

# **RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV – 2001**

## **Ministério da Saúde**

### **Introdução**

Entre agosto e setembro de 2001, a Coordenação Nacional de DST e Aids, do Ministério da Saúde, reuniu o *Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes*, com o objetivo de discutir os recentes avanços na área e assistir a Coordenação na revisão das estratégias para o tratamento e a profilaxia da infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em adultos e adolescentes.

A compreensão progressiva sobre a dinâmica viral e celular, e o melhor conhecimento dos mecanismos de ação farmacológica e de resistência aos medicamentos anti-retrovirais têm permitido substanciais avanços no controle clínico da imunodeficiência causada pelo HIV. Entretanto, a terapia anti-retroviral (TARV) é um campo extremamente complexo e dinâmico e, apesar dos muitos avanços ocorridos nos últimos anos, questões importantes como o uso de novas drogas, estratégias de tratamento e manejo dos efeitos colaterais de longo prazo, ainda carecem de estudos para permitir a sua utilização de forma mais ampla na prática clínica diária com eficácia e segurança.

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

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

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

Os principais objetivos da elaboração do documento de recomendações para terapia anti-retroviral são: 1) definir as condutas clínicas e terapêuticas consideradas seguras e eficazes à luz do conhecimento médico-científico atual, baseado em resultados de estudos clínicos metodologicamente válidos, publicados em revistas científicas ou apresentados em congressos; 2) definir condutas pouco avaliadas ou danosas ao paciente, e que não devem ser utilizadas; 3) permitir uma logística para programação, aquisição, distribuição/dispensação e controle dos medicamentos, de forma a garantir que não haja interrupção do tratamento dos pacientes. Além disso, trata-se de um documento dinâmico que é revisado periodicamente, conforme a ocorrência de avanços significativos no conhecimento médico-científico sobre a doença e seu tratamento.

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

### **Recomendações terapêuticas**

A abordagem clínico-terapêutica da infecção pelo HIV e suas complicações tem se tornado cada vez mais complexa nos últimos anos. Com o advento da terapia anti-retroviral potente, as manifestações clínicas da infecção pelo HIV tornaram-se menos frequentes e houve melhora substancial do prognóstico e da qualidade de vida dos indivíduos infectados. Entretanto, a resistência viral, a toxicidade das drogas atualmente disponíveis e a necessidade de alta adesão ao tratamento ainda permanecem como um importante problema, devendo os benefícios e os riscos serem cuidadosamente avaliados na decisão terapêutica. Esse aumento progressivo da complexidade da terapia anti-retroviral vem exigindo do médico assistente contínua atualização. Além disso, o cuidado de excelência em HIV/aids requer a aplicação cotidiana de princípios de cuidado primário, medicina de família e de abordagem de doenças crônicas, além de um conhecimento básico em múltiplas especialidades para

o manejo das possíveis complicações freqüentemente associadas à infecção pelo HIV. Recomenda-se, sempre que possível, que o tratamento seja conduzido por médico experiente no manejo de pacientes infectados pelo HIV, preferencialmente, integrado em equipe multidisciplinar para permitir cuidado mais adequado.

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

Neste documento, foram estabelecidos novos critérios para início de tratamento e uso de determinados medicamentos, e foram definidos esquemas preferenciais e alternativos para início de tratamento. Esquemas preferenciais são as combinações de anti-retrovirais consideradas como de melhor escolha, por apresentarem alta potência virológica, menor risco de toxicidade e/ou melhor comodidade posológica. Os esquemas alternativos, apesar de virológicamente efetivos, foram pouco avaliados em estudos clínicos ou apresentam menor tolerabilidade e/ou maior risco de toxicidade e de baixa adesão.

O tratamento anti-retroviral está indicado para pacientes HIV+ sintomáticos ou assintomáticos que apresentam contagem de células T-CD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>. Quando o paciente assintomático apresenta contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350/mm<sup>3</sup>, o início da TARV pode ser considerado conforme a evolução dos parâmetros imunológicos (contagem de células T-CD4+), virológicos (carga viral) e outras características do paciente (motivação, capacidade de adesão, outras co-morbidades), sendo necessária a sua monitorização mais freqüente para a tomada de decisão.

O uso de esquemas anti-retrovirais potentes está recomendado para todos pacientes em início de tratamento. Esquemas em terapia dupla (associação isolada de dois análogos nucleosídeos) não estão mais indicados para início de tratamento e para os casos de co-infecção HIV-tuberculose. Entretanto, os pacientes que já se encontram em terapia dupla e apresentam estabilidade clínica e imunológica poderão permanecer com o mesmo esquema terapêutico.

A indicação para uso do abacavir (ABC) foi mantida em combinação específica com zidovudina e lamivudina como opção para terapia inicial e em algumas situações especiais (tuberculose). Entretanto, em pacientes com carga viral plasmática elevada (>100.000 cópias/ml) e/ou imunodeficiência mais grave (contagem de T-CD4+ < 200/mm<sup>3</sup>), o esquema com ABC pode apresentar menor eficácia em relação aos esquemas com IP ou ITRNN, e o uso de um outro esquema deve ser considerado.

Em pacientes com indicação de terapia inicial com não-análogos de nucleosídeos (ITRNN) sintomáticos e/ou com contagem de células T-CD4+ < 200/mm<sup>3</sup>, o uso do efavirenz é preferencial em relação à nevirapina.

O amprenavir, anteriormente indicado somente em associação com o ritonavir e efavirenz, e como opção para pacientes apresentando falha terapêutica de esquemas contendo inibidores da protease, passou a ser permitido como tratamento alternativo para pacientes em início de tratamento e não obrigatoriamente associado ao efavirenz.

A associação lopinavir/ritonavir (LPV/r) foi incluída nas recomendações terapêuticas e está indicada nas seguintes situações: 1) para tratamento inicial de pacientes sintomáticos ou assintomáticos com imunodeficiência grave (contagem de T-CD4+ < 200/mm<sup>3</sup>); e 2) terapia de resgate. Em pacientes assintomáticos com contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup>, a associação LPV/r pode ser utilizada como alternativa nos casos de contra-indicação, problemas com adesão ou toxicidade/intolerância importantes aos outros inibidores da protease dos esquemas preferenciais.

Foram mantidas as exclusões da zalcitabina e da delavirdina como opção de terapia que, no entanto, continuarão a ter o seu fornecimento garantido para pacientes já em uso desses medicamentos e sob controle clínico-laboratorial.

Devido a sua baixa biodisponibilidade, o saquinavir (SQV) continua tendo o seu uso restrito a associação obrigatória com ritonavir(RTV). Essa associação, embora possa ser utilizada como esquema inicial em pacientes mais graves, deve ser preferencialmente reservada para esquemas de resgate.

A opção para uso da associação de 400 mg de indinavir (IDV) com 400 mg de ritonavir (RTV) foi excluída, mantendo-se apenas as associações na qual o RTV atua como um "adjuvante farmacológico", melhorando as propriedades farmacocinéticas da primeira. Assim, a associação só é permitida nos seguintes esquemas: 800mg IDV + 100mg RTV, 2x/dia, como esquema preferencial para terapia inicial e situações de resgate terapêutico, e

800mg IDV + 200mg RTV, 2x/dia, como opção para falha terapêutica. O uso de ritonavir como único inibidor da protease continua permitido, mas somente como esquema alternativo devido ao maior risco de intolerância e baixa adesão.

## Quando iniciar o tratamento anti-retroviral

O momento de iniciar o tratamento anti-retroviral é uma das mais importantes decisões a serem tomadas no acompanhamento do indivíduo infectado pelo HIV. Os conhecimentos atuais sobre a imunopatogênese da infecção pelo HIV e a existência de reservatórios anatômicos e celulares indicam que a erradicação do agente infeccioso não pode ser obtida com os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis. Apesar dos avanços terapêuticos, estima-se que 10-20% dos pacientes que iniciam o tratamento com os esquemas atuais não conseguem suprimir a viremia de forma satisfatória após alguns meses de terapia (falha virológica primária) e cerca de 40-50% dos que apresentam boa resposta inicial apresentarão falha virológica após um ano de tratamento (falha virológica secundária), sendo a taxa de resposta virológica aos tratamentos de resgate subsequentes progressivamente menor. Assim, o desenvolvimento de falha terapêutica, principalmente, por resistência às drogas atualmente disponíveis, é um fenômeno esperado; e um número crescente de pacientes já se encontra sem opções terapêuticas efetivas. Além disso, atualmente são conhecidos vários efeitos colaterais significativos dos anti-retrovirais que não eram evidentes quando se iniciou sua utilização terapêutica. O desenvolvimento de neuropatias, hepatotoxicidade, pancreatite, lipodistrofia, diabetes, dislipidemias, osteoporose e acidose láctica estão entre as complicações associadas à terapia que podem piorar consideravelmente a qualidade de vida do indivíduo infectado pelo HIV.

Além da avaliação clínica, a contagem de células T-CD4+ (em valores percentuais e absolutos) e a medida da carga viral plasmática (em cópias/ml e a sua variação em valor logarítmico) são parâmetros fundamentais a serem considerados para a decisão de iniciar ou não o tratamento. A carga viral e a contagem de células T-CD4 não devem ser verificadas antes de três a quatro semanas após a resolução de qualquer infecção intercorrente ou vacinação, pois, nessas situações, pode ocorrer alteração transitória das mesmas.

A terapia anti-retroviral não é uma emergência e não deve ser iniciada antes que as devidas avaliações clínica e laboratorial sejam realizadas, determinando assim o grau de imunodeficiência já existente e o risco da sua progressão. É fundamental que essa decisão considere, também, o desejo do paciente de se tratar, sua compreensão sobre as mudanças que o tratamento pode trazer à sua vida e o empenho que será necessário para a manutenção da adesão adequada ao tratamento. Devem ser considerados, igualmente, o risco de desenvolvimento de efeitos colaterais, a chance do paciente aderir ao esquema prescrito, o risco do desenvolvimento de resistência e a limitação de futuras opções terapêuticas.

O benefício da terapia anti-retroviral combinada já foi claramente demonstrado em pacientes com doença sintomática avançada e naqueles que, apesar de assintomáticos, apresentam imunodeficiência acentuada. Para os pacientes assintomáticos e com contagem de células T-CD4+ > 350 células/mm<sup>3</sup>, não há comprovação desse benefício.

Estudos recentes demonstraram que não existe um pior prognóstico, do ponto de vista imunológico ou clínico, para pacientes que iniciam a terapia anti-retroviral com contagem de células T-CD4+ ao redor de 200 células/mm<sup>3</sup>, quando comparados com aqueles que iniciam a terapia com contagens ao redor de 350 células/mm<sup>3</sup>. Desta forma, a postergação do início da terapia anti-retroviral diminui a exposição do paciente aos anti-retrovirais e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de efeitos colaterais e resistência viral, não comprometendo a qualidade de vida e aumentando a chance do paciente vir a beneficiar-se de drogas melhores e mais potentes que venham a ser desenvolvidas.

Portanto, o início da terapia está claramente indicado para todo paciente com manifestações clínicas associadas ao HIV (ver Quadro II), independentemente da contagem de células T-CD4+ e da carga viral plasmática, e para pacientes com contagem de células T-CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>, independentemente de sintomatologia ou magnitude da carga viral. O uso de quimioprofilaxia para infecções oportunistas, tais como pneumocistose e toxoplasmose, também deve ser iniciado.

Para pacientes assintomáticos com contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup>, o tratamento pode ser considerado, mas muitos especialistas preferem não iniciar o tratamento anti-retroviral e apenas acompanhar a sua evolução clínica e laboratorial, reservando o tratamento para aqueles que apresentam piora clínica, imunológica ou virológica. Os pacientes nessa situação devem ser monitorados clinicamente e laboratorialmente, em intervalos mais curtos (no mínimo 3 vezes ao ano), para que o tratamento possa ser iniciado se ocorrer piora imunológica, ou seja, queda significativa da contagem de células T-CD4+(variação >25% do valor absoluto e/ou 3% do valor percentual entre contagens seriadas). Na impossibilidade de um monitoramento freqüente da contagem de células T-CD4+, o tratamento deve ser iniciado. Além disso, quanto mais próxima de 200 células/mm<sup>3</sup> for a contagem de células T-CD4+ e/ou maior a carga viral plasmática (particularmente se ≥ 100.000 cópias), mais forte será a indicação para ser iniciada a terapia anti-retroviral. O tratamento não está indicado para pacientes com contagem de células T-CD4+ > 350 células/mm<sup>3</sup>.

Em situações excepcionais, na impossibilidade de realização do exame de contagem de células T-CD4+, a introdução de terapia anti-retroviral (e de quimioprofilaxias) deve ser considerada para pacientes assintomáticos com menos de 1.000 linfócitos totais/mm<sup>3</sup>, especialmente se a dosagem de hemoglobina estiver abaixo de 13g/dl, pela grande probabilidade de contagem de células T-CD4+ ser menor que 200 células/mm<sup>3</sup>.

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

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

## Que combinação de drogas utilizar para o início do tratamento?

A decisão quanto ao esquema a ser utilizado na terapia inicial deverá ser feita de forma individualizada, baseando-se nos parâmetros clínicos, laboratoriais e farmacológicos das drogas anti-retrovirais disponíveis. A terapia inicial geralmente é composta por 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN), associado a um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN) ou a um inibidor da protease (IP).

Na escolha da combinação de análogos de nucleosídeo para compor o esquema anti-retroviral potente, estão recomendadas associações AZT/3TC, AZT/ddI, d4T/3TC e d4T/ddI, as quais foram largamente avaliadas em ensaios clínicos e são equivalentes entre si do ponto de vista de eficácia virológica. A associação 3TC/ddI, apesar de virológicamente efetiva, foi pouco avaliada em ensaios clínicos controlados.

