

MINISTÉRIO DA SAÚDE

PROTOCOLO CLÍNICO
E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS PARA
MANEJO DA
INFECÇÃO PELO
HIV EM ADULTOS

MÓDULO I
TRATAMENTO



Brasília - DF
2024

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente

PROTOCOLO CLÍNICO
E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS PARA
MANEJO DA
INFECÇÃO PELO
HIV EM ADULTOS

MÓDULO I
TRATAMENTO



Brasília - DF
2024



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://bvsmms.saude.gov.br>. Esta obra se encontra disponível na BVS no link: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/podt_manejo_hiv_adultos_modulo1.pdf.

Tiragem: 1ª edição – 2024 – 2.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde – Sectics
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – Dgits
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP 70058-900 – Brasília/DF
Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente – SVSA
Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis – Dathi
Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais – CGAHV
SRTVN, quadra 701, via W5 Norte, lote D, Edifício PO700, 5º andar
CEP 70719-040 – Brasília/DF
Site: <https://www.gov.br/aids>
E-mail: aids@aids.gov.br

Ministra de Estado da Saúde:

Nisia Verônica Trindade Lima

Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente:

Ethel Leonor Noia Maciel

Comitê gestor:

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – Dgits
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Comitê editorial:

Ana Cristina Garcia Ferreira
Draurio Barreira Cravo Neto
Maria Clara Gianna Garcia Ribeiro
Ronaldo Campos Hallal

Grupo elaborador:

Beatriz Brittes Kamiensky – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Gustavo Luís Meffe Andreoli – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
José David Urbaz Brito – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Marcela Vieira Freire – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Romina do Socorro Marques de Oliveira – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Tatianna Meireles Dantas de Alencar – CGAHV/Dathi/SVSA/MS

Comitê técnico assessor:

André Bon Fernandes da Costa – HUB
Amílcar Tanuri – UFRJ
Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn – Fiocruz
Celso Ferreira Ramos Filho – UFRJ
Denize Lotufo Estevam – CRT-SP
Érico Antônio Gomes de Arruda – UECE
Estevão Portela Nunes – Fiocruz
José Ernesto Vidal Bermudez – USP
José Luiz de Andrade Neto – PUC-PR
José Valdez Ramalho Madruga – CRT-SP
Marcus Vinicius Guimaraes de Lacerda – Fiocruz
Monica Jacques de Moraes – Unicamp
Paulo Roberto Abrão Ferreira – Unifesp
Ricardo Sobhie Diaz – Unifesp
Ronaldo Zonta – Fiocruz
Rosana Del Bianco – CRT-SP
Simone de Barros Tenore – Unifesp
Valdilea Veloso – Fiocruz
Valéria Cavalcanti Rolla – Fiocruz

Colaboração:

Ana Roberta Pati Pascom – Dathi/SVSA/MS
Álison Bigolin – Dathi/SVSA/MS
Camila Fernanda dos Santos Santana – CGZV/Dedt/SVSA/MS

Eduardo Malheiros – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Fernanda Dockhorn Costa – CGTM/Dathi/SVSA/MS
Francisco Álison Paula de França – Dathi/SVSA/MS
Guilherme Alves de Lima Henn – UFC
Kathiely Martins dos Santos – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Leonor Henriette de Lannoy – CGIST/Dathi/SVSA/MS
Lilian Nobre de Moura – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Liliana Romero Veja – CGTM/Dathi/SVSA/MS
Lisandra Serra Damasceno – UFC
Marcelo Yoshito Wada – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Marcia Leite de Sousa Gomes – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Maria Adelaide Millington – CGTM/Dathi/SVSA/MS
Mayara Maia Lima – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Mayra Gonçalves Aragón – CGIST/Dathi/SVSA/MS
Nicole Menezes de Souza – CGTM/Dathi/SVSA/MS
Orlando Marcos Farias de Sousa – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Pâmela Cristina Gaspar – CGIST/Dathi/SVSA/MS
Paula Pezzuto – Dathi/SVSA/MS
Rodrigo Ramos de Sena – CGDE/Dedt/SVSA/MS
Rogger Diquique – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Rosalynd Moreira – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Swamy Lima Palmeira – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Tayrine Huana de Sousa Nascimento – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão – UFC
Thiago Cherem Morelli – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Veruska Maia da Costa – CGZV/Dedt/SVSA/MS

Revisão técnica:

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT
Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Camila Francisca Tavares Chacarolli – CGPCDT/Dgits/Sectics/MS

Supervisão:

Marta da Cunha Lobo Souto Maior – CGPCDT/Dgits/Sectics/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Dgits/Sectics/MS

Revisão textual:

Angela Gasperin Martinazzo

Projeto gráfico:

Milena Hernández Bendicho

Diagramação:

Marcos Cleuton de Oliveira

Normalização:

Daniel Pereira Rosa – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos : Módulo 1 : Tratamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. – Brasília : Ministério da Saúde, 2024.

116 p. : il.

ISBN 978-65-5993-587-1

1. Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2. HIV. 3. Atenção Integral à saúde. I. Título

