencial

1 - Acompanhamento da pessoa em tratamento antirretrovírico

Os tratamentos antirretrovíricos permitiram uma redução muito significativa da morbidade e da mortalidade da infecção por VIH. No entanto, não podemos esquecer que esta infecção é potencialmente fatal e que necessita de um tratamento contínuo, a longo prazo, de modo a manter um controlo virológico e imunológico.

Enquanto que as infecções e outras patologias definidoras de SIDA se tornaram menos frequentes nos doentes em tratamento, a incidência de outras doenças tem permanecido estável ou mesmo aumentado, em particular o risco cardiovascular e de cancro. A própria infecção por VIH é agora considerada um factor de risco cardiovascular, além dos efeitos secundários dos tratamentos ou de factores de risco como o tabagismo.

Para a população geral está indicado iniciar a avaliação do risco cardiovascular em idades cada vez mais jovens, tendo em vista uma actuação preventiva. A determinação do risco global cardiovascular deverá seguir o disposto na circular normativa a D.G.S. de 18 Abril de 2007, que indica a utilização da tabela derivada do projecto SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), em que a estimativa de risco se baseia nas variáveis género, idade, tabagismo, pressão arterial sistólica, colesterol total ou rácio colesterol total/HDL-colesterol, potenciadas por variáveis tais como a existência de insuficiência renal, diabetes, obesidade ou doença cerebrovascular, entre outros.

O aumento da esperança de vida e da idade dos doentes, assim como o acréscimo de factores de risco cardiovascular associados especificamente à infecção VIH, apontam para que nesta matéria se recomendem a adopção de cuidados particulares. Quando comparados com uma população não infectada, os doentes com VIH têm maior incidência de factores de risco cardiovascular mas, após ajuste para esta diferença, mantém-se um aumento do risco relativo de enfarte de miocárdio de 1.75.

O estudo D:A:D mostra que a terapêutica antirretroviral, quer em termos de tempo acumulado de tratamento, como no caso dos IPs, quer em termos de utilização activa ou recente, como para o Abacavir, pode ser um factor de risco acrescido. Recentemente tem sido debatida também a hipótese de existir um aumento da resposta inflamatória associada à infecção VIH, mesmo quando não controlada, funcionando como factor desencadeante de eventos cardiovasculares. O estudo D:A:D mostra também que a probabilidade de enfarte do miocárdio é maior no grupo de elevado risco cardiovascular, com incidência uma de 7,5%. No entanto cerca de 25% do total dos enfartes ocorreram em indivíduos com risco moderado (3,1% de incidência), reforçando o papel da avaliação e intervenção precoce dos factores de risco modificáveis. Recomenda-se que a avaliação do risco cardiovascular seja parte integrante da avaliação geral do doente com infecção VIH. O maior risco cardiovascular, associado à presença de factores específicos da infecção VIH, deverá conduzir a uma perspectiva mais intervencionista na detecção e modificação precoce dos factores de risco. Deverá ser nomeadamente optimizado o acesso a consultas de nutrição e de cessação tabágica.

Para além de patologias oncológicas definidores de SIDA, hoje são frequentemente observados outros tipos de Neoplasias malignas, localizadas ao pulmão, canal anal e o linfoma Hodgkin, com uma incidência 2 a 3 vezes maior que na população geral, e que são as situações do foro oncológico actualmente mais frequentes nesta população.

O envelhecimento dos doentes poderá explicar em parte esta evolução. Este panorama faz realçar a necessidade de um acompanhamento multidisciplinar, não apenas limitado aos parâmetros imuno-virológicos.

Por seu lado, os tratamentos podem desencadear vários problemas: emergência de resistência, efeitos indesejáveis de frequência e de intensidade variável, toxicidade a longo prazo e condicionamentos horários e de alimentação, que conduzem a dificuldades no quotidiano. Nestas condições, é necessário um elevado padrão de qualidade assistencial para que o tratamento atinja o objectivo prioritário de uma carga vírica persistentemente indetectável. A aposta no diálogo e na informação às pessoas em tratamento, que passa por exemplo, pela explicação dos resultados das análises ou dos efeitos adversos esperados da terapêutica, contribuem não só para estimular a adesão, como permitem uma melhor gestão do seu quotidiano, sendo elementos chaves na co-responsabilização e no sucesso terapêutico.

É importante promover a acessibilidade de contacto entre a pessoa em tratamento e a equipa de saúde, através de um telefone directo para o serviço, ou de consultas não programadas. Um horário alargado das consultas e da farmácia hospitalar (incluindo a dispensa da terapêutica antirretrovírica para um período não inferior a um mês, salvo indicação em contrário), contribuem igualmente para evitar faltas ao emprego, à própria consulta ou interrupção na toma da medicação.

O acompanhamento deve incluir o apoio psicológico e/ou psiquiátrico, essencial nos casos de duplos diagnósticos de VIH e doença psiquiátrica. A possibilidade de apoio social, nomeadamente o resultante da articulação com organizações extra-hospitalares, pode ser decisivo para uma boa adesão à terapêutica. A organização da equipa deve incluir os cuidados de enfermagem diferenciados.

O tratamento deve estar preferencialmente centralizado, organizado em equipas multidisciplinares e funcionando em local próprio ou de fácil identificação, de modo a cumprir os princípios de acessibilidade e eficácia no atendimento, também eles pedras base da qualidade assistencial.

1.1 Avaliação Inicial

A avaliação inicial do doente com infecção VIH tem como objectivo, não só efectuar um estadiamento da própria infecção, como a avaliação global do estado de saúde. Faz parte dessa avaliação, para além da colheita da história clínica e do exame físico a realização de exames complementares de diagnóstico. O conceito de avaliação inicial ultrapassa o que habitualmente é designado como primeira consulta, nomeadamente no que respeita à colheita dos dados anamnésicos, podendo prolongar-se no tempo, de acordo com as características pessoais.

Os Exames Complementares de Diagnóstico devem compreender:

a) Exames Laboratoriais:

- Testes de diagnóstico definitivo de infecção por VIH-1 e/ou VIH-2
- Contagem de linfócitos T CD4⁺
- Determinação da carga vírica do VIH-1 e/ou VIH2
- Teste genotípico de resistência (VIH-1) (ver capítulo Testes de Resistência)
- Hemograma completo e coagulação, glicémia em jejum, ureia, creatinina, depuração da creatinina, ionograma, transaminases, CPK, LDH, Gama-GT, FA, amilase, perfil lipídico e análise de urina com pesquisa de proteínas e glicose.
- RPR/VDRL, serologia para o *Toxoplasma gondii*, CMV e Hepatites A, B e C

- b) Tele-radiografia de Tórax
- c) Electrocardiograma
- d) HLA se for equacionado iniciar a terapêutica com o abacavir.

A avaliação da mulher implica ainda o exame ginecológico e a realização de colpocitologia. Dever-se-á prestar uma atenção especial às mulheres em situação de exclusão social, pela menor capacidade de acesso a cuidados ginecológicos.

Estudos recentes mostram um aumento da incidência do cancro do recto em doentes infectados por VIH, apesar da utilização das terapêuticas de combinação, pelo que deve ser proposta a realização de uma citologia anal para rastreio de lesões pré-cancerígenas.

Deverá ser efectuada consulta de Medicina Dentária.

Deverá ser verificado a presença de imunizações e realizado o teste cutâneo à tuberculina (ver Manual "A tuberculose no doente infectado por VIH").

É de especial importância, a caracterização precoce de factores determinantes na relação indivíduo-equipa de saúde, ou a detecção de condicionantes da adesão ao plano terapêutico, pelo que a avaliação inicial deve ainda incluir a caracterização socio-económica e a avaliação psicológica.

A contagem de CD4⁺ e a carga vírica são dois parâmetros de especial importância, tanto para a avaliação do estadió da doença e sua evolução, como para a determinação da necessidade de terapêutica antirretrovírica. Recomenda-se a medição destes parâmetros em duas amostras, antes de iniciar terapêutica antirretrovírica. Considera-se que existe uma diferença significativa entre dois valores de CD4⁺, quando as contagens diferem em 30% do valor absoluto, ou em 3 pontos no valor percentual, e de mais de 0,5 log₁₀/mL para a carga vírica. Neste caso deve ser pedida uma terceira avaliação, se implicar a tomada de decisões terapêuticas.

1.2 Acompanhamento precoce

Uma vez iniciado o tratamento antirretrovírico, é necessário avaliar a eficácia deste, não só com a realização de análises mas igualmente pela vigilância dos efeitos indesejáveis, do grau de adesão e sua eventual optimização.

Recomenda-se uma consulta entre 8 a 15 dias após o início do tratamento, especialmente no caso de prescrição de *abacavir*, *nevirapina* ou *efavirenz*² ou em doentes com infecção em estadió avançado. Esta consulta permite à equipa de saúde:

- Assegurar que a pessoa compreendeu bem o esquema terapêutico, nomeadamente as restrições alimentares e os horários de cada medicamento, bem como o número de comprimidos ou cápsulas em cada toma;
- Detectar dificuldades de adesão ao tratamento, por exemplo relacionadas com a complexidade do esquema terapêutico e/ou a sua integração no ritmo quotidiano;

² Neste caso, a pessoa deve ser informada dos riscos de toxicidade precoce que, mesmo em casos de dúvida, devem fazer consultar imediatamente o seu médico.

- Verificar a tolerância inicial, nomeadamente o aparecimento de efeitos secundários precoces, que podem ser graves e/ou serem responsáveis por uma má adesão. Em particular, deve-se procurar:

» sinais de reacção de *hipersensibilidade ao abacavir (RHA)*: A RHA ocorre em cerca de 6% da população, estando associada à presença de HLAB5701, e em 93% dos casos antes da 6ª semana após o início de tratamento;

» *erupção cutânea* ligeira (grau 1-2), quando em tratamento com nevirapina ou efavirenz, poderá ser benigna, necessitando apenas de uma vigilância clínica. Na presença de sintomas graves (erupção intensa, urticária, mucosas afectadas ou sintomas generalizados), ou exantema associado a alterações bioquímicas hepáticas é imperativa a paragem do medicamento. A frequência do aparecimento de erupções cutâneas é de 18% com a nevirapina, e de menos de 10% com efavirenz, havendo necessidade de interrupção do tratamento em mais de um terço dos casos com a nevirapina e apenas um em cada cinco com efavirenz. O risco de uma situação grave (síndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell) é maior com a nevirapina (incidência de 0,3 a 0,6%) do que com o efavirenz (0,14%);

» *perturbações neuropsíquicas* com efavirenz são frequentes (>50%) nos primeiros dias. As tonturas e vertigens são as mais usuais, podendo ocorrer perturbação do sono (pesadelos, sonhos estranhos e insónias), perturbações do humor ou da concentração, de que podem resultar distúrbios da personalidade, atenuando-se, espontaneamente. Embora na maior parte dos casos estas alterações se resolvam espontaneamente, esta resolução pode ser apenas parcial. É importante avaliar a sua repercussão sobre a pessoa e sobre quem com ela convive, o que não é fácil tendo em conta a subjectividade dos sintomas;

» alterações da função hepática precoce com nevirapina. Recomenda-se a monitorização das transaminases antes de aumentar a posologia da nevirapina de um para dois comprimidos por dia, como é indicado ao fim de 15 dias de tratamento.