Não há dados que permitam escolher entre esquemas triplos com 2 ITRN + ITRNN ou 2 ITRN + IP. Alguns especialistas sugerem que seja utilizado IP para terapia inicial de pacientes com contagem de células T-CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>, pela maior experiência com essa classe de medicamentos. Entretanto, o uso de IP ou ITRNN na composição do esquema anti-retroviral pode apresentar vantagens e desvantagens, conforme os hábitos de vida do paciente, a presença de co-morbidades e o uso de outros medicamentos.

O uso do ritonavir em doses mais baixas como adjuvante farmacológico do amprenavir, indinavir, lopinavir ou saquinavir, eleva substancialmente a concentração plasmática do IP combinado, permitindo a redução da quantidade diária de cápsulas e a ampliação do intervalo entre as doses, aumentando a potência e favorecendo a melhor adesão ao tratamento.

Esquemas com ITRNN geralmente não estão associados com a ocorrência de lipodistrofia e outros efeitos colaterais de longo prazo associados aos inibidores da protease.

A terapia com três inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo pode ser utilizada como opção em pacientes com contagem de células T-CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup> e carga viral abaixo de 100.000 cópias/ml, e na co-infecção HIV-tuberculose, mas está restrita à associação AZT + 3TC + ABC. Essa combinação apresenta bom potencial de adesão e baixo risco de interações medicamentosas quando comparada com esquemas contendo ITRNN e IP. Entretanto, para pacientes com carga viral muito elevada (> 100.000 cópias/ml) e/ou contagem de células T-CD4+ muito baixa (< 200 células/mm<sup>3</sup>) esse esquema pode ter eficácia virológica inferior e o uso de um outro esquema deve ser considerado. O abacavir apresenta risco de reações graves de hipersensibilidade, potencialmente fatais, sempre que houver suspeita dessas reações, a droga deve ser imediatamente suspensa e está formalmente contra-indicada a sua reintrodução. Em indivíduos com intolerância ou toxicidade graves ao AZT, a substituição do mesmo por d4T deve ser considerada nesse esquema terapêutico.

A terapia anti-retroviral inicial com apenas uma ou duas drogas é considerado inadequada e não deve ser utilizada. O uso isolado do AZT é aceitável apenas para a quimioprofilaxia da transmissão mãe-filho, quando não houver indicação de tratamento anti-retroviral para a mulher. Para maiores detalhes sobre o uso de anti-retrovirais na gestante, ver o documento de **"Recomendações para Profilaxia da Transmissão Materno-Infantil do HIV e Terapia Anti-retroviral em Gestantes, 2001"**, do Ministério da Saúde.

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

As drogas que compõem o esquema anti-retroviral escolhido devem ser iniciadas ao mesmo tempo e em doses completas. O aumento progressivo ou escalonado de doses pode ser feito apenas para a nevirapina e o ritonavir (este último quando utilizado na dose convencional), para minimizar a ocorrência de efeitos colaterais (ver Quadro VI).

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

O Quadro III apresenta as combinações recomendadas para início de tratamento anti-retroviral. O quadro IV lista associações e esquemas de tratamento não-aceitáveis, visto que podem ser antagônicas, potencializar toxicidades ou apresentar resistência cruzada, enquanto que os Quadros VI e VII descrevem as apresentações farmacêuticas, posologias, interações e efeitos adversos dos anti-retrovirais. O Quadro IX fornece informações sobre conservação e estabilidade dos medicamentos anti-retrovirais.

## **Avaliação da resposta ao tratamento**

A velocidade da queda da carga viral varia de acordo com a carga viral inicial, número de células T-CD4+, exposição prévia a anti-retrovirais, potência do esquema, adesão ao tratamento e ocorrência prévia de infecções oportunistas.

Embora um dos objetivos da terapia anti-retroviral seja a obtenção de carga viral indetectável (<80 cópias/ml), dentro de um período de 6 meses, deve-se considerar como resultado positivo uma grande redução ( $\geq 1$  log ou 90% da carga viral inicial nas primeiras 4 – 6 semanas; ou  $\geq 2$  log ou 99%, após 12-16 semanas) nos seus valores, mantendo-se a seguir em níveis muito baixos (< 10.000 cópias/ml), desde que acompanhada de aumento ou, no mínimo, manutenção dos níveis de células T-CD4+.

Entretanto, em pacientes com carga viral indetectável, não é rara a ocorrência de episódios ocasionais de viremia detectável transitória em baixos valores (geralmente < 1.000-2.000 cópias/ml) com subsequente supressão. Esse fenômeno não caracteriza falha terapêutica, mas sugere-se que deve ser investigado e eventuais problemas com a adesão terapêutica devem ser corrigidos.

## **Caracterização da falha terapêutica**

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

A ocorrência de infecção oportunista é, na maior parte das vezes, indicador de falha terapêutica. Entretanto, quando o tratamento é iniciado após o desenvolvimento de um quadro de imunodeficiência avançada, o aparecimento de infecção oportunista pode não estar associado à falha terapêutica, mas sim à persistência de imunodeficiência grave, mesmo com supressão da replicação viral atingindo níveis indetectáveis. Além disso, o início da terapia anti-retroviral potente está associado à reconstituição imunológica parcial que, em pacientes com doença avançada, pode resultar no desencadeamento de resposta inflamatória a infecções oportunistas anteriormente subclínicas, como doença localizada por *Mycobacterium avium*, herpes zoster, hepatite crônica por vírus C e citomegalovirose. É possível também que a reconstituição imunológica leve ao desenvolvimento de apresentações atípicas de algumas infecções oportunistas, tais como: uveíte por CMV, reação paradoxal na tuberculose e adenite criptocócica. Esses quadros não devem ser interpretados como falha de tratamento, principalmente se ocorrerem até 3 a 4 meses após o início do TARV. Portanto, nessas situações, deve-se tratar a infecção oportunista conforme a recomendação técnica, mas sem mudar o esquema anti-retroviral.

Do ponto de vista laboratorial, os principais parâmetros que sugerem falha terapêutica incluem a elevação significativa da carga viral ( $> 0,5$  log ou 3 vezes o valor inicial) e/ou redução importante no valor da contagem de células T-CD4+ (diminuição  $> 25\%$  no valor absoluto ou  $> 3\%$  no seu valor percentual). Variações entre dois resultados de carga viral menores do que 0,5 log (ou 3 vezes, em relação ao valor anterior) não são consideradas significativas, do ponto de vista clínico, uma vez que essa é a faixa de variabilidade normal intertestes. Alguns autores consideram que variações na contagem percentual das células T-DC4+ são parâmetros mais estáveis que variações na contagem absoluta, e sugerem que a análise para tomada de conduta considere os dois valores. Não se deve modificar o esquema terapêutico com a variação de uma única medida desse parâmetro. No caso de pacientes assintomáticos, devem ser considerados pelo menos dois exames de contagem de células T-CD4+ e de carga viral, de forma a confirmar a tendência dos resultados obtidos e minimizar a variabilidade intertestes. Em pacientes sem nenhuma ocorrência infecciosa relevante ou história de imunização recente, a contagem de células T-CD4+ pode ser confirmada com um intervalo mínimo de uma semana.

Não é rara a ocorrência de resposta discrepante entre contagem de células T-CD4+ e carga viral, ou seja, diminuição da carga viral e de células T-CD4+, ou elevação da carga viral e de células T-CD4+. Nesses casos, o tratamento deve ser mantido para que se possa observar melhor a evolução desses parâmetros, antes que se decida realizar mudanças no esquema terapêutico. Alguns estudos vêm mostrando que, nessas situações, a contagem de células T-CD4+ é o melhor indicador para a resposta terapêutica, devendo, preferencialmente, ser monitorada com intervalo de tempo menor que 4 meses para eventual substituição do esquema.

A falha de esquema terapêutico pode ocorrer por diferentes motivos, incluindo resistência viral prévia a um ou mais agentes, absorção gastrointestinal alterada, resistência celular, interações medicamentosas e não-adesão do paciente ao tratamento. Quando possível, a causa da falha deve ser identificada e corrigida. A adesão inadequada é a causa mais freqüente de falha do tratamento. O uso dos medicamentos em doses subótimas ou de forma irregular acelera o processo de seleção de cepas virais resistentes. Por esse motivo, antes de concluir, definitivamente, que houve falha terapêutica por resistência viral, e prosseguir para a mudança do esquema terapêutico, é importante certificar-se de que o paciente está, realmente, fazendo uso dos medicamentos na posologia adequada. Problemas de adesão motivados por aspectos relacionados aos hábitos de vida, toxicidade e/ou interações medicamentosas podem estar interferindo na manutenção de níveis adequados das drogas anti-retrovirais no sangue e em outros compartimentos corporais. Caso algum desses problemas seja identificado, sugere-se a sua correção e posterior avaliação clínico-laboratorial, após algumas semanas, antes de se modificar o esquema terapêutico. Deve ser lembrado que as opções terapêuticas ainda são limitadas, e que a decisão de trocar um esquema de tratamento, invariavelmente, restringe as opções futuras e apresenta uma menor taxa de resposta virológica.

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

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

No caso de intolerância ou toxicidade, é apropriado substituir a droga suspeita de estar causando o problema por outra com potência semelhante e, se possível, da mesma classe. A mudança do medicamento, no entanto, só deve ser feita após esgotarem todos os recursos para viabilizar sua utilização. Antes de indicar a substituição de uma ou mais drogas por intolerância, deve-se considerar que os sintomas mais frequentes, tais como cefaléia, náuseas, vômito e dor abdominal, geralmente são leves, respondem a medicamentos e desaparecem após as primeiras semanas de TARV. Outro aspecto importante a ser considerado, é o peso corporal do paciente e a presença de alguma disfunção hepática ou renal, bem como interações medicamentosas que possam estar interferindo com as concentrações plasmáticas do medicamento (ver Quadros VI e VII). Em adolescentes nas fases iniciais da puberdade (classificação Tanner I e II), deve-se seguir as doses e outras recomendações terapêuticas estabelecidas para crianças (ver documento **"Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças, 2001"**, do Ministério da Saúde)

Uma vez caracterizada a falha terapêutica, a escolha do novo esquema deve considerar os medicamentos já utilizados, a resistência cruzada com outros anti-retrovirais e o potencial do paciente em aderir ao novo esquema. É importante que o paciente seja, adequadamente, orientado sobre as implicações do tratamento, no que diz respeito a efeitos colaterais, interações medicamentosas, restrições alimentares, entre outros.

Na falha de tratamento, o ideal é a troca completa do esquema, iniciando, sempre que possível, o uso de drogas ainda não utilizadas pelo paciente. Caso esta conduta não seja possível, o novo esquema deve ser composto por, pelo menos, duas drogas não utilizadas anteriormente. Com exceção do 3TC, os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo apresentam maior barreira genética à resistência viral, sendo que essa se desenvolve mais lentamente e a ocorrência de resistência cruzada é, geralmente, mais limitada. As evidências clínicas e laboratoriais sugerem que as cepas virais que se tornam resistentes a um IP terão redução de susceptibilidade, em grau variável, a maior parte dos outros inibidores da protease. Já com os não-análogos de nucleosídeo, que apresentam barreira genética pequena, a resistência cruzada entre as drogas é comum e pode se desenvolver rapidamente, às vezes com única mutação no genoma viral, implicando quase sempre em elevada resistência às outras drogas da mesma classe. Dessa forma, a possibilidade de sucesso com um segundo esquema terapêutico contendo não-análogo de nucleosídeo, mesmo trocando-se todas as outras drogas, é limitada. Entretanto, diversos estudos demonstraram que os ITRNN são importantes componentes para aumentar a eficácia dos esquemas de resgate de pacientes com experiência prévia a IP (ver Quadro V).

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

O Quadro V apresenta os possíveis esquemas de resgate recomendados para situações de falha terapêutica. No Quadro VII estão listadas as principais interações medicamentosas, envolvendo as drogas anti-retrovirais disponíveis.

## Uso de testes de resistência do HIV aos anti-retrovirais

Testes laboratoriais para a identificação da resistência do HIV aos anti-retrovirais (genotipagem) continuam sendo avaliados em diversos ensaios clínicos, na tentativa de se conseguir indicar o melhor esquema para início do tratamento e/ou esquema de resgate mais adequado. Entretanto, apesar da maioria desses estudos mostrarem benefícios do teste na seleção de esquemas anti-retrovirais de resgate quando comparado com grupos controle e alguns desses testes terem sido recentemente liberados para uso clínico, os dados disponíveis até o momento não permitem a definição de seu real papel na avaliação dos esquemas terapêuticos anti-retrovirais.

Dessa maneira, a Coordenação Nacional de DST e Aids, do Ministério da Saúde, iniciou a implantação de uma rede nacional para executar e interpretar testes de genotipagem, conhecida como a Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO), com o objetivo de detectar a ocorrência de resistência genotípica do HIV-1 aos anti-retrovirais e selecionar a terapia de resgate mais adequada nos pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde. Essa rede está sendo implantada como uma pesquisa operacional, no qual critérios de inclusão, avaliação e acompanhamento foram estabelecidos por um comitê técnico. Para realização da genotipagem pela RENAGENO, os pacientes deverão apresentar evidências de primeira falha terapêutica por critério virológico (ver critérios estabelecidos no item *Caracterização de Falha Terapêutica*) em uso de esquema anti-retroviral potente contendo inibidor da protease. Posteriormente serão analisados vários parâmetros clínicos e laboratoriais que poderão contribuir para se determinar o(s) melhor(es) momento(s) ou condição(ões) clínica(s) para uso desse teste, o conhecimento da situação de resistência viral e o perfil genético dos principais subtipos do HIV-1 circulantes no Brasil. Pacientes que apresentarem indicação para a realização desse exame deverão ser encaminhados para serviços de referência, definidos pelas Coordenações Estaduais de DST e Aids, conforme estabelecido no protocolo de funcionamento da RENAGENO.

