

Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2 2015

Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA

Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 (2015 v01).

Autores¹

Cristina Guerreiro (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Isabel Aldir (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Joaquim Oliveira (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Kamal Mansinho (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Laura Marques (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Luís Mendão (Forum Nacional da Sociedade Civil para o VIH)

Manuela Doroana (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Ricardo Camacho (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

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

Sónia Dias (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Teresa Branco (Conselho Científico PNI VIH/SIDA)

Consultores

António Sarmiento

Fernando Maltez

Francisco Antunes

José Malhado

Saraiva da Cunha

Coordenador

António Diniz

¹ Capítulo 9: foram coautores Flora Candeias, Graça Rocha e José Gonçalo Marques.
Capítulo 10: foram coautores Flora Candeias, Graça Rocha e José Gonçalo Marques.

Declaração de Interesses

Cristina Guerreiro (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Isabel Aldir (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Joaquim Oliveira (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Kamal Mansinho (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Laura Marques (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

Recebeu apoio para inscrição e deslocação a congressos e reuniões científicas, das companhias farmacêuticas Glaxo-Smith-Kline, Octapharma, Pfizer, Novartis, Sanofi Pasteur MSD, Jansenn Cilag e Gilead Sciences. Parcipou num advisory board da Jansenn Cillag.

Manuela Doroana (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Ricardo Camacho (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

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

Rui Sarmiento e Castro (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

Participou em palestras ou Scientific Advisory Boards das seguintes empresas: Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Bristol Myers Squibb, Laboratórios Abbott, Merck Sharpe and Dohme, Roche Farmacêutica e Janssen.

Sónia Dias (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

Sem interesses a declarar.

Teresa Branco (Conselho Científico PNVIH/SIDA)

Recebeu subsídios para deslocação a congressos e reuniões científicas e honorários pela participação em reuniões de consultadoria científica ou oradora em reuniões científicas das seguintes empresas farmacêuticas: Bristol-Meyer-Squibb, Abbott, Roche, Merck Sharp & Dome, Boehringer Ingelheim, Janssen Cilag, ViiV Healthcare.

Capítulo 1	Preâmbulo
Capítulo 2	Categorização da robustez da informação
Capítulo 3	Recomendações para o início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1.
Capítulo 4	Recomendações para o início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-2.
Capítulo 5	Recomendações para mudança da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes em falência terapêutica.
Capítulo 6	Recomendações para mudança da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com carga vírica suprimida.
Capítulo 7	Recomendações sobre a terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) na infeção primária por VIH.
Capítulo 8	Recomendações sobre terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes com outras coinfeções. 8.1 Infeção por VHB 8.2 Infeção por VHC 8.3 Tuberculose
Capítulo 9	Saúde reprodutiva e gravidez. Recomendações para prevenção da transmissão mãe-filho da infeção por VIH.
Capítulo 10	Recomendações sobre terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em crianças com infeção por VIH-1.
Capítulo 11	Considerações finais

Documentos de referência

Lista de siglas e acrónimos

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

3.1. Quando iniciar a TARc

3.1.1 Objetivos da TARc inicial:

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

3.1.2 Quando Iniciar?

- O início da TARc deve ser individualizado e a decisão sustentada através dos seguintes elementos: manifestações clínicas, número de linfócitos T CD4⁺, valor da carga vírica plasmática, presença de comorbilidades **(AII)** e nível de preparação do doente.
- **A TARc está recomendada a todos os doentes com infeção crónica por VIH-1 com uma contagem de linfócitos T CD4⁺ ≤500 células/μl (AII).**

Na Tabela 2 estão referidas as recomendações para iniciar a TARc em outras categorias de doentes e assinaladas, entre parêntesis, a força e a qualidade de evidência científica.

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

Categoria	Contagem de linfócitos T CD4 ⁺ > 500
Infeção crónica assintomática por VIH-1	C (BIII)
Infeção sintomática (eventos B ou C da classificação de CDC, 2003), incluindo tuberculose	R (AI)
Grávidas [§]	R (AI)
Casais heterossexuais serodiscordantes para VIH-1 com alto risco de transmissão sexual [#]	R (AI)
Homens que praticam sexo com homens serodiscordantes para VIH-1 e outras vias de transmissão sexual	R (AIII)
Pessoas infetadas por VIH-1 que, pelas suas práticas, têm elevado risco de transmissão	C (AIII)
Outras situações associadas à infecção por VIH-1 que não os eventos B ou C de CDC	
- Nefropatia associada a VIH-1	R (AII)
- Distúrbios neurocognitivos associados a VIH-1	R (AII)
- Linfoma de Hodgkin	R (CIII)
- Tumores associados a Vírus de Papiloma Humano (VPH)	R (CII)
- Outros tumores não associados a VIH necessitando de radio e/ou quimioterapia	C (CIII)
- Doenças autoimunes não esclarecidas	
- Risco elevado de doença cardiovascular (risco estimado >20% aos 10 anos) ou história de doença cardiovascular	C (CIII) C (BII)
Hepatites víricas crónicas	
Infeção crónica por VHB	
- Necessitando de tratamento anti-VHB.	R (AII)
- Não necessitando de tratamento anti-VHB.	C (AII)
Infeção crónica por VHC	
- Necessitando de tratamento anti-VHC.	C³(BII)
- Em que o tratamento anti-VHC não é possível ou está contra-indicado.	C (BII)