CDU 616.98:578.828

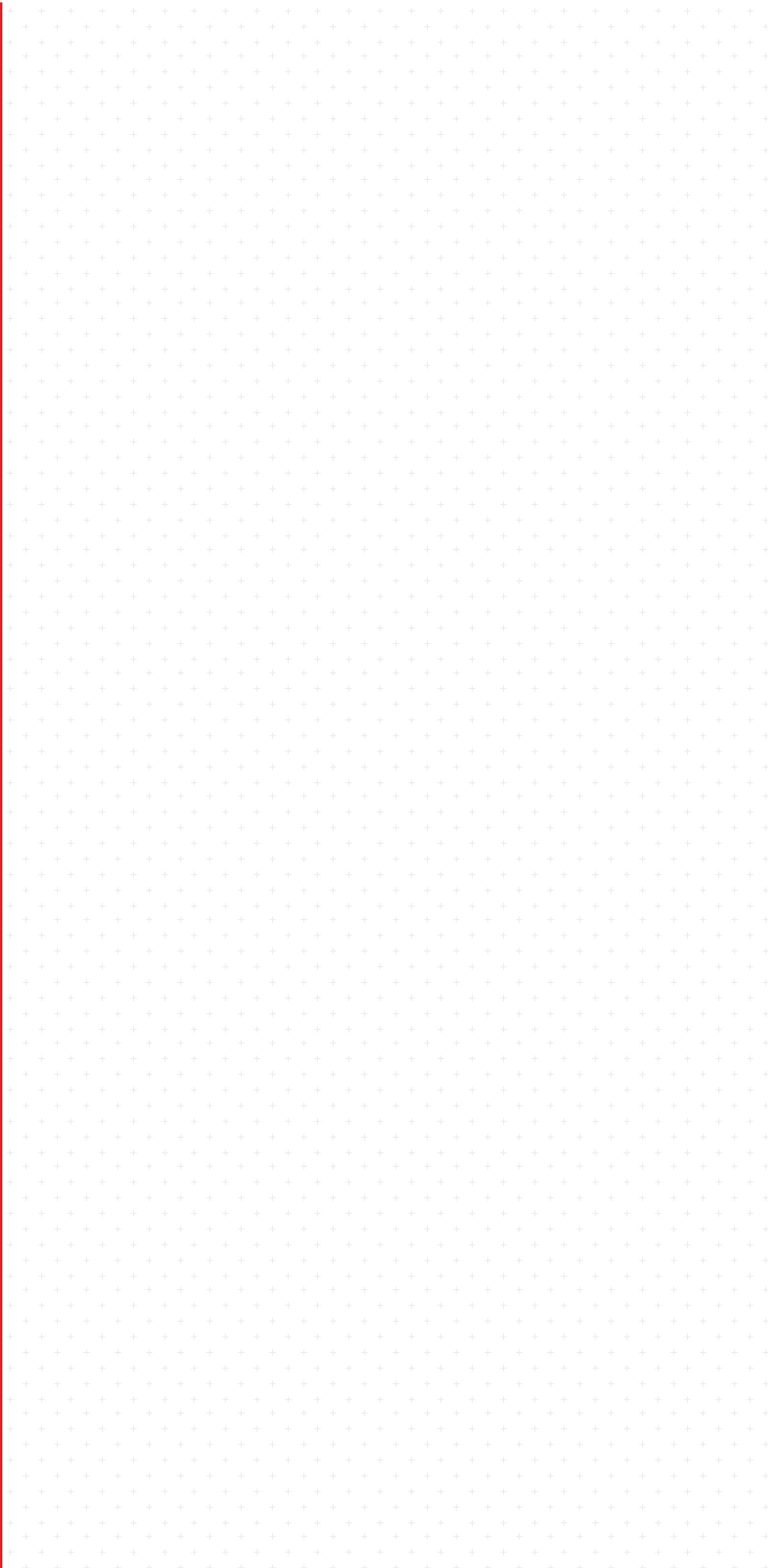
Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2024/0020

Título para indexação:

Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the Management of HIV Infection in Adults – Module 1: Treatment

Lista de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Sinais clínicos que podem estar relacionados à infecção pelo HIV e que devem ser investigados no exame físico inicial | 22 |
| Figura 2 – Sinais e sintomas para rastreio da tuberculose | 25 |
| Figura 3 – Fluxo para rastreio de doença criptocócica | 27 |



Lista de quadros

| | |
|--|----|
| Quadro 1 – Roteiro para a abordagem inicial das pessoas vivendo com HIV | 20 |
| Quadro 2 – Exames complementares para a abordagem inicial | 23 |
| Quadro 3 – Resumo da avaliação inicial | 28 |
| Quadro 4 – Indicações de genotipagem pré-tratamento | 38 |
| Quadro 5 – Esquema de Tarv inicial para adultos | 40 |
| Quadro 6 – Esquemas de Tarv inicial para adultos vivendo com TB e HIV | 42 |
| Quadro 7 – Recomendação de periodicidade de consultas médicas para pessoas vivendo com HIV | 49 |
| Quadro 8 – Recomendação de periodicidade para monitoramento laboratorial de CD4 | 51 |
| Quadro 9 – Recomendação de periodicidade para monitoramento laboratorial de carga viral do HIV | 52 |
| Quadro 10 – Recomendação de periodicidade de exames e avaliações complementares no seguimento clínico de pessoas vivendo com HIV | 52 |
| Quadro 11 – Rastreamento de neoplasias em pessoas vivendo com HIV | 54 |
| Quadro 12 – Categorias imunológicas e vacinação com agentes vivos atenuados em pessoas vivendo com HIV | 56 |
| Quadro 13 – Esquema vacinal para adultos vivendo com HIV | 56 |
| Quadro 14 – Identificação e manejo das causas de falha de tratamento | 62 |
| Quadro 15 – Considerações para otimizar o uso da genotipagem do HIV | 63 |
| Quadro 16 – Princípios gerais para a elaboração de um esquema de resgate | 66 |
| Quadro 17 – Esquemas de resgate após falha do esquema inicial | 68 |
| Quadro 18 – Medicamentos e doses para resgate após múltiplas falhas | 70 |
| Quadro 19 – Esquemas de retomada após interrupção da Tarv | 73 |
| Quadro 20 – Efeitos adversos associados aos ARV | 77 |
| Quadro 21 – Efeitos adversos mais comuns e/ou graves por classe de ARV | 80 |
| Quadro 22 – Critérios para suspeita clínica de Sirti | 90 |
| Quadro 23 – Apresentação de Sirti conforme as infecções oportunistas | 91 |