## Considerações sobre interrupção do tratamento

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

A interrupção programada e periódica ("estruturada") do tratamento em pacientes com bom controle clínico-laboratorial como estratégia terapêutica ainda se encontra em investigação clínica e não há, portanto, base científica para apoiar tal conduta fora de ensaios clínicos. Já a interrupção periódica do tratamento em pacientes em falha e sem opção terapêutica para "reverter" o perfil de resistência da cepa predominante ("*drug holiday*") não é recomendada. Nesses pacientes, que freqüentemente apresentam valores mais baixos de células T-CD4+, tem-se verificado que a interrupção do tratamento pode levar à queda expressiva do número de células T-CD4+, representando, muitas vezes, elevado risco de desenvolvimento de infecções oportunistas.

Diante da necessidade de interromper temporariamente o uso de um ou mais medicamentos integrantes do esquema terapêutico, deve-se optar por suspender todos os medicamentos ao mesmo tempo e reiniciá-los em conjunto, posteriormente, para evitar o desenvolvimento de resistência.

Pacientes com doença sintomática avançada não devem, se possível, suspender a terapia anti-retroviral durante o tratamento das doenças oportunistas. No caso de desenvolvimento de toxicidade ou interações medicamentosas (exemplo: uso concomitante de rifampicina com indinavir ou nelfinavir), deve ser modificado o esquema terapêutico, evitando-se manter o paciente sem terapia anti-retroviral.

Pacientes que atingem bom controle clínico e laboratorial após início do tratamento, particularmente aqueles cujo esquema inaugural envolve inibidores da protease e/ou um grande número de comprimidos/cápsulas ao dia, podem modificar o seu esquema anti-retroviral para associações menos complexas e/ou com perfil de tolerância/toxicidade de longo prazo mais favorável, sem perda da efetividade virológica ou imunológica, e favorecer melhor adesão terapêutica.

## Recomendações terapêuticas em situações especiais

### *Infecção Aguda*

A infecção aguda pelo HIV geralmente manifesta-se algumas semanas após o contato infeccioso, na forma de quadro agudo inespecífico e auto-limitado, caracterizado por febre, astenia, exantema cutâneo máculo-papular, linfadenopatia, fotofobia e odinofagia. Embora, em muitas ocasiões, o paciente procure assistência médica durante o quadro agudo, o diagnóstico raramente é feito, pois é, freqüentemente, confundido com mononucleose ou outras doenças virais.

Do ponto de vista imunopatogênico, essa fase da infecção pelo HIV caracteriza-se pela taxa de replicação viral bastante elevada, com níveis sanguíneos geralmente acima de 1.000.000 de cópias/ml e população viral relativamente homogênea do ponto de vista genotípico. Com o desenvolvimento da resposta imunológica, após algumas semanas de infecção, a quantidade de partículas virais circulantes diminui de forma expressiva, atingindo patamar bastante variável de paciente para paciente. Esse patamar, após o período de infecção aguda, parece ter grande valor prognóstico quanto ao risco de evolução para doença sintomática futura, o que tem motivado alguns pesquisadores a preconizarem o tratamento já nessa fase, no sentido de reduzir o patamar ("set point") atingido após a infecção primária e diminuir o risco de adoecimento no futuro. Todavia, os estudos já realizados sugerem que a erradicação do HIV não parece ser possível com as drogas atualmente disponíveis, mesmo se utilizadas precocemente, e ainda não permitem concluir se existe benefício a longo prazo que justifique o tratamento dos pacientes nessa fase da infecção pelo HIV. Portanto, a recomendação do Ministério da Saúde, até o presente momento, é a de não indicar o uso da terapia anti-retroviral, nessa fase da infecção, fora do âmbito de estudos clínicos.

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

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

A rifampicina (RMP) é componente fundamental para o tratamento da tuberculose. Esquemas que utilizam essa droga apresentam taxa de sucesso terapêutico da ordem de 90% a 95% quando adequadamente utilizados. Entretanto, a utilização concomitante da RMP com certos ITRNN e/ou IP apresenta interação farmacológica no sistema microsomal hepático, que pode reduzir significativamente os níveis séricos desses anti-retrovirais e, conseqüentemente, aumentar o risco de desenvolvimento de resistência do HIV. Esquemas alternativos sem rifampicina têm se mostrado com efetividade terapêutica reduzida, pela maior complexidade do esquema, necessidade de medicação injetável (estreptomicina) e o tempo mais prolongado de tratamento. Nas situações expostas, o paciente co-infectado pode ser prejudicado, tanto pela não utilização do IP e/ou ITRNN indicado para seu tratamento, como pela não utilização da rifampicina.

A RMP pode ser utilizada com inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, pois não existem interações significativas com essas drogas. Dados farmacocinéticos recentes indicam que o efavirenz ou ritonavir associado ao saquinavir também podem ser utilizados, sem ajuste de doses, por pacientes em uso de RMP. O ritonavir como único IP do esquema e na dose convencional (1.200 mg/dia) pode ser uma opção, mas apresenta maior risco de hepatotoxicidade e intolerância. Devido à pouca experiência clínica no uso concomitante de RMP com IP ou ITRNN, recomenda-se que o uso dessas associações seja feito de forma criteriosa, com a orientação e/ou supervisão de profissional médico com experiência no tratamento de ambas as doenças. Deve-se ter especial atenção para a possibilidade de falha no tratamento da tuberculose ou no tratamento anti-retroviral e para efeitos colaterais e/ou tóxicos.

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

O adoecimento por tuberculose freqüentemente promove o fenômeno de *trasativação heteróloga* do HIV. Isto provoca elevação da carga viral e diminuição da contagem de células T-C4+, dificultando a interpretação desses parâmetros para início e/ou seleção do esquema anti-retroviral. Estudos recentes sugerem ainda que o tratamento isolado da tuberculose em pacientes co-infectados com o HIV, não utilizando ARV, reduz, por si só, a carga viral plasmática. Assim, considerando-se que a terapia anti-retroviral não é uma emergência médica, sugere-se aguardar a estabilização do quadro clínico após o início do tratamento anti-tuberculose, para então realizar a avaliação da contagem de células T-CD4+ e da quantificação de carga viral, para indicação da terapia anti-retroviral. Para a escolha do esquema anti-retroviral, deve-se também avaliar o risco de intolerância, toxicidade e capacidade de adesão do paciente ao tratamento, considerando a possibilidade de utilizar esquemas menos complexos ou mesmo postergar seu início naqueles com quadro de imunodeficiência menos grave. Em pacientes com imunodeficiência mais grave (contagem de T-CD4+ < 200/mm<sup>3</sup>) e/ou carga viral mais elevada (>100.000 cópias/ml), deve-se usar preferencialmente esquemas anti-retrovirais mais potentes, contendo ITRNN ou IP.

Pacientes que não possam utilizar um dos esquemas anti-retrovirais compatíveis com RMP, deverão ser

tratados com esquema alternativo para pacientes intolerantes à RMP recomendado pela Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária/Ministério da Saúde.

É importante considerar que a adesão adequada aos esquemas anti-tuberculose e anti-retrovirais, tomados de forma concomitante, é um grande desafio para o paciente devido à elevada quantidade de comprimidos e à ocorrência de efeitos colaterais, particularmente nas primeiras semanas de tratamento. Portanto, deve-se considerar, sempre que possível, a possibilidade de postergar o início de tratamento anti-retroviral em pacientes com co-infecção HIV-tuberculose, principalmente naqueles que apresentam quadros de imunodeficiência menos graves do ponto de vista clínico-laboratorial.

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

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

O uso da terapia anti-retroviral potente reduziu drasticamente a ocorrência de processos oportunistas, devido à recuperação parcial da função imunológica após supressão intensa da viremia, redução da destruição celular causada pelo HIV e efeito anti-apoptose de algumas drogas, particularmente com os IP. Assim, após alguns meses de terapia efetiva, observa-se elevação de intensidade variável da contagem de células T-CD4+ e melhoria de diversos parâmetros imunológicos qualitativos, sugerindo que o controle para a maioria das complicações oportunistas associadas à imunodeficiência mais grave foi parcialmente restaurado. Isso permite a interrupção da medicação profilática, reduzindo a carga de comprimidos e a ocorrência de interações medicamentosas e sobreposição de toxicidades, bem como melhorando a adesão ao tratamento anti-retroviral.

Diversos estudos controlados demonstraram que a profilaxia primária e secundária para pneumocistose pode ser descontinuada em indivíduos HIV+ quando a contagem de células de T-CD4+ se mantém de forma sustentada acima de 200/mm<sup>3</sup> por um período de 3-6 meses de terapia anti-retroviral potente efetiva. Para pacientes em uso de profilaxia para micobacteriose atípica e citomegalovirose, a mesma pode ser suspensa com segurança se a contagem de células de T-CD4+ estiver acima de 100/mm<sup>3</sup> pelo período de 3-6 meses de tratamento efetivo. Entretanto, caso o paciente apresente redução sustentada dos valores de células de T-CD4+ a níveis abaixo dos valores estipulados, deve-se reiniciar a profilaxia e mantê-la até nova recuperação segundo os mesmos parâmetros. Para outras infecções oportunistas, não se recomenda a interrupção da profilaxia até que estudos conclusivos sejam realizados.

### ***Exposição ocupacional***

A melhor profilaxia para a exposição ocupacional ao HIV continua sendo o respeito às normas de biossegurança. A exposição ocupacional ao HIV deve ser tratada como emergência médica, uma vez que a quimioprofilaxia deve ser iniciada o mais rapidamente possível, idealmente até duas horas após o acidente e no máximo 72 horas. A indicação da quimioprofilaxia para a exposição ocupacional deve ser avaliada com cuidado, considerando-se, principalmente, o risco do paciente-fonte estar ou não infectado pelo HIV.

As recomendações para a quimioprofilaxia após exposição ocupacional ao HIV encontram-se no Fluxograma 1. Quando indicada, a duração da quimioprofilaxia é de 4 semanas. O profissional exposto deve realizar o teste anti-HIV no momento do acidente para verificar sua condição sorológica. Caso negativo, repetir com 6 e 12 semanas, e após 6 meses.

Recomenda-se em situações de menor risco de transmissão o uso de esquemas envolvendo 2 drogas anti-retrovirais análogas de nucleosídeo, preferencialmente a associação AZT+3TC como primeiro escolha. Em situações de maior risco, recomenda-se o uso de esquemas potentes com IP, preferencialmente, o AZT e 3TC, se possível combinados na mesma formulação, juntamente com o nelfinavir, indinavir ou a associação indinavir com ritonavir (este último como adjuvante farmacológico para o indinavir). O uso da nevirapina não é recomendado em esquemas de profilaxia pós-exposição ocupacional, devido aos relatos de reações adversas graves com o medicamento nessas situações. Nas situações de exposição com risco elevado de resistência a uma ou mais drogas anti-retrovirais normalmente indicadas para quimioprofilaxia, deve-se considerar a possibilidade de utilizar esquemas alternativos. Tendo em vista a alta taxa de abandono observada em alguns estudos, é fundamental o monitoramento da toxicidade e da adesão terapêutica, independentemente do esquema escolhido. Em acidentes envolvendo fonte desconhecida ou pacientes com sorologia ignorada, geralmente não se recomenda quimioprofilaxia, exceto em situações epidemiológicas de maior risco.

Para maiores informações, consultar o **"Manual de Condutas em Exposição Ocupacional a Material Biológico: Hepatites e HIV"**, do Ministério da Saúde.

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

### ***Estupro e outras formas de exposição sexual***

O uso de profilaxia anti-retroviral em situações de exposição sexual tem sido investigado em diversos protocolos clínicos, mas a sua real eficácia ainda não está determinada. As circunstâncias em que seu uso deve ser recomendado ainda não estão inteiramente estabelecidas. Entretanto, em situações de exposição sexual que envolvam violência, como estupro ou aquelas em que acidentalmente um(a) parceiro(a) sabidamente HIV positivo potencialmente expõe o(a) outro(a), com sorologia negativa, o uso de quimioprofilaxia com anti-retrovirais pode ser considerado, mesmo sem evidência de eficácia demonstrada em estudos clínicos.

Portanto, para essas situações, o Ministério da Saúde está constituindo uma rede de serviços qualificados e credenciados. A dispensação de anti-retrovirais para esta finalidade será realizada exclusivamente nesses serviços. Para maiores detalhes, consultar o documento "**Norma Técnica de Prevenção e Tratamento dos Agravos Decorrentes de Violência Sexual contra Mulheres e Adolescentes**", do Ministério da Saúde.

Nas situações de violência sexual em que a sorologia do agressor é desconhecida, a quimioprofilaxia geralmente não está indicada, mas deve ser avaliada de forma individualizada. É importante avaliar-se o tipo da exposição e o risco potencial. Deve-se considerar os fatores clínico-epidemiológicos envolvidos e a motivação que o indivíduo exposto tenha para tomar a medicação.

Recomenda-se que a quimioprofilaxia com anti-retrovirais seja iniciada em um prazo máximo de até 72 horas, preferencialmente o mais precoce após o contato sexual de risco. É importante informar à vítima e à pessoa exposta sobre os efeitos colaterais associados com a terapia e a necessidade de adesão estrita ao esquema. Deve-se esclarecer que a proteção conferida pela profilaxia contra a infecção pelo HIV não é absoluta, mesmo com início precoce e adesão completa ao esquema, não existindo estudos controlados que comprovem a sua real eficácia nestas situações.

Embora não exista nenhum esquema anti-retroviral devidamente avaliado nestas situações, recomenda-se a utilização de drogas potentes do ponto de vista virológico, com baixo potencial de toxicidade e com boa capacidade de adesão. Recomenda-se como primeira escolha o uso de esquemas envolvendo duas ou três drogas em duas tomadas diárias e com a menor carga de comprimidos/cápsulas e toxicidade possíveis. Nas situações em que não se conhece o estado sorológico do agressor sugere-se usar, nos casos elegíveis, a associação de AZT e 3TC, preferencialmente combinados na mesma formulação, associados ou não ao nelfinavir ou ao indinavir (combinado ao ritonavir em baixa dose, como adjuvante farmacológico). Em crianças, o esquema recomendado seria a associação AZT + 3TC (ambos disponíveis em solução oral) com ou sem ritonavir (disponível em solução oral para crianças menores) ou indinavir (disponível para crianças que podem engolir cápsulas). Entretanto, quando o agressor sabidamente HIV+ está em uso de drogas anti-retrovirais, recomenda-se que, caso indicado o uso de quimioprofilaxia, a escolha de um esquema medicamentoso potente seja feita de forma individualizada, e preferencialmente avaliada por um especialista no manuseio de anti-retrovirais. A ocorrência de interações medicamentosas com outras profilaxias, tais como o uso de contraceptivos hormonais de emergência em situações de estupro, devem ser consideradas na seleção dos esquemas anti-retrovirais e/ou hormonais.

