

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

ASSUNTO:	Abordagem terapêutica inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1), em adultos e adolescentes.
PALAVRAS-CHAVE:	Vírus de imunodeficiência humana
PARA:	Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS:	Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta do seu Departamento da Qualidade na Saúde, da Ordem dos Médicos e do Diretor do Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA, emite a seguinte

I – NORMA

1. Nos doentes de infeção crónica por vírus de imunodeficiência humana tipo 1 o início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) está indicada nos doentes com contagem de linfócitos T CD4+ <350 células/ μ l (AI) e nas situações e condições constantes do Anexo II – Tabela 1.
2. Nos doentes de infeção crónica VIH-1 sem experiência prévia de terapêutica antirretrovírica combinada, desde que cumprido o indicado em Anexo II-tabela 3, critérios e requisitos para cada fármaco ou associação de fármacos, constituem prescrições de primeira linha e segundo a sequência a seguir indicada, as associações de:
 - a) tenofovir com emtricitabina (TDF/FTC) com efavirenze (EFV);
 - b) abacavir com lamivudina (ABC/3TC) com efavirenze (EFV);
 - c) tenofovir com emtricitabina (TDF/FTC) com nevirapina (NVP);
 - d) tenofovir com emtricitabina (TDF/FTC) com:
 - atazanavir potenciado com ritonavir (ATV/r) ou
 - darunavir potenciado com ritonavir (DRV/r);
 - e) abacavir com lamivudina (ABC/3TC) com:
 - atazanavir potenciado com ritonavir (ATV/r) ou
 - darunavir potenciado com ritonavir (DRV/r);
 - f) tenofovir com emtricitabina (TDF/FTC) com raltegravir (RAL).
3. Nos doentes novos com infeção crónica por vírus de imunodeficiência humana tipo 1, esgotada a possibilidade, devidamente justificada em processo clínico, de prescrição conforme o ponto 2 desta Norma e desde que seja cumprido o indicado em Anexo II-tabela 5, critérios e

requisitos para cada fármaco ou associação de fármacos, e segundo a sequência a seguir indicada, constituem prescrições de segunda linha as associações de:

- a) tenofovir com emtricitabina (TDF/FTC) com:
 - lopinavir potenciado com ritonavir (LPV/r) ou
 - fosamprenavir potenciado com ritonavir (FPV/r) ou
 - saquinavir potenciado com ritonavir (SQV/r);
- b) abacavir com lamivudina (ABC/3TC) com:
 - lopinavir potenciado com ritonavir (LPV/r) ou
 - fosamprenavir potenciado com ritonavir (FPV/r) ou
 - saquinavir potenciado com ritonavir (SQV/r);
- c) zidovudina com lamivudina (AZT/3TC) com:
 - lopinavir potenciado com ritonavir (LPV/r) ou
 - fosamprenavir potenciado com ritonavir (FPV/r) ou
 - saquinavir potenciado com ritonavir (SQV/r);

4. O algoritmo clínico referente à presente Norma encontra-se em Anexo I.
5. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
6. A atual versão da presente Norma poderá ser atualizada de acordo com os comentários recebidos durante a discussão pública.

II – CRITÉRIOS

- A. São objetivos da TARc inicial:
 - i. reduzir a morbilidade e a mortalidade associadas à infeção por VIH;
 - ii. preservar o estado de saúde, a autonomia e a qualidade de vida dos doentes;
 - iii. restaurar e preservar a função imunitária;
 - iv. maximizar a supressão duradoura e sustentada da replicação de VIH;
 - v. prevenir a transmissão de VIH.
- B. Foram considerados apenas os ARV licenciados pela Agência Europeia do Medicamento (AEM) e pelo Infarmed;
- C. Em circunstâncias bem definidas, é expectável que grupos de doentes necessitem de ser tratados com combinações diferentes das recomendadas para a generalidade das situações, pelo que o princípio da individualização da TARc e da variabilidade da resposta individual

permite a prescrição de regimes terapêuticos alternativos considerados adequados, desde que corretamente justificados no processo clínico.