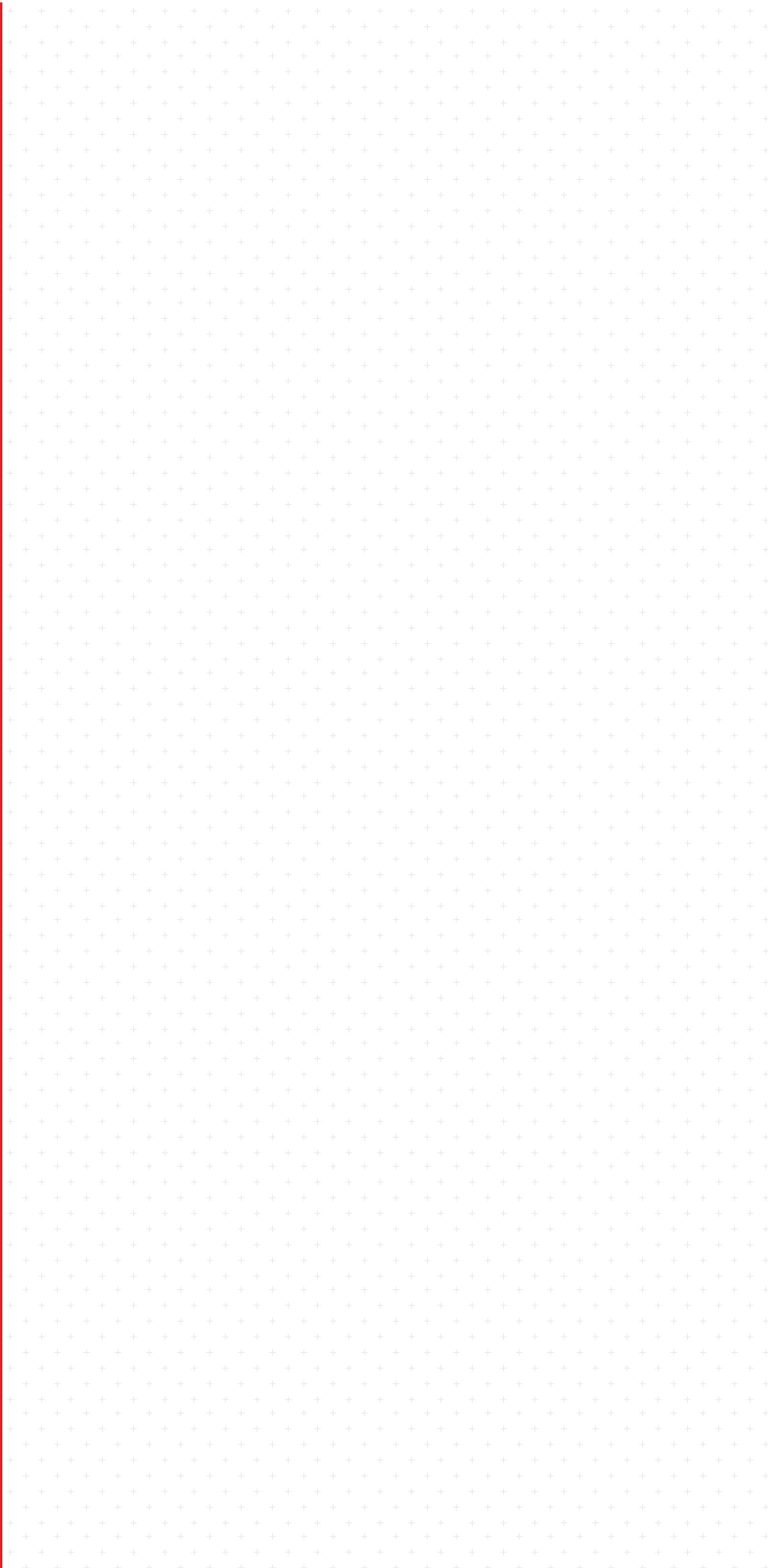


Lista de siglas e acrônimos

| | |
|---------|--|
| Aids | Síndrome da imunodeficiência adquirida (<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>) |
| ARV | Antirretroviral |
| CD4 | Contagem de linfócitos T-CD4+ |
| CGAHV | Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais |
| CGPCDT | Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas |
| Conitec | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde |
| Dathi | Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis |
| Dgits | Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde |
| HBV | Vírus da hepatite B (hepatitis B virus) |
| HCV | Vírus da hepatite C (hepatitis C virus) |
| HIV | Vírus da imunodeficiência humana (<i>human immunodeficiency virus</i>) |
| HTLV | Vírus linfotrópico de células T humanas (<i>human T-cell lymphotropic virus</i>) |
| I = I | Indetectável = Intransmissível |
| IGRA | Teste de liberação de interferon-gama (<i>interferon gamma release assay</i>) |
| ILTB | Infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| INI | Inibidores da integrase |
| IP | Inibidores da protease |
| IST | Infecção sexualmente transmissível |
| ITRN | Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos |
| ITRNN | Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos |
| LF-CrAg | Teste de fluxo lateral para detecção de antígeno criptocócico |
| LF-LAM | Teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina |

| | |
|---------|---|
| MS | Ministério da Saúde |
| PCDT | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas |
| PEP | Profilaxia pós-exposição (<i>post-exposition prophylaxis</i>) |
| PrEP | Profilaxia pré-exposição (<i>pre-exposition prophylaxis</i>) |
| PVHA | Pessoa vivendo com HIV ou aids |
| Sectics | Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde |
| Siclom | Sistema de Controle Logístico de Medicamentos |
| SIMC | Sistema de Monitoramento Clínico das Pessoas Vivendo com HIV / Aids |
| Siri | Síndrome inflamatória da reconstituição imune |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| SVSA | Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente |
| Tarv | Terapia antirretroviral |
| TPT | Tratamento preventivo da tuberculose |