Em diversos estudos tem-se observado uma alta frequência de abandono, devido principalmente à ocorrência de efeitos colaterais. Sugere-se portanto que seja oferecido um aconselhamento detalhado à pessoa exposta e o emprego de estratégias destinadas a melhorar a adesão à profilaxia. Adicionalmente, pode-se empregar o tratamento supervisionado, com acompanhamento clínico-psicológico e a dispensação dos medicamentos em caráter semanal. Serviços especializados no atendimento de vítimas de violência sexual estão particularmente capacitados para isto, envolvendo ainda outras profilaxias igualmente importantes e o recurso a equipes multidisciplinares capacitadas para o acolhimento adequado deste tipo de paciente.

**O uso de anti-retrovirais na quimioprofilaxia para a transmissão do HIV é apenas uma entre as diversas ações a serem consideradas no atendimento de vítimas de violência sexual. Assim, para a sua adequada abordagem é fundamental que as pessoas expostas com indicação desse tipo de profilaxia sejam encaminhadas para serviços de referência capazes de fazer este atendimento integral. A disponibilização de anti-retrovirais para esse tipo de ação, bem como o uso de quimioprofilaxias para outras DST, contracepção hormonal de emergência e abordagem clínica/psicossocial desses pacientes deve ser feita exclusivamente por profissional qualificado, conforme protocolo operacional para atendimento à vítimas de violência sexual estabelecido em serviços de referência e credenciados pelo Ministério da Saúde.**

### Quadro I: Recomendações para início de terapia anti-retroviral

<b>Assintomáticos sem contagem de células T-CD4+ disponível</b>	<b>Não tratar</b> <sup>(1)</sup>
<b>Assintomáticos com CD4 &gt; 350 células/mm<sup>3</sup></b>	<b>Não tratar</b>
<b>Assintomáticos com CD4 entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup></b>	<b>Considerar tratamento</b> <sup>(2,3,4)</sup>
<b>Assintomáticos com CD4 &lt; 200 células/mm<sup>3</sup></b>	<b>Tratar + QP para IO</b> <sup>(5)</sup>
<b>Sintomáticos</b> <sup>(6)</sup>	<b>Tratar + QP para IO</b> <sup>(5)</sup>

1. Em situações excepcionais, a introdução da terapia anti-retroviral (e de profilaxias primárias) deve ser considerada para pacientes com menos de 1.000 linfócitos totais/mm<sup>3</sup>, especialmente se hemoglobina < 13g/dl, pela grande probabilidade da contagem de células T-CD4+ ser < 200/mm<sup>3</sup>.
2. Tendo em vista que o risco de desenvolvimento de infecções oportunistas a curto prazo é baixo, muitos especialistas preferem não iniciar o tratamento e monitorar o paciente com realização de contagens de células T-CD4+ e quantificação da carga viral plasmática. No caso de se optar pelo início do tratamento, é de grande importância considerar a motivação do paciente e a probabilidade de adesão antes de iniciar o tratamento.
3. **Para pacientes assintomáticos com contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350 e na impossibilidade da realização freqüente (no mínimo três vezes ao ano) de contagens de células T-CD4+, o tratamento deverá ser iniciado, observando-se as características individuais de motivação para manter adesão.**
4. Quanto mais próxima de 200 células/mm<sup>3</sup> for a contagem de células T-CD4+ e/ou maior a carga viral (particularmente > 100.000 cópias/ml), mais forte será a indicação para ser iniciada a terapia anti-retroviral.
5. Pneumonia por *P. carinii* e toxoplasmose.
6. Ver definição no Quadro II

### Quadro II. Manifestações clínicas que caracterizam imunodeficiência moderada a grave em pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV comprovado laboratorialmente

#### IMUNODEFICIÊNCIA MODERADA

- Perda de peso > 10% do peso corporal
- Diarréia crônica sem etiologia definida, com duração de mais de 1 mês
- Febre prolongada sem etiologia definida (intermitente ou constante), por mais de 1 mês
- Candidíase oral
- Candidíase vaginal recorrente
- Leucoplasia pilosa oral
- Tuberculose pulmonar atípica (\*)
- Herpes zoster
- Infecções recorrentes do trato respiratório (pneumonia, sinusite)

#### IMUNODEFICIÊNCIA GRAVE

- Pneumonia por *Pneumocystis carinii*
- Toxoplasmose cerebral
- Criptosporidíase com diarréia persistente, por mais de 1 mês
- Isosporíase com diarréia persistente, por mais de 1 mês
- Doença por Citomegalovírus (CMV) de um órgão que não seja o fígado, o baço ou os linfonodos
- Infecção pelo herpesvírus, com acometimento mucocutâneo, por mais de 1 mês, ou visceral de qualquer duração
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Histoplasmose extrapulmonar ou disseminada
- Candidíase do esôfago, traquéia, brônquios ou pulmões
- Micobacteriose atípica disseminada (\*)
- Sepses recorrentes por salmonela (não-tifóide)
- Tuberculose extrapulmonar ou disseminada
- Linfoma primário do cérebro
- Outros linfomas não-Hodgkin de células B
- Sarcoma de Kaposi
- Criptococose extrapulmonar

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

### Quadro III: ESQUEMAS ANTI-retrovirais preferenciais e alternativos para início de tratamento

SITUAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL	ESQUEMAS PREFERENCIAIS <sup>(1)</sup>	ESQUEMAS ALTERNATIVOS <sup>(2)</sup>
Pacientes assintomáticos com contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350/mm <sup>3</sup>	2 ITRN <sup>(3)</sup> + EFZ ou NVP 2 ITRN <sup>(3)</sup> + IDV, NFV ou IDV/r <sup>(4)</sup> AZT + 3TC + ABC <sup>(5)</sup>	2 ITRN <sup>(3)</sup> + APV/r <sup>(4,6)</sup> , RTV <sup>(6)</sup> ou LPV/r <sup>(4)</sup>
Pacientes assintomáticos com contagem de células T-CD4+ abaixo de 200/mm <sup>3</sup> <sup>(7)</sup>  Pacientes sintomáticos	2 ITRN <sup>(3)</sup> + IDV, NFV, IDV/r <sup>(4)</sup> ou LPV/r <sup>(4)</sup> 2 ITRN <sup>(3)</sup> + EFZ <sup>(8)</sup>	2 ITRN <sup>(3)</sup> + SQV/RTV <sup>(9)</sup> 2 ITRN <sup>(3)</sup> + APV/r <sup>(4,6)</sup> 2 ITRN <sup>(3)</sup> + NVP <sup>(8)</sup> 2 ITRN <sup>(3)</sup> + RTV <sup>(6)</sup> AZT + 3TC + ABC <sup>(5)</sup>
Pacientes com co-infecção HIV-tuberculose	2 ITRN <sup>(3)</sup> + EFZ 2 ITRN <sup>(3)</sup> + SQV/RTV AZT + 3TC + ABC <sup>(5)</sup>	2 ITRN <sup>(3)</sup> + RTV <sup>(6)</sup>
ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo AZT = zidovudina; ddI = didanosina; d4T = estavudina; 3TC = lamivudina; ABC = abacavir		
ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo EFZ = efavirenz; NVP = nevirapina		
IP = inibidor da protease IDV = indinavir; NFV = nelfinavir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; APV = amprenavir; LPV = lopinavir; r = ritonavir como adjuvante farmacológico		

- (1) Esquemas preferenciais são as combinações de ARV consideradas como melhor escolha, por apresentarem alta potência virológica, menor risco de toxicidade e/ou melhor comodidade posológica.
- (2) Esquemas alternativos são as combinações de ARV que apesar de virológicamente efetivas, foram pouco avaliadas em estudos clínicos ou apresentam menor tolerabilidade e/ou maior risco de toxicidade e de baixa adesão.
- (3) As associações de 2 ITRN consideradas como preferenciais são: AZT/3TC, AZT/ddI, d4T/3TC e d4T/ddI. Essas combinações foram largamente avaliadas em ensaios clínicos e são equivalentes entre si do ponto de vista de eficácia virológica. A associação ddI/3TC, apesar de virológicamente efetiva, foi pouco avaliada em ensaios clínicos controlados.
- (4) Nessas situações, o ritonavir atua como adjuvante farmacológico nos esquemas associados com amprenavir, indinavir e lopinavir. Nas situações de início de tratamento a associação IDV/r poderá ser utilizada na dosagem de IDV 800 mg + RTV 100 mg 2x/dia.
- (5) Em pacientes com carga viral muito elevada (> 100.000 cópias/ml) e/ou contagem de células T-CD4+ muito baixas (< 200 células/mm<sup>3</sup>), o esquema com AZT+3TC+ABC pode ter eficácia virológica inferior a outros esquemas.
- (6) O uso do ritonavir como único IP e a associação amprenavir + ritonavir, apresentam menor tolerabilidade e maior risco de baixa adesão ao tratamento.
- (7) Alguns especialistas sugerem que seja utilizado IP na terapia inicial para pacientes com contagem de células T-CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup> pela maior experiência com esta classe de medicamentos.
- (8) Em pacientes em início de tratamento com ITRNN, sintomáticos e/ou com contagem de células T-CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>, deve-se utilizar efavirenz como o ITRNN preferencial, reservando-se a nevirapina como opção para situações de contra-indicação ou toxicidade/intolerância ao primeiro.
- (9) A associação SQV/RTV embora possa ser utilizada como opção de esquema inicial em pacientes mais graves, deve preferencialmente ser reservada para esquemas de resgate. O SQV não está recomendado como único IP do esquema devido à sua baixa biodisponibilidade.

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

## Quadro IV: Associações e esquemas de tratamento inaceitáveis

### Monoterapias <sup>(1)</sup>

AZT + d4T

ddC + ddI

ddC + d4T

ddC + 3TC

ABC não associado ao AZT+3TC <sup>(2)</sup>

1 ITRN + 1 IP (em terapia dupla)

1 ITRN + 1 ITRNN (em terapia dupla)

1 ITRNN + 1 IP (em terapia dupla)

Indinavir + saquinavir

Nelfinavir + delavirdina

Ritonavir + delavirdina

Saquinavir + delavirdina

Saquinavir + nevirapina, exceto combinado com ritonavir

Saquinavir + efavirenz, exceto combinado com ritonavir

Amprenavir não associado ao ritonavir <sup>(3)</sup>

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

Três ou mais inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, exceto AZT+3TC+ABC <sup>(2)</sup>

Três ou mais inibidores da protease (exceto em esquemas com IP onde o RTV é utilizado como adjuvante farmacológico)

Cinco ou mais anti-retrovirais, exceto quando 2 ITRN + ITRNN associado a SQV/RTV, APV/r, IDV/r ou LPV/r

(1) Exceto para uso de AZT em gestantes infectadas pelo HIV como esquema de quimioprofilaxia indicado para transmissão vertical.

(2) Em indivíduos que apresentem intolerância ou toxicidade grave ao AZT, o uso do esquema d4T+3TC+ABC pode ser considerado.

(3) Exceto para pacientes com insuficiência renal e/ou hepática.

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

TRATAMENTO ANTERIOR	ESQUEMA DE TRATAMENTO RECOMENDADO <sup>(1)</sup>
2 ITRN ou AZT + 3TC + ABC	2 ITRN (nova combinação sendo pelo menos com 1 novo) + ITRNN (EFZ ou NVP) ou 2 ITRN (nova combinação sendo pelo menos com 1 novo) + IP (IDV, NFV, IDV/r <sup>(2)</sup> , APV/r <sup>(2,4)</sup> ou LPV/r <sup>(2)</sup> ) ou 2 ITRN (nova combinação sendo pelo menos com 1 novo) + SQV/RTV
2 ITRN + ITRNN	2 ITRN (nova combinação sendo pelo menos com 1 novo) + IP (NFV, IDV, RTV <sup>(4)</sup> , IDV/r <sup>(2)</sup> , APV/r <sup>(2,4)</sup> ou LPV/r <sup>(2)</sup> ) ou 2 ITRN (nova combinação sendo pelo menos com 1 novo) + SQV/RTV
2 ITRN associado a:	2 ITRN (nova combinação sendo pelo menos com 1 novo) associado a :
INDINAVIR	1 ITRNN (EFZ ou NVP) <sup>(3)</sup> 1 ITRNN + IP (NFV, IDV/r <sup>(2)</sup> , LPV/r <sup>(2)</sup> ou APV/r <sup>(2,4)</sup> ) SQV/RTV <sup>(5)</sup>
NELFINAVIR	1 ITRNN (EFZ ou NVP) <sup>(3)</sup> 1 ITRNN + IP (IDV, RTV <sup>(4)</sup> , APV/r <sup>(2,4)</sup> , IDV/r <sup>(2)</sup> ou LPV/r <sup>(2)</sup> ) SQV/RTV <sup>(5)</sup>
RITONAVIR	1 ITRNN (EFZ ou NVP) <sup>(3)</sup> 1 ITRNN + IP (NFV ou APV/r <sup>(2,4)</sup> , IDV/r <sup>(2)</sup> ou LPV/r <sup>(2)</sup> ) SQV/RTV <sup>(5)</sup>
SAQUINAVIR	1 ITRNN (EFZ ou NVP) <sup>(3)</sup> 1 ITRNN + IP (IDV, NFV, RTV <sup>(4)</sup> , IDV/r <sup>(2)</sup> , LPV/r <sup>(2)</sup> ou APV/r <sup>(2,4)</sup> )
LOPINAVIR/r	1 ITRNN (EFZ ou NVP) <sup>(3)</sup> 1 ITRNN + APV/r <sup>(2,4)</sup> ou SQV/RTV <sup>(5)</sup>
ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo AZT = zidovudina; ddI = didanosina; d4T = estavudina; 3TC = lamivudina; ABC = abacavir	
ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo EFZ = efavirenz; NVP = nevirapina	
IP = inibidor da protease IDV = indinavir; NFV = nelfinavir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; APV = amprenavir; LPV = lopinavir; r = ritonavir como adjuvante farmacológico	

- (1) As opções terapêuticas não seguem nenhuma preferência ou hierarquia
- (2) Nessas situações, o ritonavir atua como adjuvante farmacológico nos esquemas associados com amprenavir, indinavir e lopinavir. Nas situações de resgate terapêutico a associação IDV/r poderá ser utilizada nas seguintes dosagens: IDV 800mg + RTV 100mg 2x/dia e IDV 800mg + RTV 200mg 2x/dia.
- (3) Em pacientes sem exposição prévia a ITRNN.
- (4) O uso do ritonavir como único IP e a associação amprenavir + ritonavir, apresentam menor tolerabilidade e maior risco de baixa adesão ao tratamento.
- (5) A associação SQV/RTV, embora possa ser utilizada como opção em esquema inicial em pacientes mais graves, deve ser preferencialmente ser reservada para esquemas de resgate. O SQV não está recomendado como único IP do esquema devido a sua baixa biodisponibilidade.