- D. A decisão de se iniciar a TARc é individualizada e 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.
- E. As indicações para a prescrição inicial da TARc são efetuadas de acordo com:
- eficácia;
 - tolerância;
 - comodidade posológica;
 - efeitos adversos;
 - interações medicamentosas;
 - adesão ao regime terapêutico; e
 - custo do fármaco.
- F. São critérios para a prescrição de efavirenze:
- ausência de mutações que conferem resistência a NNITR;
 - sendo mulher, que não perspetive engravidar;
 - ausência de distúrbio neuropsiquiátrico, o qual contraindica a sua prescrição.
 - Após exclusão da infeção por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O.
- G. São critérios para a prescrição de nevirapina:
- ausência de mutações que conferem resistência a NNITR;
 - quando EFV está contraindicado ou não é considerado o ARV adequado, de acordo com a situação clínico-epidemiológica do doente.
 - mulher com contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ <250/mm³
 - homem com contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ <400/mm³.
 - após exclusão de insuficiência hepática moderada a grave (Child-Pug B ou C).
 - após exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O.
- H. São critérios para a prescrição de atazanavir potenciado com ritonavir:
- doentes intolerantes ou com contraindicações para o tratamento com EFV, NVP ou DRV/r.
 - doentes sem contraindicações para ATV/r, entre as quais interações medicamentosas e história de litíase renal.

- I. São critérios para a prescrição de darunavir potenciado com ritonavir os doentes intolerantes ou com contraindicações para o tratamento com EFV, NVP ou ATV/r.
- J. São critérios para a prescrição de raltegravir:
 - i. doentes com risco de interações medicamentosas complexas (exemplo, tratamento simultâneo de coinfeção VIH/VHC, terapêutica imunossupressora em doentes transplantados);
 - ii. doentes com padrões de resistência genotípica múltipla aos antirretrovíricos referidos na Tabela 1, ou naqueles em que, pela complexidade da situação clínica, a opção terapêutica mais adequada implica a inclusão deste fármaco no regime de tratamento;
 - iii. 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.
- K. São critérios para a prescrição de abacavir associado a lamivudina:
 - i. 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);
 - ii. doentes com valores de carga vírica plasmática $<10^5$ cópias ARN VIH-1/mL.
- L. São critérios para a prescrição de tenofovir associado a emtricitabina:
 - i. doentes infetados por VIH-1 e/ou por VIH-2, independentemente do valor da carga vírica basal.
- M. São critérios para a prescrição de efavirenze em coformulação com tenofovir e emtricitabina doentes com infeção por VIH-1 (após exclusão de infeção por VIH-1 grupo O), com ARN VIH-1 <50 cópias/mL (supressão virológica) e há mais de três meses no seu atual regime de terapêutica antirretrovírica combinada.
- N. São critérios para a prescrição de lopinavir potenciado com ritonavir doentes infetados por VIH-1 nos quais não é possível a prescrição dos fármacos de primeira linha contendo IP.
- O. São critérios para a prescrição de fosamprenavir potenciado com ritonavir, doentes infetados por VIH-1 nos quais não é possível a prescrição dos fármacos de primeira linha contendo IP.
- P. São critérios para a prescrição de saquinavir potenciado com ritonavir, doentes infetados por VIH-1 nos quais não é possível a prescrição dos fármacos de primeira linha contendo IP.
- Q. Nos regimes de segunda linha de TARc inicial na infeção por crónica por VIH-1:
 - i. os IP/r estão recomendados para os doentes intolerantes, com contraindicações para a prescrição de EFV e de NVP ou naqueles em que, pela complexidade da situação clínica, a opção terapêutica mais adequada não esteja contemplada na Tabela 3;

- ii. o único inibidor de transferência de cadeia da integrase (ITI) aprovado é RAL. Embora esteja demonstrada a não inferioridade de RAL em comparação com EFV, a prescrição deste fármaco, em regimes de TARc inicial, é efetuada de acordo com os apontamentos referidos na Tabela 3.
- R. A ordem das opções de prescrição de segunda linha para a TARc inicial, na infeção por VIH-1, está dependente das características individuais, do contexto clínico e dos fatores que impossibilitam a prescrição dos ARV de primeira linha.
- S. Atualmente, a contenção da propagação da infeção por VIH na comunidade está ao nosso alcance. Para tal, há que investir no aconselhamento da comunidade em relação a comportamentos seguros, na promoção do diagnóstico precoce, na referenciação efetiva para abordagem e tratamento correto dos infetados de modo a conter a replicação de VIH que circula e se propaga na comunidade.