» perturbações gastro-intestinais, nomeadamente náuseas, vómitos e diarreia com inibidores da protease (IP), que podem levar à modificação precoce do tratamento.

1.3 Acompanhamento posterior

Em situação de rotina as avaliações subsequentes devem ser efectuadas com uma periodicidade que varia entre os 3 e 6 meses. A frequência das consultas posteriores, que dependem de múltiplos factores tais como o tipo de vírus presente, estadio e velocidade de progressão da doença (em particular, será maior se a pessoa tem $CD4 < 200/mm^3$), eficácia do esquema terapêutico e dificuldades existentes no tratamento (efeitos secundários, fraca adesão, p.ex.). Recomenda-se que sejam efectuadas consultas de 3 em 3 meses durante o primeiro ano e posteriormente, no caso de evolução favorável e de boa tolerância, 3 vezes por ano.

Nas avaliações subsequentes deve constar:

1 - A quantificação dos linfócitos T $CD4^+$, que tem como objectivos:

» Vigilância da velocidade de progressão da doença

- » Determinar a necessidade de profilaxia das infecções
- » Determinar o início da terapêutica antirretrovírica
- » Vigiar a eficácia da terapêutica antirretrovírica
- » Vigiar a ocorrência de insucesso imunológico

2 - A determinação da carga vírica, que tem como objectivos:

- » Vigilância da velocidade de progressão da doença
- » Coadjuvar a decisão de início de terapêutica antirretrovírica
- » Vigiar a eficácia da terapêutica antirretrovírica

Relativamente à carga vírica recomenda-se ainda que:

- » Após o início da terapêutica, a carga vírica deve ser avaliada entre as 2 e as 8 semanas, quer se trate de uma terapêutica de primeira linha quer após falência, sendo de esperar uma descida de pelo menos 1 log₁₀ cópias/mL no final deste período.
- » Quando existe modificação do esquema terapêutico, nomeadamente por toxicidade ou simplificação, pode haver lugar para a determinação da carga vírica como medida de confirmação da eficácia da nova medicação, entre as 2 e 8 semanas.
- » Nos doentes com esquema terapêutico estável e com supressão vírica, a carga vírica deve ser avaliada cada 4 meses.
- » Na infecção por VIH-2, se a carga vírica inicial for positiva, deve manter-se a vigilância deste parâmetro. Quando a carga vírica inicial for negativa, este parâmetro deve começar de novo a ser avaliado quando os valores de CD4⁺ forem inferiores a 350 células/mm³. Nos doentes em terapêutica antirretrovírica, indica-se a avaliação da carga vírica nos casos de insucesso imunológico, mesmo com valores de CD4⁺ superiores a 350 cél/mm³.

3 – Monitorização de parâmetros hematológicos e bioquímicos, tendo atenção a função renal, hepática e a avaliação do risco cardiovascular.

Entre 2 a 6 semanas após o início do TAR devem realizar-se análises que incluam hemograma, com uma atenção particular ao aparecimento de anemia no caso de tratamento com zidovudina, transaminases e amilase quando o tratamento inclui didanosina. A avaliação da evolução das transaminases é especialmente importante nos casos de co-infecção pelo VHC ou pelo VHB ou quando se inicia o tratamento com um NNITRs.

A vigilância da função renal deve ter especial atenção nas avaliações analíticas posteriores no caso de tratamento com tenofovir para detectar a possibilidade de toxicidade tubular renal.

Não se recomenda a dosagem do lactato no quadro de um seguimento de rotina, mas apenas em caso de sintomas clínicos ou de anomalias biológicas que sugiram uma toxicidade mitocondrial.

4 – Exame ginecológico com colpocitologia com periodicidade anual, mesmo na ausência de lesão prévia detectada e independentemente da idade e do TAR.

Prevenção dos principais efeitos secundários

Vigilância clínica:

- monitorização da pressão arterial, do peso, altura, perímetro abdominal e da anca, detecção de sinais de alteração da gordura corporal (lipodistrofia);
- detecção de sinais precoces de neuropatia periférica no caso de tratamento com ddI e análogos nucleósidos timidínicos;
- vigilância da ocorrência de perturbações gastro-intestinais (náuseas, vómitos, flatulência, diarreia), sobretudo no caso do uso de inibidores da protease. Se estas perturbações se mantiverem apesar dos conselhos dietéticos e dos tratamentos sintomáticos, é de considerar a substituição do IP por outro antirretrovírico. Na presença de sintomas gerais (mal estar, fadiga, emagrecimento) associados a dores abdominais e hepatomegalia, pensar em dosear o ácido láctico. Na ocorrência de dores abdominais, determinar os valores de CPK e LDH, e eventualmente o doseamento de ácido láctico. A ocorrência de dores abdominais no caso de tratamento com didanosina pode indicar uma pancreatite;
- exame da pele, nomeadamente nos locais das injeções subcutâneas (interferão, enfurvitida).
- detecção de sinais de osteopenia, osteoporose, com especial atenção para as mulheres em início de menopausa (medidas de densitometria óssea – *DEXA scan*)

Atitudes face aos principais efeitos indesejáveis

É indispensável que a equipa de saúde envolvida no TAR tenha conhecimento dos efeitos secundários e tóxicos mais frequentes de cada classe terapêutica e de cada medicamento, pelo que é necessário que tenham uma formação actualizada neste domínio.

É também essencial que seja dada informação sobre a natureza e a gravidade potencial dos efeitos secundários à pessoa que vai iniciar um tratamento, de modo a minimizar precocemente os efeitos e a melhorar a adesão. Em particular, as pessoas devem ser informadas do risco de alterações corporais. Com efeito, estas alterações são a causa primeira de interrupção voluntária do tratamento depois do primeiro ano.

Alguns efeitos secundários não obrigam necessariamente à interrupção do medicamento supostamente responsável. Por exemplo, poderá ser proposto:

- uma redução da dose dos IP/r, apenas no caso de sobredosagem objectivada nos resultados de determinações das concentrações séricas;
- um tratamento sintomático para as perturbações gastro-intestinais;
- um acompanhamento específico para a lipodistrofia, a diabetes ou a dislipidemia.

No entanto, qualquer alteração terapêutica deverá ser devidamente ponderada, atendendo aos riscos e benefícios. Recomenda-se que, quando o efeito indesejável for considerado grave, ou leve a um incómodo significativo que comprometa a qualidade de vida, condicionando a uma má adesão, seja efectuada que uma mudança do tratamento, quando existam alternativas comprovadamente eficazes.

Quando não for possível determinar qual o medicamento responsável pelo efeito tóxico, e se pretender interromper o tratamento devido à gravidade desse efeito tóxico, recomenda-se que se interrompa o conjunto do tratamento e não apenas 1 ou 2 medicamentos da combinação, mesmo se apenas por alguns dias, devido aos riscos de desenvolvimento de resistências aos medicamentos mantidos. Sempre que possível, a interrupção de um esquema terapêutico contendo um NNITR, deve ser feito parando o NNITR, cerca de sete dias antes da restante medicação, ou substituindo este por um IP potenciado, durante período igual ou superior, parando posteriormente toda a terapêutica antirretrovírica.

Dificuldades de adesão

A avaliação da compreensão e da adesão ao TAR e a sua optimização são partes integrantes da assistência clínica à pessoa infectada por VIH. A complexidade de alguns esquemas terapêuticos e/ou a dificuldade da sua integração no quotidiano, a dificuldade de adaptação de algumas pessoas a uma terapêutica de longa duração, o aparecimento de intolerância a um medicamento (por vezes não relatada), bem como factores psico-sociológicos, são as causas mais frequentes de uma adesão não adequada. Cabe à equipa clínica (médicos, enfermeiros, farmacêuticos e psicólogos ou psiquiatras) a identificação dos factores que influenciam as dificuldades da adesão ao tratamento de uma pessoa infectada por VIH, antes que se instale uma replicação vírica detectável que conduza ao aparecimento de resistências. É importante que a pessoa compreenda e aceite os objectivos do tratamento, bem como os perigos de uma adesão insuficiente, o que pressupõe uma acção coordenada e multidisciplinar da equipa clínica para a sua motivação. Poderão ser usadas ferramentas que facilitam a memorização ou a compreensão dos esquemas terapêuticos: fichas planificadoras com os horários das tomas de cada medicamento, caixas com divisórias para medicação, *kits* educativos, folhetos e brochuras informativas, etc.

No caso de utilizadores de drogas por via endovenosa, deve ser avaliada e/ou reforçada a necessidade de seguimento em consulta específica, nomeadamente nas equipas de tratamento do Instituto da Droga e da Toxicoddependência (IDT). Quando o doente estiver em programa de substituição com opiáceos, as modificações dos esquemas terapêuticos deverão ser comunicadas, especialmente se envolverem NNITRs. Nas situações de tuberculose, recomenda-se que a terapêutica antirretrovírica, antibacilar e de substituição com metadona seja, sempre que desejável e possível, administrada no mesmo local (Hospital, CDP ou equipas de tratamento do IDT), tendo em conta a conveniência do doente).

Referências Bibliográficas

D:A:D Study Group. N Engl J Med 2007; 356: 1723

DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. May 2006. <http://AIDSinfo.nih.gov>

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. République Française. Ministère de la Santé et des Solidarités. Rapport 2006. www.sante.gouv.fr

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandations des groupes d'experts, sous la direction du Pr. Jean-François Delfraissy. Ministère de la Santé et des Solidarités. Rapport 2004

Risco Global Cardiovascular. Circular Normativa Nº 06/DSPCS.

Profilaxia Pós-exposição Ocupacional (PPE)

Introdução

Os acidentes ocupacionais com exposição potencial a agentes biológicos são, infelizmente, demasiado frequentes. Muitos devem-se ao desrespeito das normas de boa actuação. Devem ser feitos todos os esforços para a sua diminuição através da sensibilização, informação e educação contínua dos profissionais.

As normas de boas práticas devem ser amplamente difundidas, o material de protecção deve estar disponível, assim como os dispositivos médicos seguros (anti-acidente) sobretudo nos serviços de maior risco. As precauções padrão (CDC, MMWR, 2005:54, RR-9) devem ser cumpridas escrupulosamente. No entanto, apesar de todos os esforços, os acidentes podem ocorrer. É importante, nestas circunstâncias, que em qualquer local de prestação de cuidados de saúde, a qualquer hora, todos os profissionais saibam exactamente o que fazer, onde recorrer para serem avaliados, aconselhados e implementada a profilaxia pós-exposição (PPE) quando indicada. Deve ser assegurado um seguimento adequado e vigilância até exclusão de infecção ocupacional. É fundamental que estas exposições sejam consideradas urgências médicas, rapidamente avaliadas, devidamente registadas e notificadas às entidades competentes, a saber, superior hierárquico, serviço de saúde ocupacional, entidade patronal, DGS, IDICT, ADSE (de acordo com Decreto-Lei nº 503/99, de 20 de Novembro e Lei nº 100/97).