| | | |
|------|---|-----|
| 10 | ABORDAGEM DA INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO E ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR A ADESÃO | 71 |
| 10.1 | Reintrodução da Tarv após interrupção do tratamento | 72 |
| 11 | EFEITOS ADVERSOS AOS ARV | 75 |
| 12 | SUBSTITUIÇÃO DE ESQUEMAS (SWITCH) DE TARV NO CONTEXTO DE SUPRESSÃO VIRAL | 85 |
| 12.1 | Substituição de esquemas (<i>switch</i>) em virtude de efeitos adversos aos ARV | 86 |
| 12.2 | Terapia dupla | 87 |
| 13 | SÍNDROME INFLAMATÓRIA DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO | 89 |
| 13.1 | Diagnóstico de Siri | 90 |
| 13.2 | Tratamento de Siri | 91 |
| | REFERÊNCIAS | 93 |
| | APÊNDICES | 109 |
| | Apêndice A – Lista de ARV de uso no adulto disponíveis no Sistema Único de Saúde | 109 |
| | Apêndice B – Posologia do maraviroque 150 mg | 111 |
| | Apêndice C – Metodologia de busca e avaliação da literatura | 112 |
| | Apêndice D – Histórico de alterações no Protocolo | 115 |



APRESENTAÇÃO

A presente edição do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos visa atualizar as recomendações sobre o tratamento de pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), de modo a cumprir o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, e as orientações previstas no seu artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde (MS) de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. A proposta consiste na reorganização do PCDT em três módulos: 1. Tratamento; 2. Coinfecções e infecções oportunistas; e 3. Comorbidades, dos quais o presente documento é o primeiro módulo.

Na atualização do Módulo 1: Tratamento, entre outras modificações, houve a aprovação, pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – SUS (Conitec) do uso de darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V), por meio da Portaria Sectics/MS nº 34, de 3 de julho de 2023.





INTRODUÇÃO

A experiência nacional de enfrentamento à epidemia de aids no âmbito do SUS, ao longo do tempo, foi estabelecida e alicerçada na participação social, no respeito aos direitos humanos e no combate ao estigma, ao preconceito e à discriminação.

O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/Aids (Unaid) propõe que a aids (síndrome da imunodeficiência adquirida) pode ser eliminada como problema de saúde pública até 2030, desde que se alcancem as metas 95-95-95, que consistem em garantir que 95% das pessoas vivendo com HIV ou aids (pessoa vivendo com HIV ou aids) sejam diagnosticadas; que, destas, 95% estejam em tratamento com antirretrovirais (ARV); e que, destas últimas, 95% alcancem supressão viral¹.

A terapia antirretroviral (Tarv) reduz a morbidade e a mortalidade relacionadas à aids, tem impacto na qualidade de vida das PVHA e estabelece o *status* de condição crônica do HIV.

Entretanto, o acesso à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento ainda é muito desigual no Brasil, o que se reflete no diagnóstico tardio, na insuficiente cobertura de tratamento, na falta de retenção no cuidado, na perda de seguimento, na supressão viral incompleta e na redução da sobrevida. De modo geral, esses indicadores são desfavoráveis entre PVHA com menos tempo de estudo formal, negras ou indígenas, com mais de 50 anos, que vivem em municípios menores e em algumas regiões do Brasil.

É frequente que o diagnóstico de infecção pelo HIV, ou mesmo a reinserção, no sistema de saúde, de pessoas diagnosticadas no passado, ocorram já na presença de tuberculose (TB) ou de condições definidoras de aids. A coinfeção TB-HIV reduz de

forma significativa a sobrevivência de pessoas vivendo com HIV ou aids, particularmente na presença de imunossupressão grave, com contagem de linfócitos T-CD4+ (CD4) inferior a 200 células/mm³ e, especialmente, abaixo de 100 células/mm³. A testagem rápida para a infecção pelo HIV e o início precoce da Tarv – em até sete dias após o diagnóstico da infecção pelo HIV – ainda não estão totalmente implementados no Brasil.

Como estratégia para reduzir a mortalidade por aids no país, o Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis (Dathi), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVSA) do Ministério da Saúde, está introduzindo o rastreamento com testes “*point-of-care*” (ou seja, com resultado na mesma hora e local do atendimento) para TB e criptococose, no intuito de intensificar a política de tratamento da aids na presença de imunossupressão grave, com remoção de barreiras e garantia de acesso rápido à Tarv, atuando nas lacunas do cuidado que podem ter impacto na mortalidade por aids no país.

Todavia, não são apenas o diagnóstico tardio, a não retenção no cuidado e a dificuldade de acesso à Tarv que impactam a vida das pessoas vivendo com HIV ou aids. Entre aqueles que têm acesso ao diagnóstico e ao início oportuno da Tarv, a toxicidade e o desenvolvimento de comorbidades adquiriram particular importância nos últimos anos. No Brasil, cerca de 180 mil pessoas estão em Tarv e têm idade superior a 50 anos, o que torna essencial inserir na agenda de cuidado a abordagem do estilo de vida e a prevenção e o manejo de condições crônicas não transmissíveis.

Nesse contexto, o Dathi – com o apoio técnico do Grupo de Trabalho para Terapia Antirretroviral em Adultos Vivendo com HIV – propôs-se a atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, Módulo 1: Tratamento, expressando as principais estratégias de cuidado e tratamento introduzidas após 2017.

Materiais complementares a esta publicação estão disponíveis no site: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo>, incluindo o “Manual do Cuidado Contínuo das Pessoas Vivendo com HIV/Aids”¹⁸³ e o “Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças”.

2

METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento deste PCDT envolveu a avaliação de revisões sistemáticas e de ensaios clínicos randomizados para a elaboração das sínteses de evidências, as quais foram adotadas e/ou adaptadas às recomendações das diretrizes já publicadas em relação às tecnologias que se encontram disponíveis no SUS para o tratamento da infecção pelo HIV. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice C. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice D.