III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade da DGS, através do Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
 - i. Percentagem de doentes que iniciam TARc com um regime de 1ª linha
 - (i). Numerador: número de doentes que iniciam TARc com um regime de 1ª linha
 - (ii). Denominador: número total de doentes que iniciam TARc;
 - ii. - Percentagem de doentes que iniciam TARc com um regime de 1ª linha com NNITR
 - (i). Numerador: número de doentes que iniciam TARc com um regime de 1ª linha com NNITR
 - (ii). Denominador: número total de doentes que iniciam TARc;
 - iii. Percentagem de doentes que iniciam TARc e que apresentam carga vírica indetetável ao fim de 12 meses

- (i). Numerador: número de doentes que iniciam TARc e apresentam carga vírica indetetável ao fim de 12 meses
- (ii). Denominador: número total de doentes que iniciam TARc;

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- A. As opções terapêuticas têm sempre uma base racional que o médico deverá saber justificar em caso de auditoria clínica e assentam em três princípios fundamentais da atuação clínica, cujo cumprimento é condição indispensável para a sua aplicação:
- i. a universalidade, traduzida na disponibilização de terapêutica antirretrovírica a todos as pessoas portadoras de infeção por VIH elegíveis para o seu tratamento;
 - ii. a equidade, traduzida, na uniformidade de tratamento a nível nacional, o que implica:
 - pessoas em situação clínica idêntica devem ter acesso ao mesmo regime terapêutico;
 - a não exclusão de qualquer fármaco antirretrovírico das opções terapêuticas, exceto por razões exclusivamente clínicas.
 - iii. a qualidade, traduzida na indicação clara de utilização dos regimes terapêuticos considerados mais adequados face à evidência científica disponível.
- B. A aplicação destes princípios não exclui, antes pelo contrário incorpora o reconhecimento da situação económica e social particularmente gravosa que Portugal enfrenta. Neste sentido, a assistência aos doentes infetados por VIH depara-se com o enorme desafio de ser gerida e mantida sob as restrições atualmente existentes, sem comprometer a qualidade do acompanhamento e do tratamento, garantindo o reforço de três pilares fundamentais para o seu sucesso: a entrada no sistema, a retenção/fidelização ao programa de assistência e a adesão à terapêutica. Assim, estas recomendações são inequivocamente datadas e enquadradas na realidade nacional, tendo como objetivos adicionais:
- i. contribuir para a sustentabilidade do SNS; e, conseqüentemente,
 - ii. contribuir para assegurar os princípios de universalidade, equidade e qualidade anteriormente expostos e em que elas próprias se fundamentam.
- C. Importa realçar e reforçar, igualmente, alguns princípios basilares:
- i. o preço dos ARV é a principal determinante do custo do acompanhamento dos doentes infetados por VIH, constituindo a TARc uma das intervenções médicas com melhor relação custo-efetividade;
 - ii. qualquer proposta de intervenção, neste nível, deve acautelar os riscos de disrupção assistencial, garantir a continuação de acesso a fármacos de elevada qualidade e preservar a flexibilidade para a individualização do tratamento;
 - iii. embora o custo dos ARV represente um peso importante na gestão dos recursos da saúde, no contexto económico atual do País, a redução e a contenção dos custos associados ao