O Serviço de Saúde Ocupacional (SSO) deverá ser o responsável pela avaliação inicial dos trabalhadores e pelo arquivamento e guarda dos registos. Fora das horas normais de funcionamento do SSO, noites e fins-de-semana o profissional deverá recorrer ao serviço de Urgência. Neste local será da responsabilidade do Médico de Serviço a avaliação do acidente, bem como a decisão da implementação da PPE. É fundamental para isso que exista neste Serviço um organigrama de avaliação e decisão de PPE.

Em qualquer circunstância o trabalhador deverá ser reavaliado por médico com experiência em infecção VIH/SIDA no prazo máximo de 72 horas.

É muito difícil elaborar recomendações no âmbito da PPE, uma vez que existe pouco suporte científico para a sua elaboração. As normas existentes baseiam-se em alguns dados da experimentação animal e da opinião de peritos.

A avaliação da exposição, proposta por algumas normas, é complexa, visando a graduação do risco e em função desta a actuação diferenciada em termos de esquema terapêutico proposto (simples ou expandido). Contudo na avaliação/graduação do risco há uma forte componente subjectiva o que torna complexa a utilização destas normas. Por outro lado, não está demonstrado que a graduação do risco e utilização de esquemas mais agressivos conduzam a uma menor taxa de infecções ocupacionais.

Não existe um esquema ideal de PPE. Quando se opta por prescrever um esquema de PPE devem ser tidas em linha de conta as características do doente/fonte, nomeadamente, história de tratamentos prévios, resistências, viremia. É um facto geralmente aceite que os esquemas de PPE são em regra mal tolerados pelos profissionais de saúde. Sabemos também que a complexidade tem implicações directas na toxicidade e adesão à PPE. Assim, tendo como princípio orientador a simplicidade na avaliação do acidente e implementação da PPE, foi opinião desta comissão prescrever em primeira linha uma opção de PPE o mais simples e bem tolerada possível. Esta opção prende-se com a necessidade de definir um conjunto de fármacos que possa estar disponível para administração imediata. Obviamente que esta opção não invalida outras, quando for julgado adequado, com base nas características do doente, viremia, resistências, gravidade da exposição, opção do profissional acidentado, patologia de base, medicação concomitante, etc.

1. Recomendação

Recomenda-se a utilização de terapêutica antirretrovírica combinada em todas as exposições ocupacionais abaixo referidas, quando o trabalhador é avaliado dentro de 72 horas após a exposição.

2. Factores de risco associados com a transmissão da infecção VIH (Tabela I)

Factor de Risco	Odds ratio ajustada	Intervalo confiança 95%
Ferida profunda	16,1	6,1-44,6
Sangue visível no objecto	5,2	1,8-17,7
Agulha em veia/artéria do doente	5,1	1,9-14,8
Doença terminal no doente-fonte	6,4	2,2-18,9
Uso de zidovudina na PPE	0,2	0,1-0,6

(MMWR 1995; 44:929-933)

O risco médio após exposição percutânea é cerca de 1 em 300 (0,3%).

O risco médio após exposição mucosa é cerca de 9 em 10.000 (0,09%).

A utilização do AZT em monoterapia conferiu uma redução do risco de 81%:

Fluidos infectantes: sangue, ou fluidos com sangue visível, ou outros fluidos potencialmente infectantes (sêmen, secreções vaginais, líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico e amniótico).

Fluidos não infectantes: saliva, lágrimas, suor, urina não hemática, fezes. Em exposições a estes fluidos não está recomendada a PPE.

3. Registo da informação após exposição ocupacional

Quando um profissional sofre uma exposição ocupacional, a seguinte informação deverá ser registada no processo individual do profissional, com atenção à garantia de confidencialidade (conforme os requisitos do Decreto-Lei nº 84/97, de 18 de Abril, tendo em conta também a Portaria nº 405/95, de 11 de Julho e ainda o documento da DGS: Agentes Biológicos. Recomendações Gerais, da responsabilidade da Divisão de Saúde Ocupacional e publicado em 30 de Junho de 2004):

- data e hora e local da exposição;

- pormenores do procedimento que estava a ser executado e uso de equipamento de protecção na altura da exposição;
- tipo, gravidade e quantidade de fluido ao qual o trabalhador esteve exposto;
- detalhes relativos à fonte (doente/utente) de exposição – dados a colher:
 - » infecção VIH conhecida e com seguimento regular;
 - » terapêutica antirretrovírica (qual e seu resultado);
 - » existência ou não de falências prévias e resistências;
 - » viremias mais recentes (indetectável ou positiva? Valor?);
 - » sem terapêutica antirretrovírica: sem indicação, ou não adesão, ou outra causa?
 - » Infecção VIH desconhecida – comportamentos de risco: utilização drogas EV; relações sexuais sem utilização de preservativo com parceiro não habitual; transfusões; área endémica.
 - » Indícios clínicos suspeitos de infecção VIH?
- documentação médica sobre os procedimentos da profilaxia pós-exposição.

4. Medidas gerais

As feridas e pele afectada devem imediatamente ser limpas com água e sabão.

As mucosas expostas devem ser irrigadas com água.

A PPE é recomendada para exposições ao **sangue**, ou **fluidos visivelmente contaminados com sangue**, ou outros **fluidos potencialmente infectantes** (sémén, secreções vaginais, líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico e amniótico) em que exista possibilidade de transmissão da infecção VIH (ver tabela)

Se não se sabe se a fonte está infectada por VIH, deve promover-se a determinação dos anticorpos anti VIH, após obtenção do consentimento.

De preferência deverão utilizar-se métodos rápidos (resposta em 30 minutos). Devem respeitar-se as regras de confidencialidade e consentimento prévio, como nos testes normalmente efectuados. Se o teste preliminar for positivo, a fonte deve ser informada. O resultado deve ser confirmado segundo os algoritmos habituais.

Se os testes não estão disponíveis em tempo útil, ou se a pessoa envolvida não consente na colheita, e se a PPE estiver indicada, de acordo com a avaliação efectuada, a PPE deve ser iniciada enquanto se aguardam os resultados.

TABELA II: Exposições para as quais a PPE está recomendada

- **Solução de continuidade da pele** provocada por **objecto cortante/perfurante** (agulhas com calibre, de sutura ou vidros partidos) que esteja contaminado **com sangue, ou fluido com sangue visível**, ou outro fluido **potencialmente infectante**, ou que estiveram em vaso sanguíneo do doente-fonte.
- **Mordedura** de um doente com infecção VIH, com sangue visível na boca do doente e que causou sangramento no profissional de saúde.
- **Projecção de sangue**, fluido com sangue visível ou outro material potencialmente infectante numa superfície **mucosa** (olhos, boca, nariz)
- Exposição **de pele não intacta** (pele gretada, com dermatite, abrasão ou ferida aberta) a sangue, fluido com sangue visível ou outro material potencialmente infectante.

5. Implementação da PPE

A PPE deve ser iniciada o mais precocemente possível, idealmente dentro de duas horas e nunca depois de 72 horas após a exposição, sendo o seu benefício após as 36 horas menos provável. O médico prescritor deve assegurar-se de que o profissional tem acesso ao tratamento completo e a acompanhamento clínico adequado. A terapêutica de combinação é sempre recomendada para as exposições de risco. Qualquer alteração ao esquema recomendado deverá ser efectuada apenas após consulta a especialista na área da Infecção VIH/SIDA.

A medicação anti-retrovírica deve estar prontamente disponível para os trabalhadores que sofreram uma exposição profissional ao VIH. O empregador deverá ter em conta os seguintes aspectos:

- como disponibilizar a medicação dentro de 1 a 2 horas após a exposição;
- como facultar ao profissional medicação para as primeiras 24-48 horas;
- quem será o responsável e terá a autoridade para facultar a medicação para a PPE.

O profissional deverá efectuar serologia para o VIH (com garantia de confidencialidade) na altura da exposição ou até 72 horas após início da PPE.

Deverá efectuar-se serologia na fonte, com a maior brevidade possível, após obtenção de consentimento e com garantia de confidencialidade.

Se a serologia for negativa na fonte, deverá informar-se o profissional da possibilidade, diminuta, de ser um falso negativo devido a uma infecção recente. A PPE poderá, nestas circunstâncias, ser iniciada quando ocorreu uma exposição significativa e o médico suspeita que a fonte tem uma forte possibilidade de ter adquirido a infecção recentemente.

Se a recomendação de início de PPE não for aceite pelo profissional, tal facto deverá ser devidamente documentado no registo com assinatura do profissional sujeito à exposição.

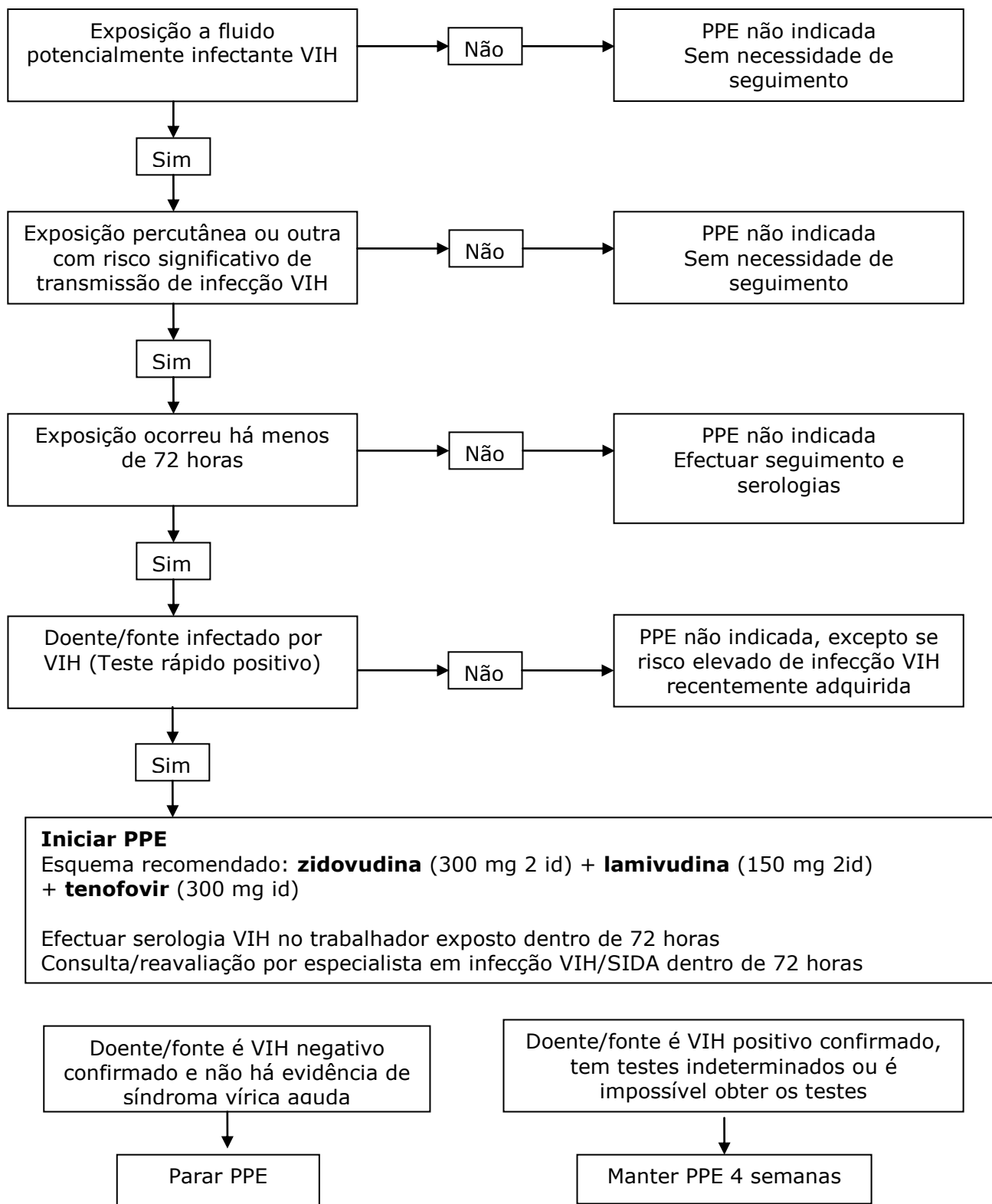
Todos os profissionais que iniciaram PPE devem ser reavaliados dentro de 72 horas. Esta reavaliação permitirá clarificar a natureza da exposição, revisão das serologias da fonte e avaliação da adesão e das toxicidades associadas com os esquemas de PPE.