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

R: recomendar a prescrição da TARc.

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

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

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

¹ Início da TARc recomendado para doentes AgHBe positivo.

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

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

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

3.2. Que esquemas prescrever

3.2.1. Regimes Preferenciais

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

Princípios gerais de prescrição

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

Tabela 3.1 Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1: regimes preferenciais.

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

Tabela 3.1 – Anexo

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

Fármaco /Associação	Recomendação de utilização	Observações
EFV	<ul style="list-style-type: none"> - Na ausência de mutações que conferem resistência a NNITR. - Em mulheres que não perspetivam engravidar. - Em doentes nos quais são excluídos distúrbios neuropsiquiátricos que contraindicam a prescrição deste fármaco. - Em doentes após exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O. 	<p>Todos os doentes devem ser alertados para os sintomas como sonolência, vertigens, perturbações da atenção e da concentração, sobretudo naqueles que executam tarefas que exigem a integridade de alguns circuitos neurocognitivos (ex: conduzir, trabalhar com máquinas de precisão, trabalhar por turnos, etc.).</p> <p>O EFV não é recomendado em mulheres grávidas, exceto no 3º trimestre de gravidez.</p> <p>A possibilidade de prescrição em regime de comprimido único contendo a associação EFV/TDF/FTC é uma das vantagens potenciais deste fármaco. Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de NNITR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</p>
RPV	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com infeção por VIH-1, com carga vírica inicial $<10^5$ cópias ARN-VIH-1/mL. - Em doentes com contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ $>200/mm^3$ - Em doentes que não estejam em tratamento com inibidores da bomba de protões. <p>Após exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O.</p>	<p>A todos os doentes que iniciam TARc contendo RPV deve ser recomendado tomar este fármaco após uma refeição calórica, para otimizar a absorção.</p> <p>Pode ser utilizado com antagonistas H2 mas 12h antes ou 4 horas depois</p> <p>A possibilidade de prescrição em regime de comprimido único contendo a associação RPV/TDF/FTC é uma das vantagens potenciais deste fármaco.</p> <p>Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de NNITR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</p> <p>Os dados de utilização de RPV com ABC/3TC são limitados.</p>
NVP	<ul style="list-style-type: none"> - Na ausência de mutações que conferem resistência a NNITRs. - Quando EFV ou RPV está contraindicado ou não é considerado o ARV adequado, de acordo com a situação clínico-epidemiológica do doente. - Em mulheres com contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ $<250/mm^3$ - Em homens com contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ $<400/mm^3$. - Após exclusão de insuficiência hepática moderada a grave (Child-Pug B ou C). - Após exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O. 	<p>Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de NNITR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</p> <p>NVP preferencialmente sob a formulação NVP XR</p>