3

ABORDAGEM INICIAL DO ADULTO VIVENDO COM HIV

Os principais objetivos da abordagem inicial à pessoa vivendo com HIV ou aids são: identificar o estágio clínico da infecção pelo HIV, avaliar a presença de coinfeções ou comorbidades, conhecer as vulnerabilidades socioculturais do indivíduo e estabelecer uma relação de confiança e respeito com a equipe multiprofissional, objetivando a pronta vinculação ao serviço de saúde.

A avaliação inicial de uma pessoa com diagnóstico de infecção pelo HIV deve incluir a história médica atual e pregressa, o exame físico completo, exames complementares e o conhecimento de seus contextos de vida. O uso de uma linguagem acessível é fundamental para a compreensão dos aspectos essenciais que envolvem a infecção, a avaliação clínico-laboratorial, a adesão, o tratamento e a retenção. Esse diálogo propõe-se a esclarecer eventuais dúvidas e abrir caminho para a superação das dificuldades.

O acolhimento à Pessoa vivendo com HIV ou aids é atribuição de todos os profissionais da equipe e deve se iniciar assim que a pessoa chegar ao serviço de saúde, com a garantia de uma escuta respeitosa e profissional, independentemente do motivo que a levou a buscar ajuda.

3.1 Vulnerabilidades das pessoas vivendo com HIV

O uso da Tarv e outros avanços tecnológicos permitiram a ampliação da expectativa e da qualidade de vida das pessoa vivendo com HIV ou aids. No entanto, ainda persistem condições socioculturais que criam vulnerabilidades à infecção pelo HIV e aumentam a morbimortalidade por aids. Entre os fatores de vulnerabilidade, que

geram barreiras significativas tanto para o controle da epidemia como para o sucesso do tratamento e do cuidado, destacam-se vivências de discriminação e estigma relacionadas a racismo, homofobia, transfobia, sexismo, machismo e sorofobia, entre tantas outras condições que aprofundam as inequidades em saúde.

Tanto na saúde pública como na clínica, a relação entre vulnerabilidades e aids é uma via de mão dupla. A exclusão social tem um papel na construção da vulnerabilidade à infecção pelo HIV. Por outro lado, diferentes aspectos ligados ao viver com HIV ou aids reforçam e produzem novas vulnerabilidades decorrentes do estigma da doença, que persiste impactando a saúde das pessoas, sua adesão ao tratamento e a retenção no sistema.

Portanto, na abordagem inicial e no seguimento, os aspectos que causam as vulnerabilidades para as pessoas vivendo com HIV devem ser levados em consideração no encontro entre os profissionais de saúde e a pessoa.

3.2 Anamnese

Conhecer e compreender as condições psicossociais, os riscos e as vulnerabilidades que envolvem o contexto de vida da pessoa vivendo com HIV ou aids representam uma ferramenta importante para o cuidado integral e o consequente sucesso terapêutico.

Esses aspectos podem ser abordados tanto pelo médico como por outro membro da equipe de saúde, conforme as particularidades de cada serviço. Além disso, a investigação não se esgota na primeira consulta, devendo ser complementada e atualizada nos atendimentos subsequentes.

Os itens listados no Quadro 1 servem para estruturar um roteiro inicial para a anamnese, que pode ser adaptado conforme a necessidade de cada pessoa.

Quadro 1 – Roteiro para a abordagem inicial das pessoas vivendo com HIV

Informações específicas sobre a infecção pelo HIV

- > Explicar a doença: transmissão, história natural, significado da contagem de CD4 e do exame de carga viral, impacto da Tarv na morbimortalidade
- > Revisar e documentar o primeiro exame anti-HIV
- > Verificar se há contagens de CD4 e exames de carga viral anteriores
- > Discutir o uso de ARV e a ocorrência de efeitos adversos prévios (ex.: com uso de PEP ou PrEP)

continua

conclusão

| | |
|---|---|
| <p>História médica atual e passada</p> | <p><u>Avaliar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> › Presença de sinais e/ou sintomas › História de alergias, hipersensibilidade ou intolerância a medicamentos › História de tuberculose, prova tuberculínica ou IGRA, profilaxia e/ou tratamento prévio › História de doença mental familiar e/ou pessoal › Infecção oportunista prévia ou atual e necessidade de profilaxia para infecções oportunistas › Outras infecções ou comorbidades atuais e/ou pregressas, incluindo histórico de internações hospitalares › Histórico de imunizações › Uso de medicamentos e práticas complementares e/ou alternativas |
| <p>Riscos e vulnerabilidades</p> | <p><u>Avaliar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> › Parcerias e práticas sexuais › Utilização de preservativos e outros métodos de prevenção › História de sífilis e outras infecções sexualmente transmissíveis › Uso de tabaco, álcool e outras drogas › Interesse em reduzir os danos à saúde |
| <p>História psicossocial</p> | <p><u>Avaliar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> › Reação emocional ao diagnóstico › Rede de apoio social (família, amigos, organizações não governamentais, acesso à Rede de Atenção Psicossocial) › Nível educacional › Condições de trabalho, domicílio e alimentação |
| <p>Saúde reprodutiva</p> | <p><u>Discutir/avaliar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> › Desejo de ter filhos › Métodos contraceptivos › Estado sorológico da(s) parceria(s) e do(s) filho(s) |
| <p>História familiar</p> | <p><u>Revisar histórico de:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> › Doenças cardiovasculares e hipertensão › Dislipidemias › Diabetes › Neoplasias |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: CD4 = linfócitos T-CD4+; Tarv = terapia antirretroviral; ARV = antirretrovirais; PEP = profilaxia pré-exposição; PrEP = profilaxia pós-exposição; IGRA = teste de liberação de interferon-gama.