A duração do tratamento é de quatro semanas.

Se um trabalhador se apresenta para avaliação de uma exposição de risco elevado mais de 72 horas após o acidente/incidente, deve ser efectuada vigilância apertada dos sinais e sintomas de síndrome vírica aguda. Se esta ocorrer deverão equacionar-se as recomendações para tratamento.

Algoritmo de avaliação da necessidade de PPE

(Adaptado de NYSDOC)



Não está indicada a pesquisa de Agp24 ou ARN do VIH como meio de tentar diagnosticar mais precocemente a eventual infecção VIH. Estes testes deverão ser efectuados caso a vítima apresente sintomas / sinais compatíveis com síndrome vírica aguda.

O profissional exposto deve ser avisado para se abster de dar sangue, de não engravidar ou amamentar se for mulher e de usar preservativo nas relações sexuais.

6. Esquemas Terapêuticos recomendados de PPE

O esquema terapêutico recomendado é zidovudina 300 mg (1 cp 12 em 12h) + lamivudina 150 mg (1 cp 12 em 12h) + tenofovir 300 mg (1 cp/ dia).

Outros esquemas terapêuticos podem ser utilizados se houver intolerância ou toxicidade.

O esquema terapêutico deve ser continuado por quatro semanas.

Se a fonte é um doente infectado previamente conhecido, deverá recolher-se toda a informação relativa às medicações já efectuadas, viremia actual, e testes de resistências. Se houver resistências, o esquema deverá ser adaptado em consultadoria com especialista da área.

Tabela III: Esquema de PPE recomendado

zidovudina 300mg (12 em 12h) + lamivudina 150 mg (12 em 12h) + tenofovir 300 mg (1 cp/dia)

Não existe um esquema de PPE universalmente aceite e eficaz. Tem havido muita discussão relativamente à utilização de biterapia vs terapêutica tripla, tendo em conta a relação custo/eficácia, mas sobretudo tolerância/adesão ao tratamento.

Vários estudos e a experiência dos especialistas confirmam a má tolerância dos profissionais de saúde aos antirretrovíricos utilizados em PPE com consequente má adesão. Num estudo envolvendo largos milhares de exposições apenas 50% cumpriram cabalmente a medicação até ao fim.

Esta é a razão do esquema proposto, que combina simplicidade com boa tolerância e que assenta em alguns estudos de experimentação animal.

Esta proposta de PPE, destina-se, prioritariamente à toma imediata do profissional vítima de acidente, quando se julgar necessário pela avaliação inicial. No entanto, logo nesta avaliação ou na subsequente, o esquema terapêutico poderá/deverá ser modificado em função da gravidade da exposição, da tolerância do profissional e eventual existência de co-morbilidades e, obviamente, também pela existência de resistências na fonte.

Outros fármacos potencialmente úteis na PPE

Estavudina

Didanosina

Emtricitabina

Lopinavir/ritonavir

Saquinavir/ritonavir

Fosamprenavir/ritonavir

Fármacos não recomendados na PPE

Nevirapina

Efavirenz

Abacavir

Indinavir

Nelfinavir

7. Vigilância do profissional após exposição ocupacional

O médico deverá efectuar, nos profissionais a quem foi prescrito PPE, um seguimento atento e frequente das toxicidades induzidas pela medicação.

Devido à complexidade da medicação e interacções potenciais, este acompanhamento deverá ser efectuado por especialista experimentado na área da infecção VIH/SIDA, mantendo a ligação ao Serviço de Saúde Ocupacional.

A serologia deverá ser repetida às 6 semanas, 3 e 6 seis meses, mesmo quando a PPE tiver sido recusada.

O profissional deverá ser avaliado semanalmente, durante o primeiro mês, para aferir a adesão, efeitos adversos da medicação, sintomas físicos e estado emocional.

Recomendação de seguimento após início de PPE (Tabela IV)

	Consulta	Hemograma e leucograma	Enzimas hepáticas	Acs anti VIH	Acs anti VHB	Acs anti VHC*
Basal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Semana 1	Sim					
Semana 2	Sim	Sim	Sim			
Semana 3	Sim					
Semana 4 a 6	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Semana 12				Sim	Sim	Sim
Semana 24				Sim	Sim	Sim

*nos casos em que a fonte apresentava co-infecção VIH + VHC alguma evidência aponta para este rastreio às 48 semanas

8. PPE na profissional Grávida

Antes de iniciar PPE na grávida, o médico deverá informar e discutir os benefícios e riscos potenciais da PPE para a grávida e feto. É necessário ter em atenção os fármacos a evitar durante a gravidez. (Tabela V)

A experiência adquirida com a terapêutica antirretrovírica de combinação na gravidez permite afirmar que a PPE está indicada, em qualquer altura da gravidez, desde que tenha ocorrido uma exposição significativa, pese embora o risco para a mãe e o feto. Deve ser procurado apoio especializado. Quando a PPE está indicada, esta deve ser iniciada dentro de 72 horas após a exposição.

O Efavirenz, devido ao risco de teratogenicidade, não deve ser utilizado. A associação de estavudina com didanosina deve ser evitada devido ao risco aumentado de toxicidade mitocondrial.

O indinavir não potenciado não deve ser utilizado na grávida no segundo e terceiro trimestre devido à diminuição substancial das concentrações séricas do indinavir.

As grávidas com exposição ocupacional ao VIH devem evitar a amamentação até 6 meses após a exposição.

Não existem dados suficientes de segurança para utilizar o tenofovir, durante a gravidez. Desta forma o esquema recomendado é:

Tabela V - Esquema de PPE recomendado na grávida

zidovudina 300mg (12 em 12h) + lamivudina 150 mg (12 em 12h) + inibidor da protease (potenciado ou não) (ver capítulo Prevenção da Transmissão Vertical)

Tabela VI - Fármacos a evitar durante a gravidez

Fármacos a evitar	Toxicidade
Efavirenz	Teratogenicidade
Associação de estavudina com didanosina	Mitocondrial
Indinavir não potenciado no 2º e 3º trimestres	Concentrações plasmáticas <i>antepartum</i> significativamente mais baixas

9. Profilaxia pós-exposição ao VHB e VHC

Todos os profissionais de saúde devem estar vacinados para a hepatite B

A vacinação anti-hepatite B deve ser iniciada em todos os profissionais não imunes que tiveram uma exposição a sangue ou fluido corporal.

Após uma exposição ocupacional deve efectuar-se a determinação do Ag HBs e anticorpos anti-VHC à fonte

A administração de gamaglobulina humana hiperimune anti-hepatite (HBIG) e início da vacinação anti-hepatite B (em diferentes locais) são recomendados, quando o trabalhador é não imune e teve uma exposição a sangue ou fluido com sangue visível de uma fonte com hepatite B aguda ou crónica conhecida.

. Se a fonte tem anticorpos anti-VHC ou se o seu estado serológico é desconhecido, deve efectuar-se serologia e transaminases basais no trabalhador exposto com repetição entre os 3 e aos 6 meses.

Se ocorrer elevação das transaminases no trabalhador exposto nas primeiras 24 semanas após o acidente, deve efectuar-se um teste qualitativo de pesquisa de ARN do VHC.

Quando se documenta precocemente a infecção VHC no trabalhador exposto, deve enviar-se para centro com experiência em tratamento da hepatite C.

Na grávida aplica-se este mesmo protocolo.

Tabela VII: Recomendação de profilaxia pós ocupacional à hepatite B

Vacinação e/ou ACs anti-HBs do trabalhador exposto	Tratamento quando a fonte é		
	HBs Ag positiva	HBs Ag negativa	Fonte desconhecida ou não disponível para exames
Não vacinado/não imune	HBIGx1; iniciar vacinação**	Iniciar vacinação	Iniciar vacinação
Vacinado, com resposta	Nada	Nada	Nada
Vacinado, não respondedor	HBIGX2 HBIG X 1 + revacinação *	Nada	Nada
Vacinado, resposta desconhecida	Testar anti-HBs >10 mUI/mL : nada <10 mUI: HBIG + 1 dose de reforço de vacina	Nada	Testar anti-HBs >10 mUI/mL : nada <10 mUI: HBIG+ 1 dose de reforço de vacina