## Quadro VI-a: Apresentação, posologia e interação com alimentos dos medicamentos anti-retrovirais

### INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO

Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida plasmática	Posologia na insuficiência renal ou hepática *	Interação com alimento
ABACAIR	ABC	Comprimido 300mg	300mg 2x/dia	1,5h	Não necessita de ajuste na posologia	Administrar com ou sem alimentos.
DIDANOSINA	ddI	Comprimido 25 e 100mg	≥ 60kg: 400mg 1x/dia ou 200mg 2x/dia < 60kg: 250-300mg 1x/dia ** ou 125 mg 2x/dia	1,6h	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 200mg/d < 10: 100mg/d	Administrar ≥ 30 minutos antes ou ≥ 2 horas após alimentação.
ESTAVUDINA	d4T	Cápsula 30 e 40mg	≥ 60kg: 40mg 2x/dia < 60kg: 30mg 2x/dia	1,4h	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 15-20mg 2x/d <10: 15-20mg/d	Administrar com ou sem alimentos.
LAMIVUDINA	3TC	Comprimido 150mg Comprimido AZT+3TC 300+150mg	150mg 2x/dia <50kg: 2mg/kg 2x/dia	5 – 7h	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 150mg/d < 10: 50mg/d	Administrar com ou sem alimentos.
ZALCITABINA	ddC	Comprimido 0,75mg	0,75mg 3x/dia	1,2 – 2h	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 0,75mg 2x/d < 10: 0,75mg 1x/d	Administrar com ou sem alimentos.
ZIDOVUDINA	AZT ou ZDV	Cápsula 100mg Comprimido AZT+3TC 300+150mg	300mg 2x/dia, ou 200mg 3x/dia	1,1h	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 300mg 2x/d < 10: 300mg 1x/d  Insuficiência Hepática: 200mg 2x/dia	Administrar com ou sem alimentos.

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

Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida Plasmática	Posologia na insuficiência renal ou hepática *	Interação com alimento
DELAVIRDINA	DLV	Comprimido 100mg	400mg 3x/dia	5,8h	Não necessita ajuste (não dialisável)	Administrar com ou sem alimentos.
EFAVIRENZ	EFZ	Cápsula 200mg	600mg 1x/dia	40 – 55h	Não necessita ajuste (dialisável)	Administrar com ou sem alimentos, evitando somente refeições muito gordurosas.
NEVIRAPINA	NVP	Comprimido 200mg	200mg 2x/dia Iniciar com 200mg/dia durante 14 dias, e ↑ para dose usual na ausência de exantema. Interrupção > 7 dias, reiniciar com 200mg/dia.	25 – 30h	Não necessita ajuste (não dialisável)	Administrar com ou sem alimentos.

\* A experiência com anti-retrovirais em indivíduos portadores de insuficiência renal ou hepática é limitada. Por isso, mesmo nas situações onde não há indicação de ajuste de dose, recomenda-se utilizar com cuidado.

\*\* A dose usual de ddI para pacientes < 60kg é de 250mg/dia. Entretanto, como o Ministério da Saúde não disponibiliza comprimidos de 150mg, sugere-se o uso na dose de 300mg 1x/dia.

**O abacavir apresenta risco de reações graves de hipersensibilidade, potencialmente fatais. Sempre que houver suspeita dessas reações, a droga deve ser imediatamente suspensa e está formalmente contraindicada a sua reintrodução. Para outros fármacos que apresentam risco potencial de reações de**

hipersensibilidade como nevirapina e efavirenz, observar a extensão da reação e caso ela persista ou progrida após alguns dias, é recomendado suspender a droga

### Quadro VI-b: Apresentação, posologia e interação com alimentos dos medicamentos anti-retrovirais

#### INIBIDORES DA PROTEASE

Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida Plasmática	Posologia na Insuficiência Renal ou Hepática*	Interação com alimento
AMPRENAVIR	APV	Cápsula 150 mg	APV 600-1200mg 2x/dia + RTV 100-200mg 2x/dia <sup>§</sup>	7 – 10,5h	Insuficiência Renal: Não necessita ajuste (não dialisável)  Insuficiência Hepática: 300-450mg 2x/d (não associar ao RTV)	Administrar com ou sem alimentos, evitando somente refeições muito gordurosas.
INDINAVIR	IDV	Cápsula 400mg	800mg 8/8h  Associado com RTV: IDV 800mg 2x/dia + RTV 100-200mg 2x/dia	1,5 – 2h	Insuficiência Renal: Não necessita ajuste  Insuficiência Hepática: 600 mg 3x/dia (não associar ao RTV)	Administrar ≥ 1 hora antes ou ≥ 2 horas após alimentação. Alternativamente, o IDV pode ser administrado com alimentos de baixo teor de gordura/proteína. <b>Associado ao RTV: administrar com ou sem alimento.</b>
LOPINAVIR/r	LPV/r	Cápsula 133,3/33,3mg	400/100mg (3 cápsulas) 2x/dia  Associado com EFZ ou NVP: ajustar a dose para 533/133mg (4 cápsulas) 2x/dia	5 – 6h	Não necessita ajuste (não dialisável)	Administrar com alimentos.
NELFINAVIR	NFV	Comprimido 250mg	1250mg 2x/dia ou 750mg 3x/dia	3,5 – 5h	Não necessita ajuste (não dialisável)	Administrar com alimentos.

\* A experiência com anti-retrovirais em indivíduos portadores de insuficiência renal ou hepática é limitada. Por isso, mesmo nas situações onde não há indicação de ajuste de dose, recomenda-se utilizar com cuidado.

§ As doses de APV associados com RTV e/ou EFZ ainda não estão bem estabelecidas. Alguns autores sugerem o uso de APV 600-750mg 2x/dia + RTV 100mg 2x/dia quando este está associado somente com RTV (sem EFZ).

## Quadro VI-c: Apresentação, posologia e interação com alimentos dos medicamentos anti-retrovirais

### INIBIDORES DA PROTEASE

Nome Genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida Plasmática	Posologia na Insuficiência Renal ou Hepática*	Interação com alimento
RITONAVIR	RTV	Cápsula 100mg	<p>Associado com SQV: RTV 400mg 2x/dia + SQV 400mg 2x/dia ou</p> <p>Associado com IDV: RTV 100-200mg 2x/dia + IDV 800mg 2x/dia</p> <p>Associado com APV<sup>§</sup>: RTV 100-200mg 2x/dia + APV 600-1200mg 2x/dia</p> <p><b>ATENÇÃO:</b> RTV 600mg 2x/dia: Iniciar com dose de 300mg 2x/dia e ↑ 100mg 2x/dia, a cada 3 ou 4 dias, até atingir a dose usual, no máximo, em 14 dias</p> <p>RTV 400mg 2x/dia: Iniciar com dose de 300mg 2x/dia por 2 dias e no 3º dia, aumentar para 400mg 2x/dia</p> <p>RTV 100-200mg 2x/dia: sem necessidade de escalonamento de doses</p>	3 – 5h	<p>Insuficiência Renal: Não necessita ajuste (não dialisável).</p> <p>Insuficiência Hepática: Evitar uso.</p>	Administrar, preferencialmente, com alimento para melhorar a tolerância.
SAQUINAVIR	SQV	Cápsula 200mg	Associado com RTV: SQV (cápsula mole ou dura) 400mg 2x/dia + RTV 400mg 2x/dia	1 – 2h	Não necessita ajuste (não dialisável)	Quando associado ao RTV, não é necessário administrar com alimentos gordurosos.

\*A experiência com anti-retrovirais em indivíduos portadores de insuficiência renal ou hepática é limitada. Por isso, mesmo nas situações onde não há indicação de ajuste de dose, recomenda-se utilizar com cuidado.

§ As doses de APV associados com RTV e/ou EFZ ainda não estão bem estabelecidas. Alguns autores sugerem o uso de APV 600-750mg 2x/dia + RTV 100mg 2x/dia quando este está associado somente com RTV (sem EFZ).

**Uso de ARV na Gestação: Estudos experimentais demonstraram efeitos teratogênicos e/ou embriotóxicos graves associados ao efavirenz, zalcitabina e hidroxiuréia. O amprenavir na apresentação de solução oral, pelo conteúdo de propilenoglicol, é contra-indicada em gestantes pela possibilidade de induzir acidose láctica grave com risco fetal, deficiência de ossificação e alterações tímicas. O indinavir deve ser evitado na gestante pelo risco elevado de hiperbilirrubinemia e nefrolitíase. Portanto, esses anti-retrovirais devem ser evitados durante a gravidez e utilizados com precaução nas mulheres em idade fértil, garantindo-lhes o acesso a métodos contraceptivos seguros. Não existem estudos conclusivos para contra-indicação absoluta do amprenavir (na forma de cápsula), delavirdina e abacavir**

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

<b>ABACAVIR</b>		
<b>Efeitos adversos</b>	<b>Interações com ARV</b>	<b>Outras interações</b>
Reação de hipersensibilidade (potencialmente fatal em situações de nova exposição <sup>(1)</sup> ), náusea, vômito, diarreia, cefaléia, febre, exantema, anorexia, fadiga, ↑ CPK, acidemia/acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose hepática.	<b>Nota:</b> O uso do abacavir está restrito à associação AZT+3TC+ABC. Em indivíduos que apresentem intolerância ou toxicidade grave ao AZT, o uso do esquema d4T+3TC+ABC pode ser considerado	Álcool (↑ ABC). Evitar uso ou tomar com moderação.
<b>DIDANOSINA</b>		
Neurotoxicidade (neuropatia periférica, atrofia de retina), pancreatite, intolerância gastrointestinal (diarreia, náusea, vômitos, dor abdominal e úlceras bucais), hepatite com aumento das transaminases, exantema, cefaléia, mielossupressão, hipocalemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, acidemia/acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose hepática.	<b>Inibidores da protease e delavirdina</b> (↓ da absorção). Administrar com intervalo mínimo de 1 hora. <b>Zalcitabina</b> (↑ risco de neuropatia periférica e pancreatite). Evitar uso concomitante. <b>Nota:</b> a combinação de ddi+d4T, apesar do potencial para neurotoxicidade aditiva tem se mostrado segura e eficaz. Entretanto, seu uso deve ser evitado em gestantes	Medicamentos cuja absorção sejam dependente da acidificação gástrica, tais como dapsona, cetoconazol, itraconazol, tetraciclina e fluoroquinolonas, devem ser administrados 1 a 2h antes ou depois do ddi. Medicamentos associados com pancreatite, tais como etambutol e pentamidina, devem ser evitados ou administrados com precaução. Álcool (↑ toxicidade). Evitar uso ou tomar com moderação. Medicamentos associados com neuropatia periférica, tais como etambutol, etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetimida, isoniazida, vincristina e cisplatina, devem ser evitados ou administrados com precaução. Metadona (↓ ddi). Considerar aumento de dose de ddi Ganciclovir e ribavirina (↑ ddi). Monitorar toxicidade do ddi
<b>ESTAVUDINA</b>		
Neuropatia periférica, anemia, cefaléia, aumento das transaminases, pancreatite, citopenias, acidemia/acidose láctica, hepatomegalia grave com esteatose hepática, insônia, ansiedade, ataque de pânico	<b>Zidovudina</b> (potencial para redução da atividade anti-retroviral). Evitar uso concomitante. <b>Zalcitabina</b> (↑ risco de toxicidade). Evitar uso concomitante. <b>Nota:</b> a combinação de ddi+d4T, apesar do potencial para neurotoxicidade aditiva, tem se mostrada segura e eficaz. Entretanto, seu uso deve ser evitado em gestantes	Medicamentos associados com neuropatia periférica, tais como etambutol, etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetimida, isoniazida, vincristina e cisplatina, devem ser evitados ou administrados com precaução. Metadona (↓ d4T). Não há necessidade de ajuste de dose.

(1) Pacientes que apresentam sinais e sintomas sugestivos de reação de hipersensibilidade ao abacavir (febre, fadiga, sintomas GI, tais como: náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia, exantema e sintomas respiratórios, tais como faringite, dispnéia e tosse) devem suspender o seu uso imediatamente. O abacavir nunca deve ser reintroduzido após a reação de hipersensibilidade, pois sintomas ainda mais graves podem reaparecer em poucas horas, com risco de hipotensão arterial grave e morte. A reintrodução do abacavir, quando da sua interrupção por outras razões que não hipersensibilidade, deve ser realizada com extrema cautela e sob vigilância médica, já que mesmo nesta circunstância poderão ocorrer reações graves.