- acompanhamento de doentes infetados por VIH deve contemplar outras variáveis igualmente determinantes, para além do preço dos antirretrovíricos;
- iv. o diagnóstico precoce, a referenciação efetiva e o início atempado da TARc, em conjunto com modelos inovadores de assistência aos doentes infetados por VIH, ao reduzirem os episódios de internamento hospitalar, diminuírem a toxicidade dos fármacos e evitarem o desenvolvimento de comorbilidades associadas a VIH ou outras, permitirão alcançar efeitos benéficos substanciais com impacto sobre os custos anuais;
 - v. as recomendações da TARc são sustentadas por evidência científica, desde ensaios clínicos aleatorizados, estudos de coorte e de observação até à opinião de peritos. As decisões de prescrição não devem ser determinadas apenas pelo custo de cada componente. São igualmente importantes a efetividade, a tolerabilidade, a simplicidade posológica e a adesão;
 - vi. os fármacos menos onerosos não devem ser selecionados se forem menos efetivos ou apresentarem mais efeitos adversos. A relação custo-efetividade a médio e longo prazo deve ser, também, um fator importante de ponderação;
 - vii. perante duas opções com efetividades equivalentes mas com diferenças significativas de custo, deverá ser preferida a opção menos onerosa;
 - viii. em relação aos medicamentos com perda de patente, defende-se o princípio da utilização do medicamento menos oneroso, sempre que o respetivo princípio ativo for considerado adequado na situação clínica específica. A disponibilidade progressiva de medicamentos, no seguimento de processos de perda de patente, poderá contribuir para a diminuição dos custos diretos de alguns regimes de tratamento ARV;
 - ix. preconiza-se a utilização preferencial de coformulações, sempre que consideradas benéficas em termos de adesão e que apresentem um custo semelhante ao dos fármacos considerados individualmente. A dispensa da medicação antirretrovírica deverá ser organizada de modo a reduzir ao mínimo a possibilidade de desperdício da medicação fornecida (nomeadamente através de uma política rigorosa de dispensa para períodos superiores a 30 dias e do seu controlo centralizado, evitando a duplicação de prescrição);
 - x. a aquisição centralizada dos ARV, a nível nacional, através dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, EPE, assessorada pela Direção do Programa Nacional de VIH/SIDA e enquadrada nas atuais recomendações terapêuticas, permitirá margens negociais mais amplas e ganhos resultantes de economia de escala.

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

- i. centrar a atualização, sobretudo, na definição das atuações que devem ser assumidas para cada situação concreta;
- ii. considerar a evidência científica atual insuficiente para efetuar recomendações em alguns domínios da TARc, realçando a necessidade de promover a investigação clínica, em domínios específicos para informar futuras recomendações e validar práticas clínicas mais custo-efetivas em contextos de constrangimento de recursos;
- iii. estabelecer como meta que o processo de atualização deverá ser anual ou sempre que alguma alteração significativa assim o determine, de modo a acompanhar e incorporar os progressos do conhecimento científico mais relevantes, adaptando-os ao contexto nacional, embora se não deva ignorar a evidência científica que possa ocorrer entre os processos de atualização das recomendações.

V – APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. António Diniz, António Sarmento e José Vera (coordenação científica), Carlos Silva Vaz (coordenação executiva), Carlos Araújo, Kamal Mansinho, José António Malhado, José Gabriel Saraiva da Cunha e Rui Sarmento e Castro.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma
- D. Durante o período de discussão só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio disponível no sítio da internet desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesses.
- E. Os contributos recebidos das sociedades científicas e sociedade civil em geral, sobre o conteúdo da presente Norma, serão analisados pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada por Despacho n.º 12422/2011 de 20 de setembro e atualizado por Despacho n.º 7584/2012 de 1 de junho.



SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
3TC	lamivudina
ABC	abacavir
ABC/3TC	abacavir+ lamivudina
ATV	atazanavir
ATV/r	atazanavir/ritonavir
AZT	zidovudina
AZT/3TC	zidovudina + lamivudina
bid	duas vezes/dia
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DRV	darunavir
DRV/r	darunavir/ritonavir
EFV	efavirenze
EFV/FTC/TDF	efavirenze + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina
FPV	fosamprenavir
FPV/r	fosamprenavir/ritonavir
FTC	emtricitabina
HBV	vírus de hepatite B
HCV	vírus de hepatite C
LPV	lopinavir
LPV/r	lopinavir/ritonavir
NVP	nevirapina
PN VIH/SIDA	Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA
qd	uma vez/dia
RAL	raltegravir
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SQV	saquinavir
SQV/r	saquinavir/ritonavir
TDF	tenofovir disoproxil fumarato
TDF/FTC	tenofovir + emtricitabina
VIH	vírus de imunodeficiência humana
VIH-1	vírus de imunodeficiência humana de tipo 1
VIH-2	vírus de imunodeficiência humana de tipo 2