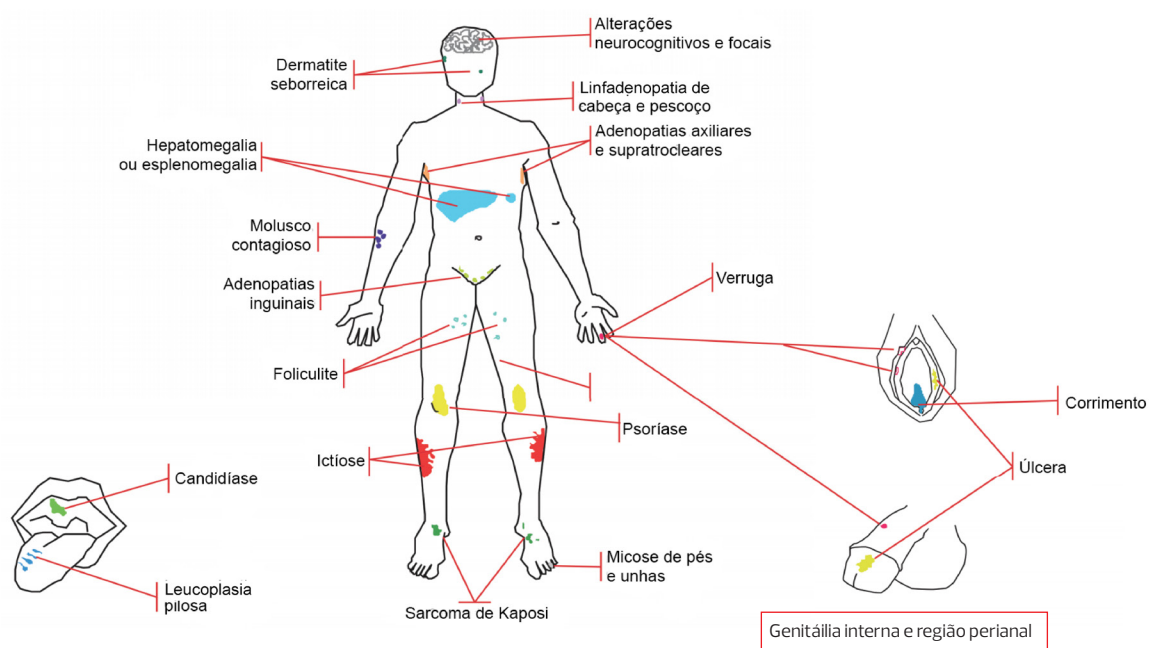
Pessoas com diagnóstico recente de infecção pelo HIV muitas vezes apresentam expectativas e dúvidas que podem dificultar o pleno entendimento de todas as informações disponibilizadas. Compreender tal situação, esclarecer os questionamentos e fornecer informações atualizadas fortalece o vínculo da pessoa com o profissional e com o serviço de saúde, além de favorecer a retenção e, conseqüentemente, o sucesso terapêutico. Desse modo, a primeira consulta deverá ter duração superior às demais consultas de rotina. Sugere-se a duração de, ao menos, 45 minutos para a primeira avaliação e duração variável para as consultas subsequentes, a depender da demanda da pessoa e da abordagem profissional.

3.3 Exame físico

A infecção pelo HIV envolve um acometimento sistêmico. É necessário, portanto, atentar para sinais clínicos comumente associados à infecção (Figura 1). O exame físico deve ser completo e incluir a aferição de pressão arterial, peso e altura, o cálculo do índice de massa corpórea e a medida da circunferência abdominal.

A realização regular do exame físico completo pode levar a achados importantes. A verificação da pele, a oroscopia e o exame da genitália externa e da região perianal são também relevantes, uma vez que diversos sinais e sintomas presentes nesses locais podem estar associados às infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e à infecção pelo HIV. Quanto menor a contagem de CD4, mais frequentemente deve ocorrer o exame físico.

Figura 1 – Sinais clínicos que podem estar relacionados à infecção pelo HIV e que devem ser investigados no exame físico inicial



Fonte: Dathi/SVSA/MS.

3.4 Exames complementares adicionais

A abordagem laboratorial no início do acompanhamento clínico auxilia a avaliação da condição geral de saúde, a pesquisa de comorbidades, a presença de coinfeções e a urgência do início da Tarv. Também fornece informações laboratoriais basais pré-tratamento e pode orientar a necessidade de imunizações e profilaxias.

O Quadro 2 indica os exames que devem ser solicitados na primeira consulta.

Quadro 2 – Exames complementares para a abordagem inicial

| Exames relacionados ao HIV: |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> › Contagem de CD4 e exame de carga viral › Genotipagem pré-tratamento^(a) |
| Exames laboratoriais: |
| <ul style="list-style-type: none"> › Hemograma completo › Glicemia de jejum › Dosagem de lipídios (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicerídeos) › Avaliação hepática e renal (AST, ALT, FA, BT e frações, Cr, exame básico de urina) |
| Avaliação de coinfeções, infecções sexualmente transmissíveis e comorbidades: |
| <ul style="list-style-type: none"> › Teste imunológico para sífilis^(b) › LF-LAM – teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina^(c) › LF-CrAg – teste de fluxo lateral para detecção de antígeno criptocócico^(d) › Testes para hepatites virais (anti-HAV, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc total e anti-HBs para verificação de imunização) › IgG para toxoplasmose › Sorologia para HTLV 1 e 2, leishmaniose^(e) e doença de Chagas^(f) › Prova tuberculínica ou IGRA – teste de liberação de interferon-gama^(g) › Radiografia de tórax |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: CD4 = linfócitos T-CD4+; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; FA = fosfatase alcalina; BT = bilirrubina total; Cr = creatinina; IgG = imunoglobulina G; HTLV = vírus linfotrópico de células T humanas.

^(a) Indicada APENAS para gestantes, casos novos com coinfeção tuberculose e HIV, pessoas que tenham se infectado com parceria em uso de terapia antirretroviral, crianças e adolescentes e soroconversão durante o uso de profilaxia pré-exposição.

^(b) Consultar o "Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis", disponível em <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo>.

^(c) Para pessoas vivendo com HIV ou aids com manifestações clínicas sugestivas de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, conforme a seção 3.5.