*Quando o profissional não completou uma segunda série de vacinação com 3 doses

**iniciar de preferência nas primeiras 12-24 horas; após 7 dias da exposição o benefício não está provado

Referências Bibliográficas

- Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP. Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity, and resistance in postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):395-401. Epub 2004 Jul 16.
- Centers for Disease Control and Prevention. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood: France, United Kingdom, and United States, January 1988-August 1994. *MMWR* 1995;44:929-933.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2005;54(RR-9):1-17.
- Colombo C. HIV post-exposure prophylaxis management: Results of a survey of medical institutions in German-speaking Switzerland in 2000. ***Euro Surveill Weekly* 2004; 8(35).**
- Department of Health HIV Post Exposure Prophylaxis: Guidance from the UK Chief Medical Officers' Expert Advisory Group on AIDS. Department of Health. February 2004.
- Department of Health HIV Post Exposure Prophylaxis: Guidance from the UK Chief Medical Officers' Expert Advisory Group on AIDS. Department of Health. September 2008.
- Lee LM, Henderson DK. Tolerability of postexposure antiretroviral prophylaxis for occupational exposures to HIV. *Drug Saf*. 2001;24(8):587-97.
- New York State Department of Health. HIV prophylaxis following occupational exposure. New York (NY): New York State Department of Health; 2005 Dec.
- Omrani AS, Freedman A. Prophylaxis of HIV infection. *British Medical Bulletin* 2005; 73 and 74: 93-105. Published online October 5, 2005. Available at <http://bmb.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/73-74/1/93>
- Panlilio AL, Orelie JG, Srivastava PU, Jagger J, Cohn RD, Cardo DM; NaSH Surveillance Group; EPINet Data Sharing Network. Estimate of the annual number of percutaneous injuries among hospital-based healthcare workers in the United States, 1997-1998. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Jul;25(7):556-62.
- Puro V, Cicalini S, De Carli G, Soldani F, Ippolito G, on behalf of the European Occupational Post-Exposure Prophylaxis Study Group. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. *Euro Surveill* 2004;9(6):40-3
- Scheid DC, Hamm RM, Stevens KW. Cost effectiveness of human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis for healthcare workers. *Pharmacoeconomics*. 2000; 18(4):355-68.
- Smith MS, Foresman L, Lopez GJ, et al. Lasting effects of transient postinoculation tenofovir [9-R-(2-Phosphonomethoxypropyl)adenine] treatment on SHIV (KU2) infection of rhesus macaques. *Virology* 2000;277:306-315.
- Van Rompay KK, Berardi CJ, Aguirre NL, et al. Two doses of PMPA protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection. *AIDS* 1998;12:F79-F83.
- Van Rompay KK, Miller MD, Marthas ML, et al. Prophylactic and therapeutic benefits of short-term 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy) propyl]adenine (PMPA) administration to newborn macaques following oral inoculation with simian immunodeficiency virus with reduced susceptibility to PMPA. *J Virol* 2000;74:1767-1774.
- Wang SA, Panlilio AL, Doi PA, White AD, Stek M Jr, Saah A. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV Postexposure Prophylaxis Registry. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(12):780-5.
- Wang SA, Panlilio AL, Doi PA, White AD, Stek M Jr, Saah A. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV Postexposure Prophylaxis Registry. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Dec;21(12):780-5.

Profilaxia Pós-exposição Não-ocupacional (PPENO)

Introdução

É cada vez mais frequente o recurso de utentes aos cuidados de saúde relatando situações de exposição a líquidos biológicos com possível risco para a aquisição da infecção por VIH, tornando necessária a definição de uma política comum a todos os hospitais, que garanta ao mesmo tempo o justo acesso aos cuidados adequados por parte das vítimas e, por outro lado, evite o gasto inútil de medicamentos tão dispendiosos.

Definição

Exposição não ocupacional corresponde a todos os **incidentes esporádicos e acidentais** em que ocorreu contacto com sangue ou outro líquido biológico (sémen, secreções vaginais, etc.) que possam conduzir a um risco da infecção por VIH. Estes incidentes não incluem os que ocorreram com profissionais de saúde em ambiente profissional.

Incluem exposições em relações sexuais não protegidas, nomeadamente sem preservativo ou em que o preservativo rompeu ou estava mal colocado, em situações relacionadas com partilha de material usado na prática de utilizadores de drogas intravenosas, picadas acidentais com agulhas, mordeduras, exposição de mucosas, etc. Exposição a lágrimas ou suor, não deverá ser considerado factor de risco para a transmissão da infecção VIH.

Recomendações básicas

A PPENO não deve, de forma alguma, substituir um comportamento preventivo para a infecção VIH fora do contexto profissional.

A PPENO não deve ser recomendada por rotina em situações em que comportamento de alto risco seja recorrente.

O aconselhamento para a redução de risco é um componente major do programa PPENO.

A PPENO não é 100 % efectiva e, por outro lado tem potenciais riscos associados, pelo que a decisão de a iniciar deve ser tomada pelo doente após adequado aconselhamento pelo médico e pesados os benefícios e prejuízos envolvidos.

Deve ser feito um registo descritivo da ocorrência, para o que se junta um modelo básico em anexo. A terapêutica antirretrovírica deve ser iniciada, se for o caso, o mais precoce possível, preferencialmente nas primeiras duas horas e não está indicada após 72h da exposição; o utente deve encaminhado à consulta de um especialista na área VIH/SIDA.

Estas recomendações destinam-se especificamente ao VIH, devendo em relação ao VHB e VHC seguir-se o recomendado no capítulo da PEP.

Nos casos aplicáveis deve ser avaliada a possibilidade de infecções sexualmente transmissíveis, nomeadamente por Chlamidia, Gonorreia e Sífilis, procedendo-se às profilaxias apropriadas.

Igualmente deve ser avaliada a possibilidade de gravidez.

Recomendações específicas

1 - Atitude do profissional de saúde perante um caso potencial de ENO

A) Avaliar as circunstâncias que levaram à exposição

- Sexual
 - Violação
 - Evento isolado ou repetido
- Utilizador de drogas intravenosas
 - Partilha de agulhas e de material de consumo
- Agulhas
 - Assalto e ferimento com agulha
 - Picada acidental em agulha encontrada

B) Avaliar o risco de aquisição da infecção VIH

- Exposição a sangue ou outros líquidos biológicos
- Via de exposição
- Factores que podem aumentar o risco na exposição:
 - Sexual:
 - Preservativo presente ou não;
 - Sexo introdutivo ou receptivo;
 - Com ou sem ejaculação
 - Anal ou vaginal;
 - Presença de úlceras genitais.
 - Agulhas:
 - Tipo de agulha, de sutura, uso S.C., I.V.; profundidade da picada em acidentes com agulhas; geração ou não de sangue.

C) Avaliar a possibilidade da fonte ser VIH+

- A fonte é pessoa conhecida VIH+; saber virémia e regime terapêutico
- Se a fonte é conhecida é possível testar a fonte?
- É indivíduo em risco para a infecção por VIH:
 - com múltiplos parceiros sexuais;
 - com doenças transmitidas sexualmente, em particular doenças ulcerativas;
 - utilizador de drogas injectáveis com partilha de material de injeção;

Em Portugal a taxa de seropositividade para o VIH entre utilizadores de drogas injectáveis que recorreram a serviços públicos e unidades terapêuticas, variou, nos anos de 2003 e 2004, e em vários estudos, entre os 7 e os 15 % (*HIV/AIDS Epidemic Status at a glance - National Report 2005 - PORTUGAL, National Coordination for HIV/AIDS Infection - Ministry of Health*).

São escassos os estudos em Portugal sobre a seroprevalência para o VIH entre mulheres trabalhadoras do sexo. Num relatório do *European Interventions Projects AIDS Prevention for Prostitutes* (Azevedo, Jacinta *et al*) são referidos os estudos realizados no departamento de dermatovenearologia do Centro de Saúde da Lapa e do Centro de Aconselhamento Drop-in referindo percentagens de seroprevalência para o VIH entre 3,9 e 8 %. Neste último estudo a seroprevalência entre mulheres trabalhadoras do sexo e utilizadoras de drogas era de 30 %.

D) Determinar o tempo entre a exposição e a apresentação aos cuidados médicos

A PPENO deve ser oferecido durante as primeiras 72 horas após a exposição. Idealmente a PPENO deve ser iniciada nas primeiras 2 horas, sendo o seu benefício após as 36 horas menos provável.

2 - Exposições que não justificam PPENO

- O beijo;
- Contacto oral-oral (em manobras de ressuscitação) com mucosas íntegras;
- Mordeduras humanas sem ocorrência de sangue;
- Exposições cutâneas em pele íntegra;
- Exposição a agulhas ou cortantes que não estiveram em contacto com indivíduo VIH+ ou de alto risco para a infecção;
- Masturbação mútua sem lesões cutâneas;
- Relações sexuais com preservativo;
- Contacto oral-anal;
- Contacto receptivo oral-pénis sem ejaculação;

- Contacto introdutivo pénis-oral;
- Contacto oral-vaginal sem exposição a sangue;
- Tempo pós exposição superior a 72horas.

3 - Exposições que justificam a consideração de PPENO

- Sexo sem preservativo, receptivo e introdutivo, vaginal ou anal, com fonte VIH+ ou em risco para a infecção;
- Sexo oral receptivo sem preservativo com ejaculação com indivíduo VIH+ ou em risco para a infecção;
- Sexo oral - vaginal com exposição a sangue;
- Partilha de material de consumo ou agulhas com indivíduo VIH+ ou em risco para a infecção;
- Traumatismo com exposição a sangue de indivíduo VIH+ ou em risco para a infecção.

Tipo de Exposição	Risco estimado
Partilha de agulhas com infectado VIH ⁺	0.67% (1 em 150)
Sexo anal receptivo com infectado VIH ⁺	0.5% (1 em 200) a 3.0% (6 em 200)
Sexo vaginal receptivo com infectado VIH ⁺	0.1% (1 em 1000) a 0.2% (2 em 1000)
Sexo anal introdutivo com infectado VIH ⁺	0.065% (1 em 1500)
Sexo vaginal introdutivo com infectado VIH ⁺	0.05% (1 em 2000)
Sexo oral receptivo com ejaculação com infectado VIH ⁺	Dados não consensuais – o risco é considerado baixo

Tabela I

Recomendações para exposições sexuais

A - Fonte conhecida como VIH positiva ou em alto risco para a infecção (Tabela II)

PPENO	Recomendar	Considerar	Desaconselhar
Sexo anal receptivo	Sim		
Sexo vaginal receptivo	Sim		
Sexo anal introdutivo	Sim		
Sexo vaginal introdutivo	Sim		
Sexo oral receptivo com ejaculação		Sim	
Exposição da mucosa ocular a esperma		Sim	
Sexo oral receptivo sem ejaculação			Sim
Sexo entre mulheres			Sim

Situações específicas:

No caso de **violação**, ou existência de algum dos seguintes factores: carga vírica elevada, úlceras genitais, menstruação, ISTs, ou hemorragias durante a relação, as recomendações passam a ser (Tabela III):

PPENO	Recomendar	Considerar	Desaconselhar
Sexo anal receptivo	Sim		
Sexo vaginal receptivo	Sim		
Sexo anal introdutivo	Sim		
Sexo vaginal introdutivo	Sim		
Sexo oral receptivo com ejaculação	Sim		
sexo entre mulheres oral - vaginal		Sim	

Tabela III

B - Status VIH da fonte desconhecido e não considerado de alto risco para a infecção:

Não recomendada a PPENO. Esta poderá ser considerada nos casos de violação e outras situações específicas acima listadas.

RECOMENDAÇÕES PARA EXPOSIÇÕES NÃO SEXUAIS

A – No contexto da utilização de drogas injectáveis

Fonte conhecida como VIH positiva (Tabela IV):

PPENO	Recomendar	Considerar	Desaconselhar
Troca de agulha ou seringa	Sim		
Qualquer partilha do material usado*		Sim	

Status VIH da fonte desconhecido (Tabela V):

PPENO	Recomendar	Considerar	Desaconselhar
Troca de agulha ou seringa		Sim	
Qualquer partilha do material usado*		Sim	

* material usado para a manipulação do estupefaciente, nomeadamente o recipiente, o algodão usado como filtro, ou água para lavar a seringa.