## Quadro VII-b. Efeitos adversos mais frequentes e interações medicamentosas mais importantes dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo

## importantes dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo

### LAMIVUDINA

Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Cefaléia, náusea, diarreia, dor abdominal, fadiga, tosse, insônia, alteração de comportamento, anemia e neutropenia, neuropatia periférica, mialgia, pancreatite, exantema, paroníquia, acidemia/acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose hepática.	<b>Zalcitabina</b> (potencial antagonismo). Evitar uso concomitante.	SMX-TMP (↑ 3TC). Não há necessidade de ajuste de dose.

### ZALCITABINA

Neuropatia periférica, estomatite, ulcerações esofagianas, exantema, pancreatite, hepatite, cardiomiopatia, convulsões, acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose.	<b>Didanosina</b> (↑ risco de neuropatia periférica e pancreatite). Evitar uso concomitante. <b>Estavudina</b> (↑ risco de toxicidade). Evitar uso concomitante. <b>Lamivudina</b> (potencial antagonismo). Evitar uso concomitante.	Medicamentos associados com neuropatia periférica, tais como etambutol, etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetimida, vincristina e cisplatina, devem ser evitados ou administrados com precaução. Isoniazida (↑ risco de toxicidade e ↓ AUC de INH). Evitar o uso concomitante ou administrar com precaução e com pelo menos 1 hora de intervalo. Álcool e medicamentos associados com pancreatite, tais como etambutol e pentamidina, devem ser evitados ou administrados com precaução.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### ZIDOVUDINA

Anemia, neutropenia, leucopenia, plaquetopenia, náuseas, vômitos, astenia, mal-estar geral, cefaléia, miopatia, insônia, hiperpigmentação cutâneas, ungueal e de mucosas, alteração das provas hepáticas e hepatite, acidemia/acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose hepática.	<b>Estavudina</b> (potencial para redução da atividade anti-retroviral). Evitar uso concomitante.	Ganciclovir, anfotericina B, flucitosina, SMX-TMP, dapsona, pirimetamina, citostáticos, sulfadiazina e interferon (↑ risco de toxicidade hematológica). Monitorar anemia e neutropenia. Probenecida, fluconazol, paracetamol, metadona, atovaquona, ácido valpróico (↑ AZT). Monitorar toxicidade do AZT.
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Quadro VII-c: Efeitos adversos mais frequentes e interações medicamentosas mais

## importantes dos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo

### DELAVIRDINA

Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
Exantema, cefaléia, ↑ das transaminases, náusea, diarreia, fadiga e alterações fetais.	<p><b>Didanosina</b> (↓ absorção da DLV). Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p><b>Indinavir</b> (↑ IDV). Reduzir a dose de IDV para 600mg 8/8h<sup>(2)</sup>.</p> <p>A delavirdina não deve ser co-administrada com <b>amprenavir, lopinavir/r, nelfinavir, ritonavir, saquinavir ou outros ITRNN</b>.</p>	<p>A delavirdina não deve ser co-administrada com rifampicina, rifabutina, sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, terfenadina, astemizol, cisaprida, antagonistas-H2, inibidores da bomba de prótons, anfetaminas, nifedipina, midazolam, alprazolam ou triazolam.</p> <p>Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína (↓ DLV). Considerar alternativas terapêuticas.</p> <p>A delavirdina ↑ potencial toxicidade de claritromicina, dapsona, quinidina e warfarina.</p> <p>Antiácidos (↓ absorção de DLV). Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p>Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/48horas.</p>

### EFAVIRENZ

Exantema, sintomas neuropsiquiátricos (confusão mental, alterações de pensamento, dificuldade de concentração, despersonalização, sonhos bizarros, vertigem, insônia, sonolência, amnésia, agitação, alucinações, depressão e euforia), ginecomastia, exantema, ↑ das transaminases, hiperlipidemia com aumento dos níveis de colesterol e triglicérides, teratogenicidade (em macacas).	<p><b>Amprenavir</b> (↓ APV). Quando associado ao RTV, a dose do APV pode ser reduzida para 600-750mg 2x/dia.</p> <p><b>Indinavir</b> (↓ IDV). Aumentar a dose de IDV para 1000mg 8/8h<sup>(2)</sup>.</p> <p><b>Lopinavir/r</b> (↓ LPV). Aumentar a dose de LPV/r para 533/133mg 2x/dia</p> <p><b>Nelfinavir</b> (↑ NFV). Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p><b>Ritonavir</b> (↑ RTV e EFZ). Em caso de intolerância, considerar redução da dose de RTV para 500mg 2x/dia.</p> <p><b>Saquinavir</b> (↓ SQV e EFZ). Administrar somente associado com RTV.</p> <p>O efavirenz não deve ser co-administrado com <b>outros ITRNN</b>.</p>	<p>O efavirenz não deve ser co-administrado com: astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, derivados do ergot e claritromicina.</p> <p>Rifampicina (↓ EFZ). Apesar de alguns estudos sugerirem o aumento da dose de EFZ para 800mg/dia, não se recomenda o ajuste de dose como rotina.</p> <p>Rifabutina (↓ rifabutina). Ajustar a dose de rifabutina para 450mg/dia.</p> <p>Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (potencial para ↓ dos níveis séricos de EFZ e dos anticonvulsivantes). Considerar alternativas terapêuticas.</p> <p>Metadona (↓ metadona). Considerar ajuste na dose de metadona</p> <p>Erva de São João, suplementos a base de alho (↓ EFZ). Evitar uso concomitante</p> <p>O efavirenz ↑ níveis séricos do etinilestradiol, porém as implicações desse fato não são claras.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### NEVIRAPINA

Exantema, Síndrome de Stevens Johnson, hepatite, aumento das transaminases, febre, fadiga, náusea, cefaléia e toxicidade hematológica (raro).	<p><b>Indinavir</b> (↓ IDV). Considerar ajuste da dose de IDV para 1000mg 8/8h<sup>(2)</sup>.</p> <p><b>Lopinavir/r</b> (↓ LPV). Aumentar a dose de LPV/r para 533/133mg 2x/dia</p> <p><b>Nelfinavir</b> (↑ NFV). Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p><b>Ritonavir</b> (↓ RTV). Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p><b>Saquinavir</b> (↓ SQV). Administrar somente associado com RTV.</p> <p>A nevirapina não deve ser co-administrada com <b>amprenavir ou outros ITRNN</b></p>	<p>A nevirapina não deve ser co-administrada com: rifampicina, cetoconazol e erva de São João.</p> <p>Metadona (↓ metadona). Considerar ajuste na dose de metadona</p> <p>Atenção: A NVP ↓ etinilestradiol. Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(2) O Ministério da Saúde disponibiliza indinavir somente na apresentação de cápsulas de 400mg.

## Quadro VII-d: Efeitos adversos mais frequentes e interações medicamentosas mais importantes dos inibidores da protease

<b>AMPRENAVIR</b>		
<b>Efeitos adversos</b>	<b>Interações com ARV</b>	<b>Outras interações</b>
<p>Diarréia, náusea, vômitos, flatulência, parestesia oral, exantema, cefaléia, aumento das transaminases, do colesterol e dos triglicerídeos, lipodistrofia, hiperglicemia e diabetes. Acidose láctica em gestantes e crianças abaixo de 2 anos induzida por proplienoglicol (solução oral)</p>	<p><b>Didanosina</b> (↓ absorção de APV). Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p><b>Efavirenz</b> (↓ APV). Quando associado ao RTV, a dose do APV pode ser reduzida para 600-750mg 2x/dia.</p> <p><b>Ritonavir</b> (↑ APV). Utilizar RTV na dose de 100-200mg 2x/dia</p> <p>(*) As doses ideais de APV associado ao RTV e/ou EFZ ainda não estão bem estabelecidas</p>	<p>O amprenavir não deve ser co-administrado com rifampicina, sinvastatina, lovastatina, astemizol, terfenadina, cisaprida, derivados do ergot, bepridil, midazolam, triazolam, erva de São João e vitamina E</p> <p>Rifabutina (↓ APV e ↑ rifabutina). Ajustar dose de rifabutina</p> <p>Amiodarona, clozapina, lidocaína, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, quinidina, metronidazol, dissulfiram, antidepressivos tricíclicos e warfarina. Administrar com precaução.</p> <p>Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/dia.</p> <p>Atenção: Etinilestradiol (↓ potencial dos níveis séricos de etinilestradiol). Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.</p>
<b>INDINAVIR</b>		
<p>Nefrolitíase, atrofia renal, hematúria, piúria estéril, hipertensão arterial, cefaléia, insônia, náusea, vômitos, astenia, fadiga, distúrbios do paladar, alopecia, alteração dos pelos e unhas, xerodermia, xerostomia, dor abdominal, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia indireta assintomática, lipodistrofia, aumento de triglicerídeos, hipercolesterolemia, hiperglicemia, diabetes.</p>	<p><b>Didanosina</b> (↓ absorção de IDV). Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p><b>Delavirdina</b> (↑ IDV). Reduzir a dose de IDV para 600mg 8/8h<sup>(2)</sup>.</p> <p><b>Efavirenz ou nevirapina</b> (↓ IDV). Considerar ajuste da dose de IDV para 1000mg 8/8h<sup>(2)</sup>.</p> <p><b>Ritonavir</b> (↑ IDV). Ajustar as doses para: IDV 800mg 2x/dia+ RTV 100-200mg 2x/dia</p> <p>O indinavir não deve ser co-administrado com <b>saquinavir</b>.</p>	<p>O indinavir não deve ser co-administrado com rifampicina, astemizol, terfenadina, cisaprida, sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, midazolam, triazolam e erva de São João.</p> <p>Rifabutina (↓ IDV e ↑ rifabutina). Ajustar dose de rifabutina</p> <p>Cetoconazol e itraconazol (↑ IDV). Considerar a redução da dose do IDV para 600mg 8/8h<sup>(2)</sup>.</p> <p>Aciclovir (maior risco de nefrolitíase)</p> <p>Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (↓ IDV). Considerar alternativas terapêuticas</p> <p>Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/dia.</p>

(2) O Ministério da Saúde disponibiliza indinavir somente na apresentação de cápsulas de 400mg.

## Quadro VII-e: Efeitos adversos mais frequentes e interações medicamentosas mais importantes dos inibidores da protease

### LOPINAVIR / r

Efeitos adversos	Interações com ARV	Outras interações
<p>Diarréia, cefaléia, astenia, náusea e vômito. ↑ colesterol e triglicérides, e erupção cutânea em pacientes em uso LPV/r com outros ARV, edema inflamatório de membros inferiores, sangramento espontâneo em hemofílicos, pancreatite, hiperglicemia, cetoacidose, diabetes e hepatite.</p>	<p><b>Didanosina</b> (↓ absorção). Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p><b>Efavirenz ou nevirapina</b> (↓ LPV). Aumentar a dose de LPV/r para 533/133mg 2x/dia.</p> <p>Evitar o uso concomitante com <b>delavirdina, nelfinavir ou ritonavir adicional</b></p>	<p>O LPV/r não deve ser co-administrado com: rifampicina, flecainida, propafenona, astemizol, terfenadina, cisaprida, derivados do ergot, pimozida, midazolam, triazolam, lovastatina, sinvastatina ou erva de São João.</p> <p>Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou dexametasona (↓ LPV). Usar com precaução.</p> <p>Atorvastatina ou cerivastatina (↑ inibidores da HMG-coA redutase). Considerar uso de drogas alternativas</p> <p>Rifabutina (↑ rifabutina). Reduzir dose de rifabutina a 75% da dose usual recomendada.</p> <p>Medicamentos com potencial interação que requer estreito monitoramento ou ajuste de dose: amiodarona, bepridil, lidocaína (sistêmica), quinidina, ciclosporina, rapamicina, felodipina, nifedipina, nicardipina, metadona, cetoconazol, itraconazol.</p> <p>Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/48horas.</p> <p>Atenção: Etinilestradiol (↓ potencial dos níveis séricos de etinilestradiol). Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.</p>

### NELFINAVIR

<p>Diarréia (efeito mais frequente), exantema, flatulência, náusea, dor muscular, fraqueza, lipodistrofia, aumento de triglicérides, hipercolesterolemia, hiperglicemia e diabetes.</p>	<p><b>Didanosina</b> (↓ absorção da NFV). Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p><b>Efavirenz ou nevirapina</b> (↑ NFV). Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p><b>Saquinavir</b> (↑ SQV e NFV). Considerar ajuste da dose de SQV (cápsula mole) para 800mg 3x/dia ou 1200mg 2x/dia.</p> <p>O nelfinavir não deve ser co-administrado com <b>delavirdina, amprenavir ou lopinavir/r.</b></p>	<p>O nelfinavir não deve ser co-administrado com: rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, astemizol, terfenadina, cisaprida, midazolam, triazolam e erva de São João.</p> <p>Rifabutina (↓ NFV e ↑ rifabutina). Ajustar dose de rifabutina</p> <p>Bloqueadores de cálcio (possibilidade de aumento dos níveis séricos dos bloqueadores). Monitorar toxicidade.</p> <p>Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (↓ NFV). Considerar alternativas terapêuticas</p> <p>Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/dia.</p> <p><b>Atenção:</b> Etinilestradiol e noretindrona (↓ níveis séricos dos hormônios). Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Quadro VII-f: Efeitos adversos mais frequentes e interações medicamentosas mais importantes dos inibidores da protease