^(d) Para pessoas vivendo com HIV ou aids em estágio clínico 3 ou 4 da Organização Mundial da Saúde (<https://iris.who.int/handle/10665/43699?locale-attribute=fr&show=full>) ou CD4 abaixo de 200 células/mm³ e sem histórico de doença criptocócica, conforme a seção 3.6.

^(e) Triagem para pessoas oriundas de áreas endêmicas.

^(f) Para a doença de Chagas na fase crônica, devem ser considerados fatores epidemiológicos associados a maior risco de ter a infecção por *T. cruzi*, independentemente de quadro clínico sugestivo. Ver Módulo 2, Capítulo 6 – Doença de Chagas e HIV.

^(g) Indicados para pessoas com CD4 acima de 350 células/mm³.

3.5 Investigação da tuberculose

3.5.1 Tratamento da tuberculose latente

A infecção pelo HIV determina elevado risco de desenvolver TB ativa – cerca de 20 vezes superior ao da população geral^{2,3}. Portanto, o tratamento preventivo da tuberculose (TPT) reduz a mortalidade⁴⁻⁶ e o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa nos anos subsequentes^{4,7}.

O risco de desenvolver tuberculose ativa é significativamente reduzido pelo TPT e, especialmente, pelo início precoce da Tarv.

A infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) pode ser detectada pela prova tuberculínica, realizada mediante a inoculação do derivado proteico purificado e considerada positiva quando o resultado da leitura for igual ou superior a 5 mm.

Outro método para detecção da ILTB é a realização do teste de liberação de interferon-gama (IGRA), que detecta o interferon-gama liberado pelas células T após exposição aos antígenos do *M. tuberculosis*.

Tanto a prova tuberculínica quanto o IGRA são indicados para pessoa vivendo com HIV ou aids com CD4 superior a 350 células/mm³. Em PVHA com CD4 inferior a 350 células/mm³, avaliar critérios para TPT, sem a necessidade da realização de prova tuberculínica ou IGRA.

3.5.2 Investigação da tuberculose ativa

A tuberculose é a principal causa conhecida de óbito por doenças infecciosas nas pessoas vivendo com HIV ou aids. Por isso, a TB deve ser investigada em todas as consultas, utilizando-se o escore clínico validado pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁷, que é calculado com base no questionamento em relação à presença dos sintomas da Figura 2.

Figura 2 – Sinais e sintomas para rastreio da tuberculose



Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Em 2021, incorporou-se ao SUS um teste rápido para rastreio e diagnóstico da tuberculose pulmonar e extrapulmonar nas pessoas vivendo com HIV ou aids⁸. O fluxo lateral para detecção do lipoarabinomanano (LF-LAM) é um teste rápido (“point-of-care”), que detecta a presença do antígeno lipoarabinomanano em amostra de urina. Trata-se de um teste de baixa complexidade de execução, com resultado rápido, dispensando a necessidade de ambiente laboratorial. Possui elevado valor preditivo positivo em pessoas com dano imunológico grave, como nos casos de CD4 igual ou inferior a 100 células/mm^{3,9-12}.

Deve ser utilizado como rastreio nos serviços de saúde, tanto ambulatoriais como hospitalares, obedecendo-se os seguintes critérios:

a. Indicações para uso do LF-LAM em PVHA no atendimento ambulatorial:

- › PVHA assintomáticas (**rastreio**) com CD4 igual ou inferior a 100 células/mm³.
- › PVHA com sinais e/ou sintomas de TB pulmonar ou extrapulmonar, independentemente do CD4.
- › PVHA gravemente doentes, independentemente do CD4.

b. Indicações para uso do LF-LAM em PVHA no atendimento hospitalar/internação:

- › PVHA assintomáticas (**rastreio**) com CD4 igual ou inferior a 200 células/mm³.
- › PVHA com sinais e/ou sintomas de TB pulmonar ou extrapulmonar, independentemente do CD4.
- › PVHA gravemente doentes, independentemente do CD4.

São consideradas PVHA gravemente doentes aquelas que apresentam: frequência respiratória ≥ 30 respirações/minuto; frequência cardíaca ≥ 120 batimentos/minuto; incapacidade para deambular sem auxílio; temperatura corporal $\geq 39^{\circ}\text{C}$, considerando a epidemiologia local e o julgamento clínico, independentemente do CD4.

O LF-LAM é um teste rápido (“*point-of-care*”) validado pela OMS capaz de identificar casos de coinfeção em PVHA assintomáticas. A estratégia de utilização do LF-LAM para o início do tratamento da coinfeção HIV-TB reduz a mortalidade de PVHA com dano imunológico grave.

As pessoas com os critérios mencionados acima e que apresentem LF-LAM reagente devem ser tratadas para tuberculose ativa, mesmo se assintomáticas. Em caso de LF-LAM não reagente e mantida a suspeita clínica de tuberculose ativa, outras estratégias de diagnóstico devem ser realizadas, a depender das manifestações, como: exames de imagem, exames microbiológicos (baciloscopia, teste rápido molecular para tuberculose – TRM-TB, cultura para micobactérias em diversos materiais biológicos), exame anatomopatológico, dentre outros.

3.6 Investigação da doença criptocócica

Diante da sua “invisibilidade epidemiológica”, do diagnóstico tardio, da dificuldade de acesso à testagem laboratorial e da indisponibilidade de medicamentos efetivos, a mortalidade pela doença criptocócica permanece elevada em pessoas vivendo com HIV ou aids. O diagnóstico e o tratamento oportunos dessa doença são os principais fatores relacionados à redução da mortalidade^{13–16}.

O fluxo lateral para detecção de antígeno criptocócico (LF-CrAg) é um teste imunocromatográfico, que permite realizar o diagnóstico de criptococose em aproximadamente dez minutos, sem necessidade de infraestrutura laboratorial. O teste pode ser executado em amostras de soro, de sangue periférico (por meio de punção digital) e de líquido^{17–20}.