B – No contexto de exposições a outras agulhas (Tabela VI)

PPENO	Recomendar	Considerar	Desaconselhar
Agulhas abandonadas		Sim	
Agressão com agulha		Sim	

Devem ter-se em conta factores como a presença de sangue visível na agulha ou seringa, a profundidade da lesão, etc, assim como a potencial toxicidade associada à medicação

C – Outras exposições: pele não intacta, mucosas, mordedura, etc

Fonte conhecida como VIH positiva (Tabela VII):

PPENO	Recomendar	Considerar	Desaconselhar
Pele não intacta, mucosas, mordedura		Sim	

Status VIH da fonte desconhecido (Tabela VIII):

PPENO	Recomendar	Considerar	Desaconselhar
Pele não intacta, mucosas, mordedura			Sim

Plano de acompanhamento da pessoa exposta a líquidos biológicos

- Todas as pessoas expostas a líquidos biológicos deverão ser avaliadas clínica e laboratorialmente com hemograma e bioquímica, com avaliação da função renal e hepática e serologias para as infecções por VIH, VHB e VHC. Igualmente, caso indicado, deverão ser despistadas infecções de transmissão sexual.

- Aquelas pessoas que iniciarem terapêutica antirretrovírica deverão fazer avaliação do hemograma, função renal e hepática às 2 semanas e depois às 4-6 semanas.

- Todas as pessoas expostas, independentemente de iniciarem ou não terapêutica antirretrovírica deverão ser testadas para o VIH, VHB e VHC, se indicado, às 6 semanas, 3 e 6 meses. Alguma evidência aponta para o rastreio às 48 semanas de anticorpos anti-VHC nos casos em que houve exposição percutânea a fonte coinfetada VIH + VHC. Se ocorrer elevação das transaminases nas primeiras 24 semanas após o acidente, deve efectuar-se um teste qualitativo de pesquisa de ARN do VHC.

- As mulheres deverão ser avaliadas, nos casos indicados, para a possível ocorrência de gravidez, devendo a eventual prescrição de terapêutica antirretrovírica ter esta possibilidade em conta.
- Todas as pessoas expostas deverão ser aconselhadas a um comportamento preventivo, em termos de não transmissão a terceiros, nomeadamente na utilização consistente do preservativo, e, nos casos indicados, de adesão à terapêutica antirretrovírica.
- As situações de violação deverão ser enquadradas nos protocolos de violação.

Terapêutica antirretrovírica

- Tendo o doente optado pela terapêutica profiláctica anti-retrovírica, após a necessária discussão sobre os potenciais benefícios e prejuízos envolvidos, esta deve ser iniciada o mais rápido possível, idealmente nas primeiras duas horas.
- Se a vítima estiver com dúvidas ou incapaz de tomar uma decisão poderá iniciar-se a PPENO, com vista a não perder a melhor janela de oportunidade, e reavaliar a situação 24 horas depois.
- Todos os que iniciarem terapêutica antirretrovírica devem fazê-lo durante 4 semanas. O clínico prescriptor deve dar à adesão à terapêutica o ênfase necessário para a sua completa compreensão. Não valerá a pena iniciar esta terapêutica se não houver um claro comprometimento nesse sentido por parte do utente.

Esquemas terapêuticos (Tabela IX):

Esquema de PPENO recomendado
zidovudina 300mg (12 em 12h) + lamivudina 150 mg (12 em 12h) +tenofovir 300 mg (1 cp/dia)

Este esquema foi seleccionado, em similaridade com as recomendações do departamento de saúde do estado de Nova Iorque, devido às altas concentrações intracelulares do tenofovir, aos resultados favoráveis em primatas na profilaxia pós-exposição e, ainda, tendo em conta a a tolerabilidade e maior facilidade de adesão à terapêutica.

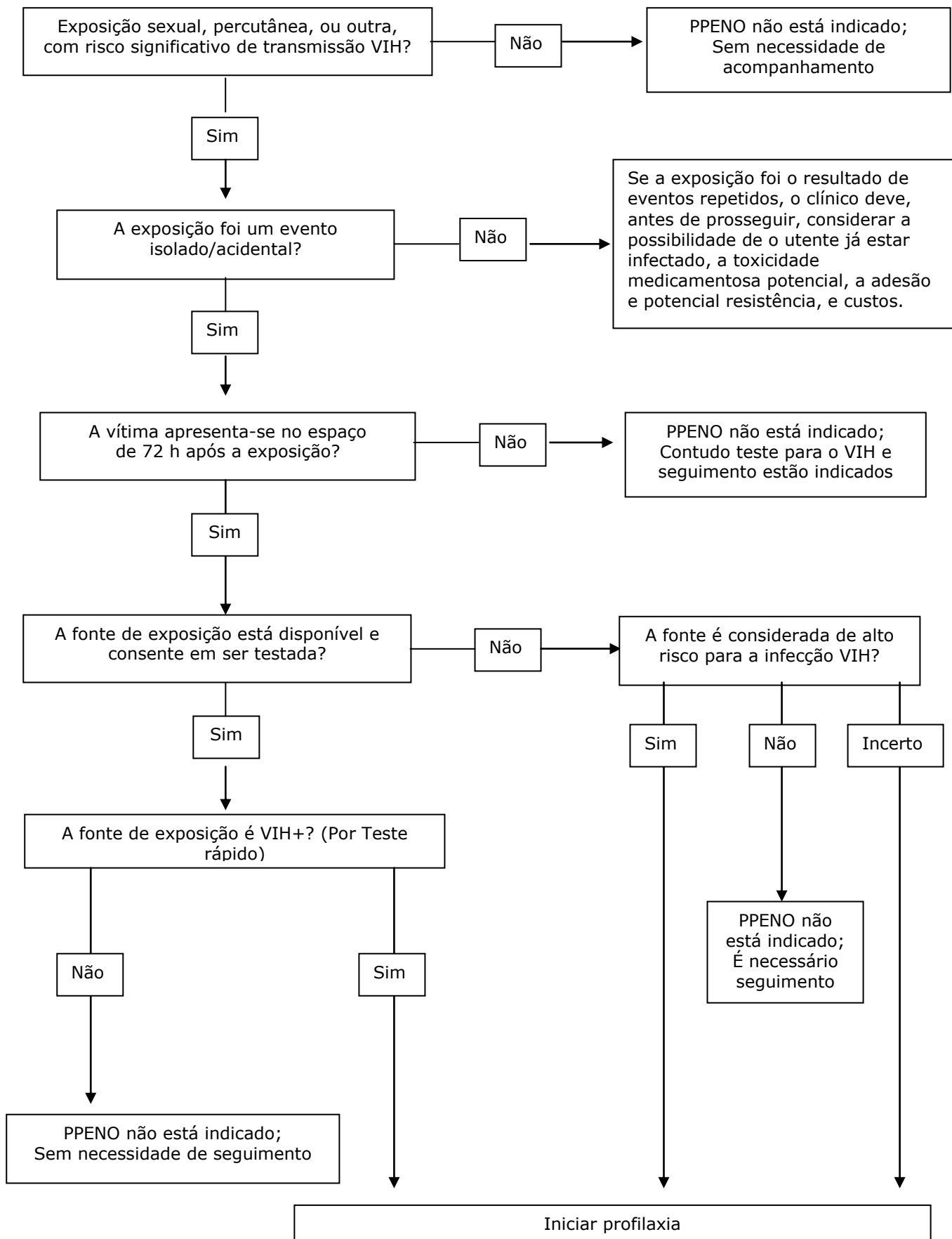
A zidovudina poderá ser substituída pela **estavudina** em caso de intolerância.

Outros esquemas, nomeadamente com **inibidores da protease**, deverão ser definidos caso a caso, principalmente se conhecido o esquema terapêutico da fonte.

Esquemas terapêuticos na Grávida:

(Ver capítulo Profilaxia pós-exposição ocupacional)

Fluxograma de Actuação após Exposição Não Ocupacional a líquidos biológicos



Referências Bibliográficas

Almeda J, Casabona J, Simon B e tal. Proposal recommendations for the management of HIV post-exposure prophylaxis after sexual, injecting drug or other exposures in Europe. E U R O S U R V E I L L A N C E 2004 Vol 9, nº 4 - 6 / www.eurosurveillance.org

Antiretroviral post-exposure prophylaxis after sexual, injecting drug or other nonoccupational exposures to HIV in the United States. Recommendations from the US department of Health and Human services. MMWR 21/01/2005 v. 54, nº RR-9

New York State Department of Health. HIV prophylaxis following nonoccupational exposure. New York (NY): New York State Department of Health; 2005 Dec. Available at <http://www.hivguidelines.org/GuideLine.aspx?pageID=78&guideLineID=32>.

FOLHA PARA REGISTO DE EPISÓDIO DE EXPOSIÇÃO NÃO-OCUPACIONAL

Identificação _____

Data da exposição __/__/__ Hora _____ Data da vinda à consulta ou SU
 __/__/__ Hora _____

Outras exposições anteriores? Não ___ Sim ___ Data _____

Tipo de exposição

SEXUAL			
Tipo de relação sexual		Factores a avaliar nas relações	
Sexo anal receptivo		Preservativo: A - Não, B - Sim e íntegro, C - Sim, mas não íntegro D - Sim, mas protecção não adequada.	
Sexo anal introdutivo		Hemorragias durante a relação	
Sexo vaginal receptivo		Úlceras genitais	
Sexo vaginal introdutivo		Menstruação	
Sexo oral receptivo com ejaculação		Doenças sexualmente transmissíveis	
Exposição da mucosa ocular a esperma		Violação	
Sexo oral receptivo sem ejaculação		Parceiro conhecido VIH+ e alta carga vírica	
Sexo entre mulheres			

Não - Sexual	
No contexto de toxicodependência IV	
Troca de agulha ou seringa	
Qualquer partilha do material usado: recipiente, algodão usado como filtra, água para lavar a seringa	
No contexto de exposições a outras agulhas	
Agulhas abandonadas	
Agressão com agulha	
Sangue visível na agulha ou seringa	
Profundidade da lesão: A - Superficial, B - Profunda	
Outras exposições	
A - pele não intacta, B - mucosas, C - mordedura	

Status VIH da fonte	
Desconhecido	
É possível testar a fonte?	
Alto risco para a infecção	
Positivo	

Fonte VIH +	
Esquema antirretrovírico	

Decisão Profilaxia	
Não	
Sim. Quais antirretrovíricos:	

Testes de Resistência

A realização de testes de resistência, como método auxiliar para a planificação de estratégias terapêuticas, é actualmente de utilidade inquestionável. Os testes genotípicos possibilitam a identificação de mutações adquiridas pelo vírus e permitem inferir as alterações de sensibilidade aos anti-retrovíricos que estas mutações induzem no vírus. Os testes fenotípicos determinam as concentrações dos vários antirretrovíricos necessárias para inibir a replicação de um isolado vírico em cultura. O seu papel no quadro do tratamento da infecção VIH tem tido uma evolução semelhante à dos testes de sensibilidade nas infecções bacterianas.