<b>RITONAVIR</b>		
<b>Efeitos adversos</b>	<b>Interações com ARV</b>	<b>Outras interações</b>
<p>Diarréia, náusea, vômitos, dor abdominal, flatulência, dispepsia, alteração no paladar, anorexia, cefaléia, tonturas, insônia, parestesia perioral e periférica, astenia, mialgia, exantema, hepatite, elevação de CPK e ácido úrico, aumento das transaminases, do colesterol e dos triglicerídeos, lipodistrofia, hiperglicemia e diabetes.</p>	<p><b>Didanosina</b> (↓ absorção de RTV). Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p><b>Efavirenz</b> (↑ RTV e EFZ). Em caso de intolerância, considerar redução de dose de RTV para 500mg 2x/dia.</p> <p><b>Nevirapina</b> (↓ RTV). Não há necessidade de ajuste de doses.</p> <p><b>Amprenavir</b> (↑ APV). Utilizar RTV na dose de 100-200mg 2x/dia.</p> <p><b>Indinavir</b> (↑ IDV). Ajustar as doses para: IDV 800mg 2x/dia + RTV 100-200mg 2x/dia</p> <p><b>Saquinavir</b> (↑ SQV). Ajustar as doses para: SQV (cápsula dura ou cápsula gel) 400mg 2x/dia + RTV 400mg 2x/dia.</p> <p>O ritonavir não deve ser co-administrado com <b>delavirdina ou lopinavir/r</b>.</p>	<p>O ritonavir não deve ser co-administrado com: meperidina, piroxicam, propoxifeno, amiodarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, beperidil, derivados do ergot, sinvastatina, lovastatina, astemizol, terfenadina, cisaprida, bupropiona, clozapina, pimizida, clorazepato, alprazolam, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem, erva de São João.</p> <p>Rifampicina (↓ RTV). Não há necessidade de ajuste de dose</p> <p>Rifabutina (↑ rifabutina). Ajustar dose de rifabutina</p> <p>Cetoconazol (↑ cetoconazol). Não exceder a dose de cetoconazol de 200mg/dia.</p> <p>Desipramina (↑ desipramina). Considerar a redução da dose de desipramina.</p> <p>Teofilina (↓ teofilina). Monitorar teofilina</p> <p>Metadona (↓ metadona). Considerar aumento de dose da metadona.</p> <p>Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (possíveis alterações da AUC das drogas). Monitorar os anticonvulsivantes</p> <p>Metronidazol, tinidazol, secnidazol e dissulfiram (efeito antabuse com o conteúdo de álcool da preparação de ritonavir).</p> <p>Suplementos a base de alho aumentam toxicidade do RTV. Evitar uso.</p> <p>Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/48horas.</p> <p>Atenção: Etinilestradiol (↓ etinilestradiol). Usar método contraceptivo alternativo ou adicional.</p>
<b>SAQUINAVIR</b>		
<p>Diarréia, náusea, dor abdominal, fadiga, cefaléia, astenia, dor musculoesquelética, plaquetopenia, aumento de triglicerídeos e das transaminases, hipercolesterolemia, lipodistrofia, hiperglicemia e diabetes.</p>	<p><b>Didanosina</b> (↓ absorção de SQV). Administrar com intervalo mínimo de 1 hora.</p> <p><b>Efavirenz</b> (↓ SQV e EFZ). Administrar somente associado com RTV</p> <p><b>Nevirapina</b> (↓ SQV). Administrar somente associado com RTV</p> <p><b>Nelfinavir</b> (↑ SQV e NFV). Considerar ajuste da dose de SQV (cápsula mole) para 800mg 3x/dia ou 1200mg 2x/dia</p> <p><b>Ritonavir</b> (↑ SQV). Ajustar as doses para: SQV (cápsula dura ou cápsula gel) 400mg 2x/dia + RTV 400mg 2x/dia.</p> <p>O saquinavir não deve ser co-administrado com <b>delavirdina, amprenavir ou indinavir</b></p>	<p>O saquinavir não deve ser co-administrado com sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, rifabutina, astemizol, terfenadina, cisaprida, midazolam, triazolam e erva de São João.</p> <p>Fenobarbital, fenitoína, dexametasona e carbamazepina (↓ SQV). Considerar alternativas Terapêuticas.</p> <p>Rifampicina (↓ SQV). Administrar somente associado com RTV</p> <p>Sildenafil (↑ sildenafil). Não exceder a dose de 25mg/dia.</p> <p>Suplementos a base de alho (↓ SQV). Evitar uso</p>

## QUADRO VIII-a: RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA PACIENTES HIV+ COM TUBERCULOSE

CARACTERÍSTICA DA SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ e carga viral não disponíveis.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o <b>Esquema I (E-1)</b> <sup>(1)</sup> recomendado pelo Ministério da Saúde, aguardar estabilidade clínica e depois realizar contagem de células T-CD4 e de carga viral para avaliação da necessidade de terapia anti-retroviral <sup>(2)</sup> .
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ acima de 350 células/mm <sup>3</sup> (após estabilização do quadro clínico de tuberculose <sup>(2)</sup> ).	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o <b>Esquema I (E-1)</b> <sup>(1)</sup> recomendado pelo Ministério da Saúde; e não iniciar terapia anti-retroviral <sup>(3)</sup> . Entretanto, sugere-se uma reavaliação clínico-imunológica após 30-60 dias do início do tratamento da tuberculose, para melhor definição da conduta.
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350 células/mm <sup>3</sup> e carga viral para HIV <100.000 cópias/ml (após estabilização do quadro clínico de tuberculose <sup>(2)</sup> ).	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o <b>Esquema I (E-1)</b> <sup>(1)</sup> recomendado pelo Ministério da Saúde; e, caso indicado, iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP <sup>(4)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ZDV + 3TC + ABC</b> <sup>(5)</sup></li> <li>• <b>2 ITRN + EFZ</b> <sup>(6,8)</sup></li> <li>• <b>2 ITRN + SQV/RTV</b> <sup>(6)</sup></li> </ul>
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350 células/mm <sup>3</sup> e carga viral para HIV ≥100.000 cópias/ml (após estabilização do quadro clínico de tuberculose <sup>(2)</sup> ).	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o <b>Esquema I (E-1)</b> <sup>(1)</sup> recomendado pelo Ministério da Saúde; e, caso indicado, iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP <sup>(4)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2 ITRN + EFZ</b> <sup>(6,8)</sup></li> <li>• <b>2 ITRN + SQV/RTV</b> <sup>(6)</sup></li> </ul>
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ abaixo de 200 células/mm <sup>3</sup> (após estabilização do quadro clínico de tuberculose <sup>(2)</sup> ).	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o <b>Esquema I (E-1)</b> <sup>(1)</sup> recomendado pelo Ministério da Saúde; e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP <sup>(4)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2 ITRN + EFZ</b> <sup>(6,8)</sup></li> <li>• <b>2 ITRN + RTV/SQV</b> <sup>(6)</sup></li> </ul>
Paciente HIV+ com meningoencefalite tuberculosa.	Tratar a tuberculose durante nove meses, utilizando o <b>Esquema II (E-2)</b> <sup>(7)</sup> recomendado pelo Ministério da Saúde; e iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral por esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP, a serem escolhidos conforme parâmetros de contagem de células T-CD4+ e carga viral para pacientes HIV+ virgens de tratamento para tuberculose <sup>(2,4,5,6,8)</sup> .
Paciente HIV+ em situação de retratamento para tuberculose.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o <b>Esquema I Reforçado – IR (E-1R)</b> <sup>(9)</sup> , recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral por esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP, a serem escolhidos conforme parâmetros de contagem de células T-CD4+ e carga viral para pacientes HIV+ virgens de tratamento para tuberculose <sup>(2,4,5,6,7,8,10)</sup> .
Paciente HIV+ em situação de falha a tratamento anterior para tuberculose.	Tratar a tuberculose durante 12 meses, utilizando o <b>Esquema III (E-3)</b> <sup>(11)</sup> recomendado pelo Ministério da Saúde; e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral pelo esquema considerado mais adequado do ponto de vista imunológico e virológico <sup>(2,4,5,6,7,8,10)</sup> .
Paciente HIV+ com tuberculose multidroga-resistente.	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose, para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais.

1. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguidos de quatro meses com R+H (2RHZ/4RH).
2. O adoecimento por tuberculose, frequentemente, promove a elevação da carga viral e a diminuição da contagem de células T-CD4+ em pacientes HIV+. Sugere-se iniciar a terapia antituberculose, aguardar a estabilização clínica do quadro e depois utilizar esses exames na avaliação da indicação de terapia anti-retroviral. Para a escolha da opção de tratamento deve-se também avaliar o risco de toxicidade e a capacidade de adesão do paciente para ambos tratamentos, considerando a possibilidade de utilizar esquemas anti-retrovirais menos complexos ou mesmo a postergação do início do tratamento anti-retroviral naqueles pacientes com quadros de imunodeficiência menos graves.
3. Nessa situação, alguns autores consideram a possibilidade de se iniciar tratamento anti-retroviral, pois há risco de progressão mais rápida da imunodeficiência causada pelo HIV, devendo ser avaliados os parâmetros clínicos e laboratoriais específicos (contagem de células T-CD4+ e carga viral) com maior frequência. Quanto mais próxima de 200 células/mm<sup>3</sup> for a contagem de células T-CD4+ e/ou maior a carga viral (particularmente se > 100.000 cópias/ml), mais forte será a indicação para início da terapia anti-retroviral. É importante considerar a motivação do paciente e a probabilidade de adesão, antes de se iniciar o tratamento.

4. Pacientes com tuberculose e indicação de uso do esquema I (E-1), mas que não possam utilizar algum dos esquemas anti-retrovirais compatíveis com Rifampicina, deverão ser tratados para tuberculose durante 12 meses com esquema para pacientes com intolerância ou contra-indicação para uso de Rifampicina recomendado pelo Ministério da Saúde (dois meses iniciais com H+Z+S+E, seguidos de 10 meses com H+E [2HEZS/10HE]).
5. A experiência clínica com o uso do Abacavir em indivíduos HIV+ com tuberculose é limitada. Para pacientes sintomáticos ou assintomáticos com imunodeficiência mais grave (contagem de células T-CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>) e/ou carga viral elevada (> 100.000 cópias/ml), alguns especialistas recomendam utilizar preferencialmente esquemas anti-retrovirais mais potentes, contendo ITRNN ou IP. O uso concomitante de Abacavir e outros Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos (ITRN) com RMP não estão contra-indicados, pois não existe nenhuma interação farmacológica com os medicamentos antituberculose descrita até o momento.
6. Nessas situações, não há dados que permitam escolher entre esquemas com ITRNN ou IP. Entretanto, o uso de Ritonavir associado a drogas antituberculose utilizadas no esquema I (E-1) apresenta risco aumentado de hepatotoxicidade. Sugere-se monitorar cuidadosamente as transaminases e outras provas de função hepática do paciente durante o tratamento; e não iniciar o uso de esquema com esse anti-retroviral associado ao esquema I (E-1), caso os níveis basais dessas enzimas hepáticas estejam três vezes acima dos valores de referência.
7. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguidos de sete meses com R+H (2RHZ/7RH). Observar que doses mais elevadas de Rifampicina e isoniazida são recomendadas nessa situação.
8. O Efavirenz é contra-indicado durante a gestação. Não há dados conclusivos sobre a segurança do Abacavir na gravidez.
9. Dois meses iniciais com R+H+Z+ E, seguidos de quatro meses com R+H+E (2RHZE/4RHE).
10. Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e coletar material para teste de sensibilidade aos medicamentos antituberculose.
11. Três meses iniciais com S+Et+E+Z, seguidos de nove meses com Et+E (3SEtEZ/9EtE).

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

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

<b>QUADRO IX: ESTABILIDADE E CONSERVAÇÃO DE ANTI-RETROVIRAIS</b>			
<b>ARV</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Conservação</b>	<b>Estabilidade</b>
<b>Abacavir</b>	Comprimido	15 a 30° C, protegido da luz e umidade.	-
	Solução oral	15 a 25° C, protegido da luz e umidade.	-
<b>Amprenavir</b>	Cápsulas	15 a 25° C, protegido da luz e umidade.	-
	Solução oral	15 a 25° C, protegido da luz e umidade.	-
<b>Delavirdina</b>	Comprimido	15 a 30° C, protegido da luz e umidade.	A solução obtida com os comprimidos deve ser usada imediatamente
<b>Didanosina</b>	Comprimido	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	Comprimidos diluídos na água são estáveis por 1h à temperatura ambiente.
	Pó p/solução oral	15 a 30°C, protegido da luz e umidade. A solução reconstituída deve ser conservada sob refrigeração (2 a 8°C), protegida da luz.	Solução pediátrica (após a preparação): estável por 30 dias sob refrigeração
<b>Efavirenz</b>	Cápsula	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
<b>Estavudina</b>	Cápsulas	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
	Pó p/solução oral	15 a 30°C, protegido da luz e umidade. A solução reconstituída deve ser conservada sob refrigeração (2 a 8°C), protegida da luz.	Solução pediátrica (após a preparação): estável por 30 dias sob refrigeração
<b>Indinavir</b>	Cápsula	15 a 30°C, protegido da luz e umidade. Conservar o dessecante no frasco durante sua utilização.	-
<b>Lamivudina</b>	Comprimido	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
	Solução oral	15 a 30°C, protegido da luz e umidade.	-
<b>Lopinavir/r</b>	Cápsula	2 a 8° C, evitar congelamento e a luz direta.	Quando não for possível manter sob refrigeração: 2 meses à temperatura ambiente (<25°C)
	Solução oral	2 a 8° C, evitar congelamento e a luz direta.	Quando não for possível manter sob refrigeração: 2 meses à temperatura ambiente (<25°C)
<b>Nelfinavir</b>	Comprimido	15 a 30°C, protegido da luz e umidade	-
	Pó p/suspensão oral	15 a 30°C, protegido da luz e umidade	A mistura de nelfinavir pó deve ser usada no prazo de 6 horas
<b>Nevirapina</b>	Comprimidos	15 a 30°C, protegido da luz e umidade	-
	Suspensão oral	15 a 30°C, protegido da luz e umidade	A suspensão oral deve ser usada até 2 meses após a abertura do frasco
<b>Ritonavir</b>	Cápsula	2 a 8° C, evitar congelamento e a luz direta do sol	Quando não for possível manter sob refrigeração: 30 dias à temperatura ambiente (<25°C)
	Solução oral	20 a 25°C. Não colocar em geladeira	-
<b>Saquinavir</b>	Cápsula dura	15 a 30°C, protegido da luz e umidade	-
	Cápsula mole	2 a 8° C, evitar congelamento e a luz direta do sol	Quando não for possível manter sob refrigeração: 3 meses à temperatura ambiente (<25°C)
<b>Zalcitabina</b>	Comprimidos	15 a 30°C, protegido da luz e umidade	-
<b>Zidovudina</b>	Cápsula	15 a 30°C, protegido da luz e umidade	-
	Solução oral	15 a 30°C, protegido da luz e umidade	-
	Solução injetável	15 a 30°C, protegido da luz e umidade	-
<b>Zidovudina/Lamivudina</b>	Comprimido	15 a 30°C, protegido da luz e umidade	-