ATV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes intolerantes ou contraindicações para o tratamento com EFV, RPV, NVP ou DRV/r. - Em doentes sem contraindicações para ATV/r, entre as quais interações medicamentosas, história de litíase renal. 	<p>A informação disponível permite presumir que a escolha de qualquer dos dois IPs, para a prescrição da combinação inicial de ARVs, é igualmente válida, independentemente da ordem em que aparecem na tabela, embora o estudo ACTG 5257 refira uma melhor tolerabilidade do DRV/r relativamente ao ATV/r.</p>
DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com intolerância ou contraindicações para o tratamento com EFV, RPV, NVP ou ATV/r. 	<p>A informação disponível permite presumir que a escolha de qualquer dos dois IPs, para a prescrição da combinação inicial de ARVs, é igualmente válida, independentemente da ordem em que aparecem na tabela, embora o estudo ACTG 5257 refira uma melhor tolerabilidade do DRV/r relativamente ao ATV/r.</p>
RAL	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com risco de interações medicamentosas complexas (ex: tratamento simultâneo de coinfeção VIH/VHC, terapêutica imunossupressora em doentes transplantados). - Em grávidas infetadas por VIH-1 e/ou VIH-2 que se apresentam tardiamente e nas quais seja necessário uma rápida redução da carga vírica plasmática, para diminuir o risco de transmissão mãe-filho de VIH, após ponderada a relação risco-benefício em conjunto com a grávida. 	<p>Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de ITI, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</p>
EVG/c	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH-1, intolerantes ou com contraindicações para o tratamento com EFV, RPV, NVP. 	<p>Não deve ser iniciado em pessoas com depuração estimada da creatinina <70mL/min.</p> <p>Recomenda-se a sua não utilização em pessoas com depuração estimada da creatinina <90mL/min, exceto se este for o regime preferencial para o doente.</p> <p>Pode ser tomado com um antiácido contendo alumínio ou magnésio, desde que separado pelo menos 4 horas da sua administração.</p> <p>A prescrição em regime de comprimido único é uma das vantagens potenciais deste fármaco.</p> <p>Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de ITI, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.</p> <p>Atendendo a que o cobicistate inibe o CYP3A, existem diversas interações medicamentosas com fármacos que são metabolizados por este enzima.</p>
TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com infeção por VIH-1 e/ou por VIH-2, independentemente do valor da carga vírica basal. 	<p>Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal (BII).</p> <p>A utilização de TDF/FTC (ou 3TC) em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.</p>

ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes infetados por VIH-1 e/ou VIH-2, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC). - Em doentes com valores de carga vírica plasmática <10⁵ cópias ARN VIH-1/mL 	<p>Deve ser prescrito com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular > 20% aos 10 anos.</p> <p>O único NNITR avaliado, em ensaios clínicos, para combinação com ABC/3TC é o EFV, pelo que, por insuficiência de dados, a combinação com NVP não está indicada, por rotina.</p> <p>A utilização de ABC/3TC em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.</p>
EFV/TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com infeção por VIH-1 (após exclusão de infeção por VIH-1 grupo O), com ARN VIH-1 <50 cópias/mL (supressão virológica) há mais de três meses no seu atual regime de terapêutica antirretrovírica combinada. 	<p>Não licenciado na Europa para tratamento inicial de doentes infetados por VIH. Porém, em alguns países, a experiência acumulada de prescrição inicial desta combinação de dose fixa, em doentes com carga vírica não previamente suprimida, tem sustentado a prescrição desta associação nestas circunstâncias. Devem ser mantidas as precauções referidas para cada um dos fármacos que compõem esta combinação de dose fixa.</p>

3.2.2. Regimes Alternativos

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

Princípios gerais de prescrição

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

Tabela 3.2 Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1: regimes alternativos.

A	B	Observações
IP potenciado com Ritonavir	N(t)ITR	
LPV/r SQV/r	TDF/FTC ou ABC/3TC ou AZT/3TC	LPV/r: 400/100 mg bid ou 800/200 mg qd. SQV/r: 1000/100 mg bid ou 2000/100 mg qd.

Tabela 3.2 – Anexo

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

Fármaco /Associação	Recomendação de utilização	Observações
LPV/r	- Em doentes infetados por VIH1 nos quais não é possível a prescrição dos regimes preferenciais contendo IP.	Em comparação com FPV/r e SQV/r, é o único IP coformulado com RTV, sem interferência com os alimentos, com posologia cómoda, podendo ser administrado duas vezes ou uma vez por dia.
SQV/r	- Em doentes infetados por VIH-1 nos quais não é possível a prescrição dos regimes preferenciais contendo os IP.	A utilização deste fármaco está associada com o prolongamento do intervalo PR e QT no ECG, em indivíduos saudáveis. SQV/r está contraindicado em doentes com intervalo QT >450ms, em doentes com hipocaliemia e hipomagnesiemia refratárias, em doentes em tratamento com outros fármacos que prolongam o intervalo QT e em doentes em risco de ou com BAV completo sem <i>pacemaker</i> implantado.
TDF/FTC	- Em doentes com infeção por VIH-1, independentemente do valor da carga vírica basal.	Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal (BII). A utilização de TDF/FTC (ou 3TC) em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.
ABC/3TC	- Em doentes infetados por VIH-1, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC). - Em doentes com valores de carga vírica plasmática <10 ⁵ cópias ARN VIH-1/mL.	Deve ser prescrito com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular >20% aos 10 anos. A utilização de ABC/3TC em doentes coinfectados por VHB é analisada em capítulo específico.
AZT/3TC	- Em doentes infetados por VIH-1 nos quais não é possível prescrever um regime terapêutico com os fármacos preferenciais.	AZT pode causar mielossupressão, lipoatrofia e, raramente, acidose láctica com esteatose hepática.