BIBLIOGRAFIA

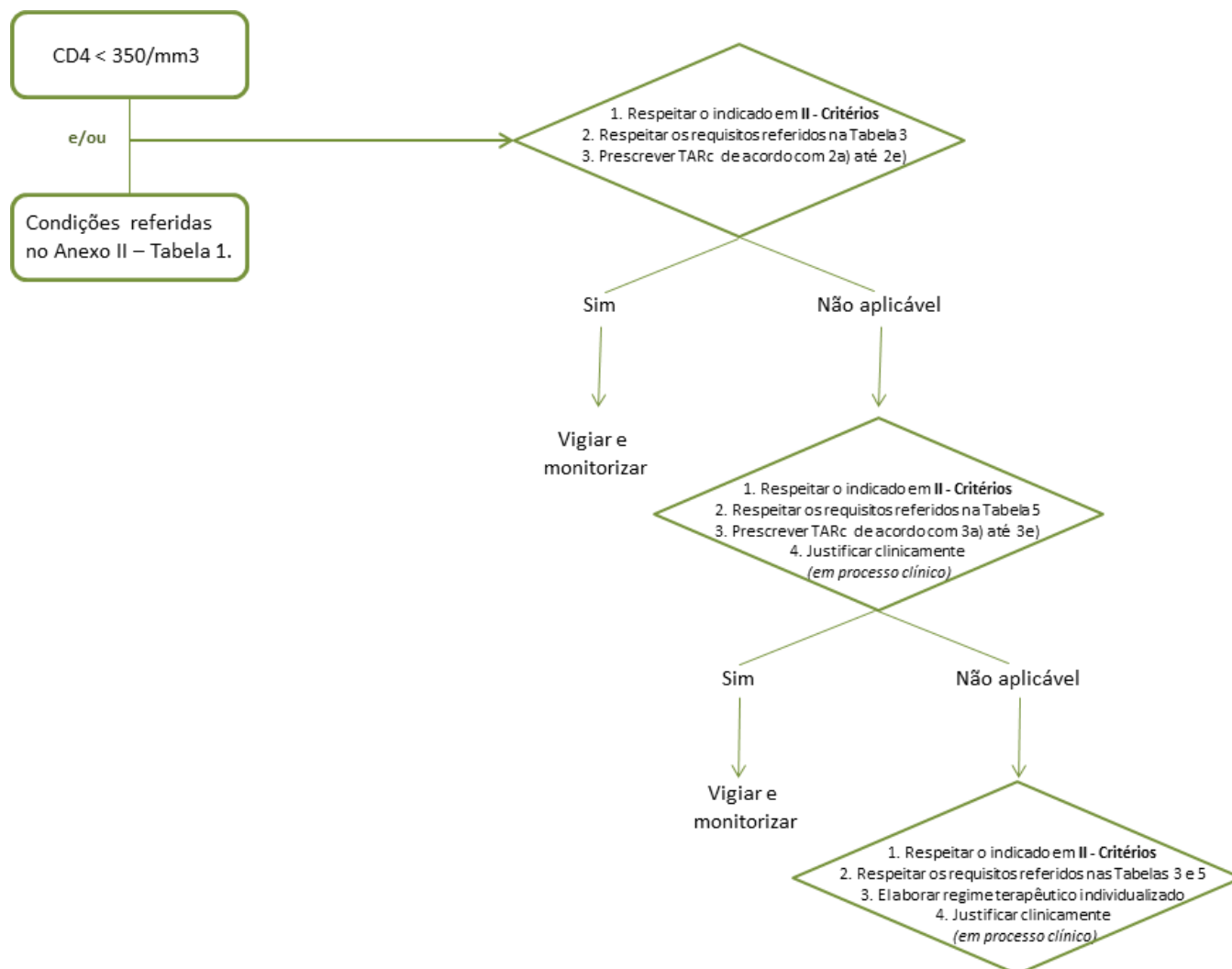
1. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 (2012). Programa nacional para a infeção VIH/SIDA – DGS. Disponível em <http://sida.dgs.pt>
2. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe. Versão 6.0, 2011. Disponível em http://www.europeanidsclinicalociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6_english.pdf
3. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de Consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(6):e1–e89.
4. British HIV Association. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Medicine* 2012; 13 (Suppl. 2): 1–85
5. Foreman C, Gazzard B, Johnson M, Sharott P, Collins S. Maintaining cost-effective access to antiretroviral drug therapy through a collaborative approach to drug procurement, consensus treatment guidelines and regular audit: the experience of London HIV commissioners and providers. *Sex Transm Infect* 2012; 88(2):112-5.
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 1–239. 2012. Disponível em <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXO I