**Documento elaborado pelo:**

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

- **Adauto Castelo Filho – Escola Paulista de Medicina/SP;**
- **Alberto José da Silva Duarte – Faculdade de Medicina da USP/SP;**
- **Anastácio de Queiroz Souza – Secretaria Estadual de Saúde/CE;**
- **André Villela Lomar – Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP;**
- **Arthur Olhovetchi Kalichman – Coordenação Estadual de DST e Aids/SP;**
- **Beatriz Grinsztejn – Hospital Evandro Chagas – FIOCRUZ/RJ;**
- **Betina Durovni – Coordenação Municipal de DST e Aids/RJ;**
- **Breno Riegel Santos – Hospital Nossa Senhora da Conceição/RS;**
- **Celso Ferreira Ramos Filho – Faculdade de Medicina da UFRJ/RJ;**
- **Davi Everson Uip – Faculdade de Medicina da USP/SP;**
- **Dirceu Bartolomeu Greco – Faculdade de Medicina da UFMG/MG;**
- **Frederico Rangel Araújo – Fundação de Saúde Amaury Medeiros/PE;**
- **Guido Carlos Levi – Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP;**
- **João Silva de Mendonça – Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo/SP;**
- **José Luiz Andrade Neto – Universidade Federal do Paraná/PR;**
- **Márcia Cristina Rachid de Lacerda – Secretaria Estadual de Saúde/RJ;**
- **Mauro Schechter – Faculdade de Medicina da UFRJ/RJ;**
- **Paulo Feijó Barroso – Faculdade de Medicina da UFRJ/RJ;**
- **Roberto Badaró – Universidade Federal da Bahia/BA;**
- **Rosana Del Bianco – Instituto Emílio Ribas/SP;**
- **Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos – FIOCRUZ/RJ;**
- **Vicente Amato Neto – Comissão Nacional de Aids.**

**COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST/AIDS – MINISTÉRIO DA SAÚDE**

- **Paulo Roberto Teixeira**
- **Carlos Mello de Capitani**
- **Elisa Cazue Sudo**
- **Josué Nazareno de Lima**
- **Marco Antônio de Ávila Vitória**

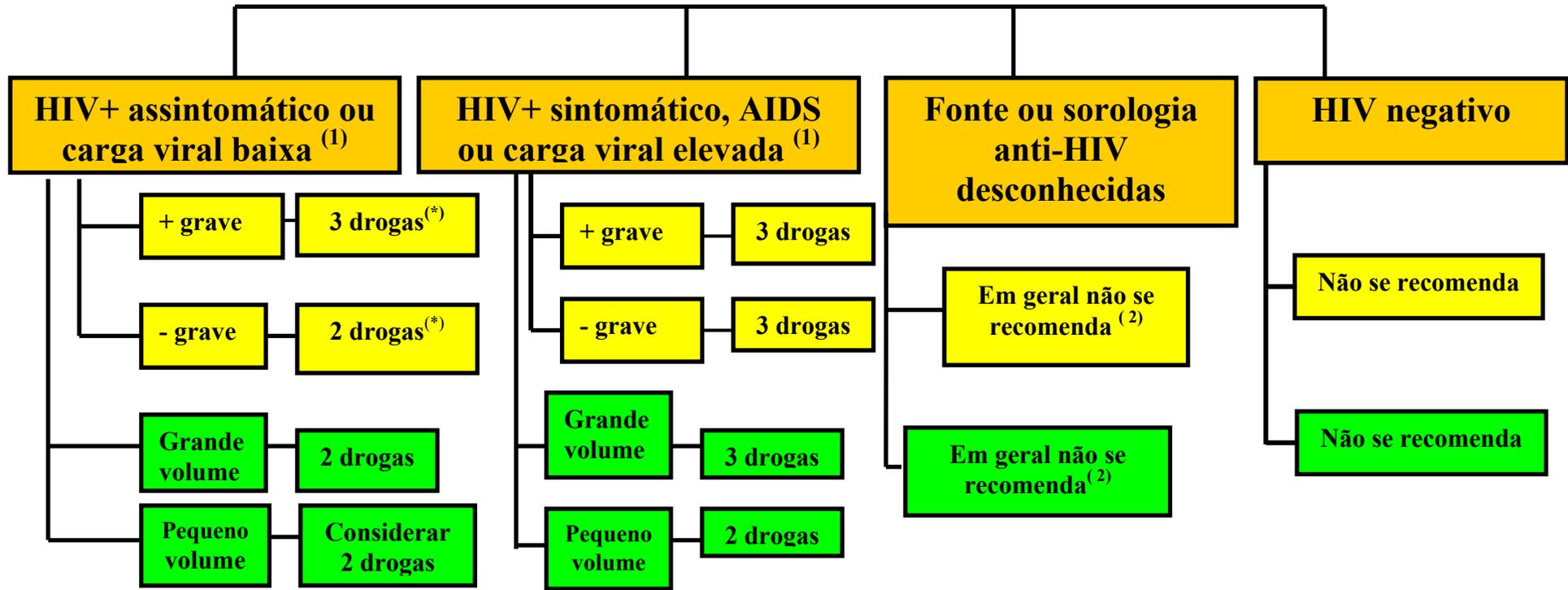
## Bibliografia consultada

- BARTLETT, J. *Protease inhibitors for HIV infection*. **Ann Intern Med**, v.124, p.1039-50, 1996.
- BARTLETT, J. *Drugs: Guide to Information*. In: **Medical Management of HIV Infection 2001-2002**. Johns Hopkins University AIDS Service Home Page ([www.hopkins-aids.edu](http://www.hopkins-aids.edu)).
- BARTLETT, J. et al. *Overview of the effectiveness of triple therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults*. **AIDS**, 15:1369-77, 2001.
- BENEDEK IH; JOSHI A; FISKE WD *et al*. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampin in healthy volunteers [Abstract]. In: **Programa and abstracts of the 12<sup>th</sup> World AIDS Conference**, Geneva, Switzerland, 1998.
- BHIVA WRITING COMMITTEE ON BEHALF OF THE BHIVA EXECUTIVE COMMITTEE. British HIV Association (BHIVA). *Guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy*. January 28, 2000. British HIV Association – BHIVA (<http://www.aidsmap.com>).
- CARPENTER, C. C. J.; COOPER, D. A.; FISCHL, M. A. *et al*. *Antiretroviral therapy in adults. Updated Recommendations of the International AIDS Society—USA Panel*. **JAMA**, v.283, p.381-90, 2000.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Clinical update – impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV infected tuberculosis patients with rifampin*. **MMWR**, v.45, p.921-5, 1996.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1998 *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases*. **MMWR**, v. 47, n. RR-1, p.111, 1998.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1998 *Public health service task force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States*. **MMWR**, v. 47:, n. RR-2, p. 1-30, 1998.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Updated public Health Service guidelines for management of occupational exposure to HBV, HCV, and HIV, and recommendations for postexposure prophylaxis. **MMWR**, v. 50, n. RR-11, p. 1-52, 2001.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Notice to Readers: Updated Guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*. **MMWR**, v .49; n.09, p 185-9, 2000.
- CONNOR, E. M.; RHODA, S. S.; COELBER, R. *et al*. *Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment*. **N Eng J Med**, v.331, p. 1173-80, 1994.
- DAHAN, V.; QUINSON, A. M.; CHADAPAUD, S. *et al*. *Once daily administration of ddI in combination with d4T among naive HIV infected patients*. **AIDS**, v.12 (suppl 4): abstract P129, 1998.
- DEEKS, S.. *Optimizing antiretroviral therapy*. Medscape-HIV/AIDS ([www.hiv.medscape.com](http://www.hiv.medscape.com)). .
- DELFRANCO, J. P. *et al*. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, 1999*. *Departamento de Saúde da França* ([www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/sidahop/index\\_delfra.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/sidahop/index_delfra.htm)).
- DICKOVER, R. E.; GARRATTY, E. M.; HERMAN, S. A. *et al*. *Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1*. **JAMA**, V. 275, N. 8, p.599-605, 1996.
- ERB, P.; BATTEGAY, M.; ZIMMERLI, W. *et al*. *Effect of antiretroviral therapy on viral load, CD4 cell count and progression to acquired immunodeficiency syndrome in a community human immunodeficiency virus –infected cohort*. **Arch. Intern. Med**, n. 160, p. 1134-40, 2000.
- FRIEDL, AC *et al*. *response to first protease inhibitor and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss Cohort Study*. **AIDS**, N. 15, p. 1793-1800, 2001.

- GALLANT JE. Antiretroviral therapy: starting, continuing and fixing. **Medscape HIV/AIDS: Annual Update 2001.**  
(www.medscape.com/Medscape/HIV/AnnualUpdate/2001/mha04.gall/mha04.gall-01.html).
- GOLDSCHMIDT, RH ; BETTY, JD. Treatment of AIDS and HIV-related conditions: 2001. **J Am Board Fam Pract** 14(4):283-309, 2001.
- HOETELMAN, R. M. W; VAN HEESWIJK, R. P. G., PROFIJT, M. *et al.* Comparison of the plasma pharmacokinetics and renal clearance of didanosine during once and twice daily dosing in HIV-1 infected individuals. **AIDS**, v.12, p.211-6, 1998.
- HUNG, CC *et al.* Efficacy of Highly Active Antiretroviral Therapy Combined with Rifamycin-Containing Antituberculous Therapy in HIV-Infected patients with Tuberculosis [ Abstract]. In: **Program and Abstracts of the 8<sup>th</sup>. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**, Chicago, USA, 2001.
- JONES J *et al.* *Treatment of Hepatitis C Virus and HIV Coinfection: The Road Less Traveled.* **The AIDS Reader**; 11(10):505-10, 2001.
- LEE, K *et al.* HIV therapeutic options in the treatment –experienced patient: recent trials and future directions. **Infect Med** 18(3):139-152, 2001.
- LUCAS, GM *et al.* Comparison of initial combination antiretroviral therapy with a single protease inhibitor, ritonavir and saquinavir, or efavirenz. **AIDS**, N 15, p. 1679-1686, 2001.
- MELLORS, J.; MUNOZ, A.; GIORGI, J *et al.* Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. **Ann Intern Med**, v.126, p.946-54, 1997.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Atualização das recomendações para tratamento da co-infecção HIV-Tuberculose em adultos e adolescentes – 2001.
- MONTANER, J.; REISS, P.; COOPER, D. *et al.* A randomized, doubled-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients. **JAMA**, v.279, p.930-7, 1998.
- MORENO, S. *et al.* Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. **AIDS**, V. 15 , n. 09, p. 1185-7, 2001.
- MULDER, J.; COOPER, D.; MATHIESEN, L. *et al.* Zidovudine twice daily in asymptomatic subjects with HIV infection and a high of progression to AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **AIDS**, v.8, p.313-21, 1994.
- NWOKOLO, NC ; HAWKINS, DA. Postexposure prophylaxis for HIV infection. **AIDS Reader**, V. 11, N. 8, p. 402-412, 2001.
- PAREDES, R.; MOCROFT, A.; KIRK, O. *et al.* Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe. **Arch. Intern. Med**, n. 160, p. 1123-32, 2000.
- PROIA, LA ; KESSLER, HA. Rationale and recommendations for HIV postexposure prophylaxis. **Infect. Med.** V 18, N. 9, p. 428-438, 2001.
- SCHECHTER, M.; STRUCHINER, C. J.; HARRISON, L. H. Protease inhibitors as initial therapy for individuals with intermediate risk of HIV disease progression: is more necessarily better? **AIDS**, v. 13, n.1, p.97-102, 1999.
- SHAPIRO, D.; TUOMOLA, R.; SAMELSON, R *et al.* Antepartum antiretroviral therapy and pregnancy outcomes in 462 HIV-infected women in 1998-1999 (PACTG 367). [ Abstract]. In: **7<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections**, Abstract 664, San Francisco, USA, 2000.
- SULKOVSKI, M. *Hepatitis C virus infection in HIV-infected patients.* **Current Infectious Diseases Reports**, 3:469-76, 2001.
- THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL. USPDI Advice for the Patient. Drug Information in Lay Language. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 1999.
- TUSET, M.; MIRÓ, J. M.; CODINA, C. *et al.* Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en tratamiento de la tuberculosis. **Enfermedades Emergentes**, v. 02, n. 01, p16-32, 2000.

- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents*. Washington DC, February 2001. HIV/AIDS Treatment Information Service ([www.hivatis.org/trtdlms.html](http://www.hivatis.org/trtdlms.html)).
- US PUBLIC HEALTH SERVICES AND INFECTIOUS DISEASE SOCIETY OF AMERICA WORKING GROUP. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections (OIs) in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. **HIV/AIDS Treatment Information Service Home Page**. ([www.hivatis.org/guidelines/OIGuidelinesJuly2001.pdf](http://www.hivatis.org/guidelines/OIGuidelinesJuly2001.pdf)).
- VELDKAMP A. I.; HOETELMANS M. W.; BEINJINEN J. H. *et al*. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. **Clin Inf Dis.** , v. 29, p.1586, 1999.

# Fluxograma 1: PROFILAXIA ANTI-RETROVIRAL APÓS EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL



Exposição percutânea.



Exposição de membrana - mucosa e pele não intacta.