Os testes fenotípicos fornecem o resultado directo da interacção entre o fármaco testado e o vírus, medindo o impacto do conjunto das mutações existentes nas espécies maioritárias. No entanto, para além de morosos e mais dispendiosos, e ainda não disponíveis em Portugal, nem sempre existe uma inequívoca definição dos valores limite de perda de sensibilidade. Não possibilitam também a avaliação da acção de uma combinação terapêutica. A correlação, baseada em extensas bases de dados, entre os resultados dos testes genotípicos e fenotípicos, efectuados nos mesmos isolados virais, permite inferir o resultado de um teste fenotípico, após determinadas as mutações presentes numa determinada amostra, dando origem ao teste fenotípico virtual.

A maior facilidade técnica e rapidez de execução, com um custo inferior, alargaram a utilização dos testes genotípicos, que são recomendados para a maioria das situações. Nos testes genotípicos actualmente utilizados, e para obter fiabilidade nos resultados, é necessário que a carga vírica seja superior a 1000 cópias/mL. A existência de populações mutantes minoritárias, presentes em quantidades inferiores a 10-20% da amostra colhida, não é habitualmente detectada, constituindo uma limitação. A interacção entre as várias mutações existentes não é avaliada por este método. A interpretação do teste genotípico é complexa, sendo muitas vezes o resultado fornecido insuficiente, quando baseados exclusivamente em algoritmos. A actualização atempada da avaliação das mutações é decisiva na qualidade do teste genotípico fornecido. Do mesmo modo, a ponderação da história antiretrovívica e do resultado de anteriores testes genotípicos são fundamentais na escolha de um esquema terapêutico, uma vez que se considera que é possível o ressurgimento de qualquer mutação em arquivo.

A utilização adicional do teste fenotípico, deve ser considerada para a determinação de actividade residual dos fármacos em situações de multiresistência ou na avaliação de novos compostos, em que a interpretação genotípica ainda não está estabelecida.

Os testes genotípicos de resistência utilizam-se nos seguintes contextos:

a. Doente sem experiência terapêutica

De um modo global, para a avaliação dos doentes sem experiência terapêutica, a utilização de testes de resistência está tanto mais indicada, quando maior for a incidência de transmissão de vírus com mutações. A incidência considerada significativa situa-se acima dos 5% e 10%, nas recomendações Norte Americanas e Europeias, respectivamente. Não existem dados que possa indicar a dimensão do problema para Portugal. No entanto, alguns estudos, efectuados em doentes sem experiência terapêutica ou com infecção primária, apresentam valores situados entre os 2,6% e 17%. No entanto, estes resultados não se podem extrapolar para o panorama nacional, o que torna premente a elaboração de um estudo, centralizado num laboratório de referência, que permita avaliar a situação em Portugal.

A probabilidade de detecção das mutações transmitidas decresce com o tempo, uma vez que as populações mutantes são gradualmente substituídas por vírus sem mutações de resistência (*wild-type*), mais eficazes. É mais provável a sua detecção no contexto da infecção aguda ou recente, habitualmente definida como a infecção com menos de 6 meses de evolução, o que reforça a utilização do teste genotípico neste contexto. O resultado do teste de resistências não deve adiar o início da terapêutica, quando esta for a opção tomada.

Na infecção crónica, a indicação para efectuar teste de resistência é menor. No entanto, na ausência de pressão selectiva pela medicação, a detecção de mutações transmitidas pode ser possível até alguns anos após a seroconversão (cerca de 3 anos). Na infecção crónica, sempre que possível, o início da terapêutica deverá aguardar o resultado do teste de resistência. Na suspeita de reinfeção devem ser utilizados os mesmos critérios que para a infecção aguda ou recente.

A detecção da transmissão de mutações é especialmente útil quando as opções terapêuticas são limitadas, como na mulher grávida e em pediatria.

A colheita de amostra de plasma deve ser feita o mais precocemente possível, tanto nas situações de infecção aguda como nas de infecção crónica e independentemente da decisão de iniciar tratamento. Quando o teste de resistência não for executado de imediato, deverá ser guardada uma amostra para eventual utilização posterior (2 mL de plasma a - 80° C).

b. Doentes experimentados

A utilização de testes de resistência melhora a probabilidade de resposta virológica do esquema terapêutico a definir, apresentando uma relação custo/benefício favorável. Deve ser executado sempre que o doente se encontra em falência virológica. Considera-se falência virológica como a não negatização da carga vírica no período máximo de 16 a 24 semanas após o início de um esquema terapêutico.

Para os doentes em terapêutica e com carga vírica indetectável, a falência é definida como a presença, em pelo menos 2 amostras colhidas com 4 semanas de intervalo, de carga vírica novamente detectável. Na sua génese estão mais frequentemente implicados baixos níveis terapêuticos dos fármacos utilizados, por má adesão ou interferências com a farmacocinética. Após o início de um esquema terapêutico, uma resposta virológica com descida inferior a 1 log₁₀ cópias/mL entre as 4 e 8 semanas, levanta a hipótese da emergência de populações virais minoritárias com mutações, pelo que o pedido de teste de resistência deve ser ponderado.

Nos casos de falência virológica:

1. A colheita da amostra deve ser feita sob terapêutica, ou no máximo até 30 dias após a suspensão. A possibilidade de não detecção de mutações aumenta com o tempo decorrido após o desaparecimento da pressão selectiva por interrupção da terapêutica,
2. A interpretação dos resultados deve ter em consideração a história antiretroviral prévia e os resultados dos testes de resistência anteriores.
3. O teste deve ser pedido logo após a detecção da falência e assim que a carga vírica seja \geq a 1000 cópias/mL. Encontram-se em implementação novas técnicas em que o limiar de detecção é de 500 cópias.

c. Situações Particulares

1. Interrupções Terapêuticas – É recomendado guardar amostra de plasma nas 4 semanas após a interrupção terapêutica para futura análise.
2. Gravidez – Executar sempre teste de resistência em qualquer situação em que a grávida se apresente com carga vírica positiva. A detecção de mutações é importante não só para o tratamento da mãe, mas também para o feto, uma vez que é possível a transmissão vertical de estirpes resistentes.
3. Utilização de Enfuvirtida – A variabilidade encontrada na região HR1, implica a necessidade de colheita prévia à introdução de terapêutica com enfuvirtida, de modo a fornecer uma base comparativa, que possibilite a interpretação correcta de um teste genotípico posterior.

Testes de Tropismo

Após a formação do complexo CD4-gp120, o VIH utiliza co-receptores para a entrada na célula. O VIH-1 utiliza preferencialmente receptores CCR5 e em alternativa os CXCR4. Esta preferência ou tropismo pelos receptores CCR5 ou CXCR4 é determinada pela sequência de aminoácidos da região V3.

Nas fases iniciais, a infecção VIH é essencialmente constituída por vírus com tropismo CCR5. Tanto o tempo de evolução da doença, como a redução do número de células CD4⁺, aumentam a possibilidade da presença de estirpes com tropismo misto ou tropismo CXCR4. Estudos de coorte mostram que em doentes com CD4⁺ superiores a 500 células há 10% de possibilidade de existirem vírus com tropismo CXCR4, sendo esta superior a 50% quando o valor de CD4⁺ se torna inferior a 200 células. Está também descrito o aumento de vírus com tropismo CXCR4 em amostras de doentes com maior experiência terapêutica, com carga vírica elevada e com infecção VIH a subtipo D.

A resistência aos inibidores dos co-receptores pode dar-se por dois mecanismos distintos: por desenvolvimento de mutações que originam alterações no envelope do vírus, permitindo a ligação ao co-receptor não obstante a presença do bloqueador, à semelhança do que acontece para as restantes classes de antiretrovirais, ou por mudança de tropismo.

O aparecimento de antiretrovirais bloqueadores dos co-receptores CCR5, e o conhecimento da sua ineficácia virológica face a vírus com tropismo CXCR4 ou misto CCR5/CXCR4, introduziu a necessidade de identificação do tropismo tanto na fase pré-tratamento como nas situações de falência terapêutica. Com os inconvenientes em termos de custos e morosidade, o teste fenotípico de tropismo é o teste padrão utilizado. Encontram-se em desenvolvimento testes genotípicos de tropismo, que apresentam uma boa concordância com o teste fenotípico (>80%), e com sensibilidade próxima dos 85%, para a detecção de estirpes com tropismo CXCR4 ou misto CCR5/CXCR4.

Referências Bibliográficas

Camacho R, Caldeira C, Diogo I, Águas MJ, Manata MJ, Botas J, Vera J, Bezerra V, Duque V, Araújo F, Vasconcelos C, Nina J, Borges F, Araújo C, Ventura F, Aldir I, Mansinho K. Transmission of antiretroviral drug-resistant HIV-1 variants in newly infected patients in Portugal

Miller V, Cozzi-Lepri A, Hertogs K, Gute P, Larder B, Bloor S, Klauke S, Rabenau H, Phillips AN and Staszewski S. HIV drug susceptibility and treatment response to mega-HAART regimen in patients from the Frankfurt HIV Cohort. *Antiviral Therapy* 2000.

Johnson VA, Woods C, Hamilton CD, et al. Vertical transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse transcriptase and protease inhibitors. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. January 31-February 4, 1999; Chicago, USA. [Abstract 266]

Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *JAMA* 2000; 283 (2):205-211.

Havlir, D.V., Hellmann, N.S., Petropoulos, C.J., Whitcomb, J.M., Collier, A.C., Hirsch, M.S., Tebas, P., Sommadossi, J.P., and Richman, D.D. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA* 2000; 283: 229-234.

Durant J, Clevenbergh F, Halfon F, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9171) :2195-2199.

Cohen C, Hunt S, Senison M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, et al. Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: A randomized trial. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Jan 30-Feb 2, 2000; San Francisco, USA. [Session 36, Paper 237].

US FDA Advisory Committee. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/99/transcpt/3553t2.rtf-/3553t2a.pdf/3553t2b.pdf>

Anna Maria Geretti - Antiretroviral Resistance in Clinical practice – Mediscrip Lda. 2006.

Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:355-365

Carmen de Mendoza, Kurt Van Baelen, Eva Poveda, Evelian Rondelez, et al. Performance of a Population-based HIV-1 Tropism Phenotypic Assay and Correlation With V3 Genotypic Prediction Tools in Recent HIV-1 Seroconverters. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. Hagerstown: Jul 1, 2008. Vol. 48, Iss. 3; pg 241

Monitorização de Concentrações Terapêuticas

A determinação das concentrações séricas de um medicamento, baseia-se na presença de limites de concentração para o efeito terapêutico. Tem como objectivo garantir a adequação posológica, reduzindo a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos por toxicidade relacionada com a sobre dosagem ou de ineficácia por doses sub-terapêuticas.

É reconhecida a grande variabilidade inter e intra-individual das concentrações séricas dos antirretrovíricos. Uma percentagem significativa dos doentes, sob terapêutica uniformizada, apresenta níveis sub-terapêuticos dos fármacos utilizados, possivelmente relacionados com as diferenças étnicas, sexuais ou de massa corporal. A necessidade de administração de terapêuticas concomitantes, aumenta a possibilidade de interações medicamentosas, nomeadamente as resultantes de alterações da função enzimática. O limite de segurança de actuação dos antirretrovíricos e a capacidade de inibição da replicação vírica, estão relacionados com as concentrações séricas, sendo esta última especialmente importante na presença de mutações virais. Todos estes factores tornam cada vez mais necessário o acesso à possibilidade de doseamento sérico dos fármacos antirretrovíricos. Por outro lado, a não garantia de padronização e interpretação dos resultados, e ainda os custos associados, obrigam a que a sua utilização seja bem ponderada.