Algoritmo clínico



ANEXO II

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

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

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

R: recomendar a prescrição da TARc

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

D: diferir a prescrição de TARc

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

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

¹ Início da TARc recomendado para doentes AgHBe positivos.

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.

Tabela 2: Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1: fármacos e associações de primeira linha.

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

Tabela 3 - Terapêutica antirretrovírica combinada em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1. Prescrição de primeira linha: fármacos e coformulações

Fármaco /Associação	Observações
EFV	<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 (exemplos, conduzir, trabalhar com máquinas de precisão, trabalhar por turnos).</p> <p>EFV não é recomendado em mulheres no 1º trimestre de gravidez.</p> <p>Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de NNITR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, com risco de indução de mutações de resistência.</p>
NVP	<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, com risco de indução de mutações de resistência.</p>
DRV/r	<p>Na ausência de um ensaio comparativo ATV/r <i>versus</i> DRV/r, a informação disponível permite presumir que a escolha de qualquer dos dois IP, para a prescrição da combinação inicial de ARV, é igualmente válida, independentemente da ordem em que aparecem na tabela.</p>
RAL	<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, com risco de indução de mutações de resistência.</p>
TDF/FTC	<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	<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	<p>Não licenciado na Europa para tratamento inicial de doentes infetados por VIH. Porém, em alguns países, a experiência acumulada de prescrição inicial desta combinação de dose fixa, em doentes com carga vírica não previamente suprimida, tem sustentado a prescrição desta associação nestas circunstâncias. Devem ser mantidas as precauções referidas para cada um dos fármacos que compõem esta combinação de dose fixa.</p> <p>É a única associação de doses fixas com duas classes diferentes de ARV atualmente disponível, o que possibilita a administração de 1 único comprimido diário.</p>

Tabela 4 – Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1: prescrição de fármacos de segunda linha.

A	B	Observações
IP potenciado com Ritonavir	N(t)ITR	
LPV/r	TDF/FTC ou	LPV/r: 400/100 mg bid ou 800/200 mg qd
FPV/r	ABC/3TC ou	FPV/r: 700/100 mg bid ou 1400/200 mg qd
SQV/r	AZT/3TC	SQV/r: 1000/100 mg bid ou 2000/100 mg qd

Tabela 5 - Terapêutica antirretrovírica combinada em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1. Prescrição de segunda linha: fármacos e coformulações

Fármaco /Associação	Observações
LPV/r	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.
FPV/r	De acordo com o estudo KLEAN, não se verificou diferenças estatisticamente significativas entre FPV/r e LPV/r, quer em relação à tolerância (náuseas, vómitos e diarreia), quer em relação à dislipidemia. Na UE, a posologia aprovada é 1 comprimido duas vezes por dia.
SQV/r	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	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	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	Sendo uma combinação aceitável mas não satisfatória, é necessária informação adicional para sustentar a associação com alguns dos novos fármacos, nomeadamente RPV (CIII). AZT pode causar mielossupressão, lipoatrofia e, raramente, acidose láctica com esteatose hepática.

Tabela 6 - Categorização das Recomendações aplicáveis nesta Norma

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

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

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