A avaliação das concentrações séricas dos antiretrovirais deve ser integrada, uma vez que existem múltiplos factores externos limitativos e de variabilidade, que passam desde o controle de qualidade do laboratório onde são executados, ao grau de adesão do doente ao esquema terapêutico ou à susceptibilidade viral.

Até ao momento apenas é consensual a monitorização das concentrações séricas dos Inibidores Não Nucleósidos da Transcriptase Reversa e dos Inibidores da Protease, não existindo ainda, nomeadamente, correlação entre concentrações séricas e concentrações activas intracelulares dos Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa.

A determinação das concentrações séricas dos anti-retrovirais deve ser considerada nas seguintes situações:

1. Na mulher grávida, pela variação da farmacocinética resultante na gravidez, com a possibilidade de redução das concentrações terapêuticas dos fármacos.
2. Na criança, pela variabilidade das determinantes farmacocinéticas, com especial relevância para os grupos etários mais jovens.
3. Nas situações em que exista a possibilidade de interações medicamentosas ou alimentares com redução da eficácia ou indução de toxicidade.
4. Na presença de patologias com interferência na farmacocinética dos medicamentos, nomeadamente a presença de alterações gastro-intestinais, renais ou hepática.
5. Na utilização de esquemas posológicos experimentais.
6. Nas situações em que exista redução da susceptibilidade aos antiretrovíricos, nomeadamente para a determinação de Quocientes Inibitórios, embora não se encontrem ainda estabelecidos o método ou os valores de referência a considerar.
7. Na presença de toxicidade que esteja dependente da concentração sérica.
8. Na ausência da resposta virológica esperada, depois de excluída a não adesão ou existência de resistências.

A avaliação das concentrações séricas dos antirretrovíricos deve ser integrada, uma vez que existem múltiplos factores externos limitativos e de variabilidade, que passam desde o controle de qualidade do laboratório onde são executados, ao grau de adesão do doente ao esquema terapêutico ou à susceptibilidade viral.

Referências Bibliográficas

Brooke M. Best, Edmund V. Capparelli. Implications of gender and pregnancy for antiretroviral drug dosing. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2008, 3:377-282.

David W. Haas. Can responses to antiretroviral therapy be improved by therapeutic drug monitoring? *Clin Infect Dis* 2006;42.

Fátima Lampreia, Umbelina Caixas e Emília C. Monteiro. Long-term and concentration-dependent beneficial effect of efavirenz on HDL-cholesterol in HIV-infected patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006;61:5 601-604

Matthis van Luin, Paul F.M. Kuks, David M. Burger. Use of therapeutic drug monitoring in HIV disease. *Current Opinion on HIV and AIDS* 2008, 3:266-271.

Penta Guidelines: <http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/guidelin.pdf>.

Richard E. Nettles, Tara L. Kieffer, Teresa Parsons, James Johnson, Joseph Cofrancesco, Jr, Joel E. Gallant, Kathryn A. Carson, Robert F. Siliciano, Charles Flexner. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2006;42.

Fármacos para a Profilaxia Primária e Secundária no âmbito da Infecção por VIH/SIDA

A infecção crónica por VIH pode causar deficiência progressiva do sistema imunitário (SIDA), caracterizada pela ocorrência de infecções e neoplasias oportunistas, associadas a mortalidade e morbilidade significativas e com impacto considerável no consumo de recursos de Saúde.

Está, hoje em dia, amplamente estabelecida a efectividade da utilização de um conjunto de fármacos antimicrobianos na quimioprofilaxia primária e/ou secundária de determinadas intercorrências oportunistas, tais como a pneumonia por *P. carinii*, a toxoplasmose cerebral, a meningite criptocócica, a retinite por citomegalovirus e a infecção por micobactérias do complexo *avium/intracelulare* (MAC). De facto, a utilização destes fármacos de acordo com recomendações aceites internacionalmente integra-se na Boa Prática Clínica na assistência a doentes com esta patologia.

A efectividade destas intervenções profiláticas depende de uma adesão elevada à terapêutica, cujo incumprimento é passível de causar um aumento, evitável, da mortalidade e consumo de recursos de saúde.

Em relação aos fármacos destinados ao tratamento de patologias crónicas, tais como a Tuberculose, considera-se desejável manter a ligação do doente à consulta da unidade em que tenham sido diagnosticadas, tendo em conta a necessidade de dispensa concomitante de fármacos para o tratamento específico da infecção por VIH e as especificidades actualmente existentes quanto à ponderação da oportunidade da sua administração.

Substância Activa	Indicações abrangidas, no contexto de infecção por VIH
Aciclovir	<ul style="list-style-type: none">▪ Tratamento e profilaxia das infecções por vírus <i>Herpes simplex</i> e <i>Herpes zoster</i>
Atovaquona	<ul style="list-style-type: none">▪ Profilaxia primária e secundária da infecção por <i>Pneumocystis jiroveci</i> em doentes intolerantes às alternativas restantes▪ Profilaxia primária e secundária da infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> em doentes seropositivos para este agente e intolerantes às alternativas restantes
Azitromicina	<ul style="list-style-type: none">▪ Profilaxia primária e tratamento de manutenção da infecção por MAC
Ciprofloxacina	<ul style="list-style-type: none">▪ Prevenção das recidivas de salmonelose sistémica▪ Tratamento da tuberculose por <i>M. tuberculosis</i> complex em doentes susceptíveis
Claritromicina	<ul style="list-style-type: none">▪ Tratamento da infecção por MAC▪ Profilaxia primária e tratamento de manutenção da infecção por MAC

Clindamicina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamento da infecção por <i>Pneumocystis jiroveci</i> em doentes intolerantes ao cotrimoxazol
Cotrimoxazol	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilaxia primária e secundária da infecção por <i>Pneumocystis jiroveci</i> ▪ Profilaxia primária e secundária da infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> em doentes seropositivos para este agente.
Dapsona	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilaxia primária e secundária da infecção por <i>Pneumocystis jiroveci</i> em doentes intolerantes ao cotrimoxazol ▪ Profilaxia primária e secundária da infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> em doentes seropositivos para este agente e intolerantes ao cotrimoxazol
Etambutol	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapêutica combinada da tuberculose causada por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex susceptível a este fármaco ▪ Tratamento de indução e manutenção da infecção por MAC
Fluconazol	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamento de manutenção da meningite criptocócica ▪ Profilaxia de candidose muco-cutânea em doentes com recidivas frequentes
Isoniazida	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapêutica combinada da tuberculose causada por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex susceptível a este fármaco
Levofolinato de cálcio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilaxia da anemia megaloblástica em doentes medicados com pirimetamina ou com cotrimoxazol
Pirazinamida	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapêutica combinada da tuberculose causada por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex susceptível a este fármaco
Piridoxina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenção da neuropatia periférica em doentes sob isoniazida
Pirimetamina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilaxia primária e secundária da infecção por <i>Pneumocystis jiroveci</i> em doentes intolerantes ao cotrimoxazol ▪ Profilaxia primária e secundária da infecção por <i>T.gondii</i> em doentes seropositivos para este agente e intolerantes ao cotrimoxazol
Primaquina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamento da infecção por <i>Pneumocystis jiroveci</i> em doentes intolerantes ao cotrimoxazol
Rifabutina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapêutica combinada da tuberculose causada por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex susceptível a este fármaco

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamento da infecção por MAC ▪ Profilaxia primária e tratamento de manutenção da infecção por MAC
Rifampicina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapêutica combinada da tuberculose causada por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex susceptível a este fármaco
Sulfadiazina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilaxia secundária combinada da infecção por <i>Pneumocystis jiroveci</i> e da infecção por <i>T.gondii</i> em doentes intolerantes ao cotrimoxazol ▪ Profilaxia secundária da infecção por <i>T.gondii</i> em doentes intolerantes ao cotrimoxazol
Vacina da gripe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilaxia da gripe sazonal
Vacina pneumocócica 23-valente	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilaxia da doença pneumocócica invasiva
Valganciclovir	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenção das recidivas de doença por CMV

Anexo I

Autor	Conflito de Interesses
Ana Henriques	Não apresenta qualquer conflito de interesses no âmbito das Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA.
Carlos Alberto Vasconcelos	Declarou ter recebido remunerações, devidas à prestação de actividade formativa e consultadoria, das seguintes companhias farmacêuticas: Actelion, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Glaxo Wellcome, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dome, Pfizer, Roche.
Conceição Neves	Não apresenta qualquer conflito de interesses no âmbito das Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA.
Eulália Galhano	Não apresenta qualquer conflito de interesses no âmbito das Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA.
Graça Rocha	Não apresenta qualquer conflito de interesses no âmbito das Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA.
Isabel Mota Soares	Não apresenta qualquer conflito de interesses no âmbito das Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA.
João Paulo Casquilho	Não exerce nenhuma função ou actividade susceptível de ser enquadrada no âmbito do conflito de interesses no que respeita ao trabalho desenvolvido no seio do Conselho Consultivo da Coordenação Nacional para a infecção VIH/SIDA e do Grupo de Trabalho das Recomendações Terapêuticas.
Joaquim Manuel Oliveira	Recebeu honorários por actividades de formação e reuniões de consultadoria (advisory boards) de: Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag Farmacêutica, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Laboratórios Pfizer, Merck Sharp&Dhome e Roche Farmacêutica.
José Alfredo Vera	Não apresenta qualquer conflito de interesses no âmbito das Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA.
José António Malhado	Nos últimos cinco anos participou em acções de formação ou consultoria patrocinadas pelas seguintes empresas: Astra-Zeneca, Novartis, B.M.S., Roche, Guillet, Glaxo-S.K..
José Gonçalo Marques	Investigador responsável no Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE/ Hospital de Santa Maria, de 3 ensaios clínicos envolvendo fármacos antirretrovirais. Participou em reuniões científicas internacionais com o apoio de empresas que comercializam fármacos antirretrovirais.
Laura Marques	Não apresenta qualquer conflito de interesses no âmbito das Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA.

Luís Filipe Caldeira	Não apresenta quaisquer compromissos de colaboração a título de consultoria com a Indústria Farmacêutica.
Maria Cristina Guerreiro	Não apresenta qualquer conflito de interesses no âmbito das Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA.
Maria Manuela Doroana	Não apresenta qualquer conflito de interesses no âmbito das Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA.
Marina Moucho	Não apresenta qualquer conflito de interesses no âmbito das Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA.
Margarida Tavares	Não apresenta qualquer conflito de interesses no âmbito das Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA.
Rui Alberto Marques	Recebeu honorários de actividades de formação e consultoria (advisory board): Boeringher Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme e Roche Farmacêutica.