A detecção do antígeno criptocócico no sangue pode preceder, de semanas a meses, as manifestações neurológicas^{17,21}.

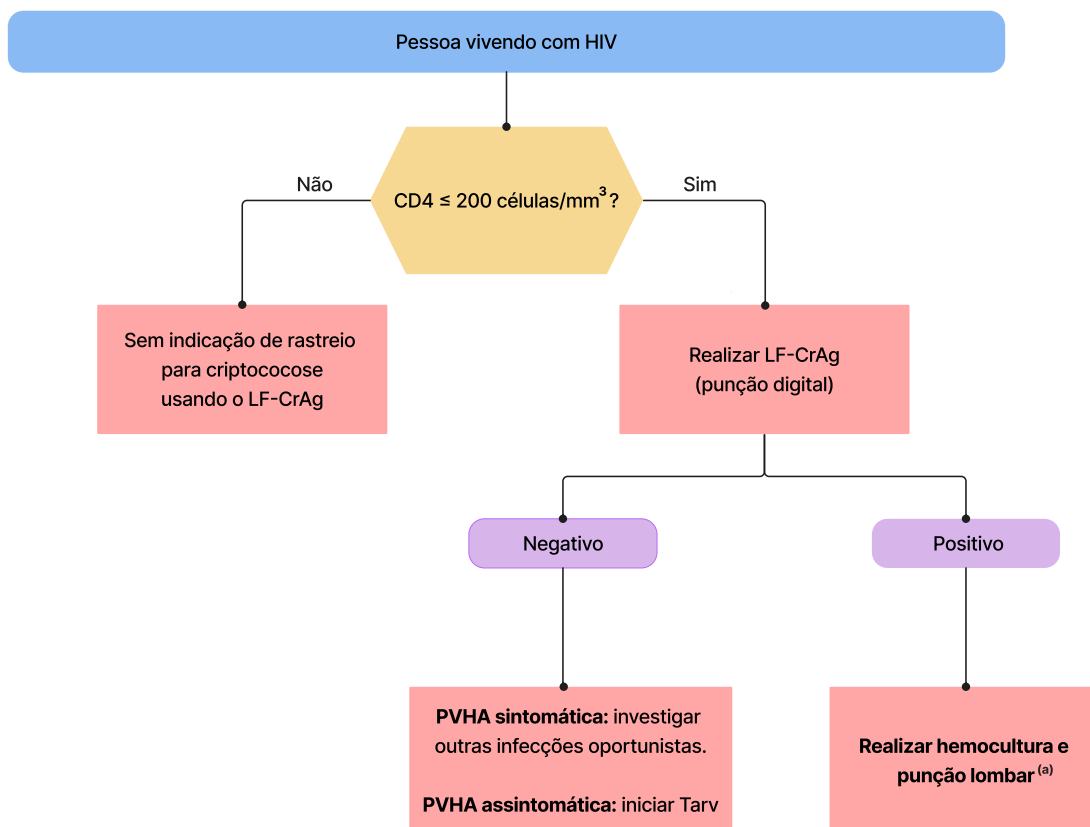
Recomenda-se, assim, o rastreio (**ou seja, execução do teste mesmo em PVHA assintomáticas**) com LF-CrAg em pessoa vivendo com HIV ou aids com CD4 inferior a 200 células/mm³, **sem histórico prévio de meningite criptocócica***.

As pessoa vivendo com HIV ou aids com histórico prévio de meningite criptocócica devem ser avaliadas quanto aos sinais e sintomas neurológicos e, se necessário, encaminhadas para a realização de punção lombar com avaliação líquórica

* Para rastreio da doença criptocócica em pessoas assintomáticas, quando disponível e oportuno, optar por amostra de soro. Para pessoas com diagnóstico prévio de meningite criptocócica, realizar hemocultura para diagnosticar fungemia e encaminhar líquido ao laboratório para realização de exame micológico direto e cultura.

(exame micológico direto e cultura) e de hemocultura para verificar a fungemia. A Figura 3 descreve o rastreo da doença criptocócica.

Figura 3 – Fluxo para rastreo de doença criptocócica



Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: CD4 = contagem de linfócitos T-CD4+; LF-CrAg = teste rápido para detecção do antígeno criptocócico; PVHA = pessoa vivendo com HIV ou aids; Tarv = terapia antirretroviral.

^(a) Realizar hemocultura para verificar fungemia e encaminhar líquido ao laboratório para realização de LF-CrAg, exame micológico direto e cultura.

3.7 Pontos-chave da avaliação inicial

Após a avaliação inicial, alguns pontos devem estar claros tanto para pessoas vivendo com HIV ou aids quanto para o profissional da saúde, conforme o Quadro 3.

Quadro 3 – Resumo da avaliação inicial

O que deverá estar claro para a pessoa vivendo com HIV ou aids após a(s) primeira(s) consulta(s):

- > Em termos gerais, como o vírus causa a doença.
- > A diferença entre viver com HIV e viver com aids.
- > A importância e o significado da contagem de CD4 e do exame de carga viral.
- > Formas de transmissão e estratégias de prevenção.
- > Como a Tarv funciona e qual a sua utilidade.
- > Prognóstico, com informações de que é possível viver bem com HIV.
- > Necessidade da adoção de práticas de prevenção de infecções sexualmente transmissíveis e hepatites virais, por aumentarem o risco de transmissão e evolução da infecção pelo HIV.
- > Atenção ao estilo de vida: manter uma dieta equilibrada, fazer atividades físicas regulares e evitar o tabagismo para reduzir o risco cardiovascular.
- > Onde encontrar mais informações médicas e sociais.
- > Grupos de apoio (ONGs, organizações comunitárias) disponíveis na área para o apoio da pessoa.
- > Testes laboratoriais planejados e sua utilidade para tratamento futuro.

Infeção e risco

- > Quando, onde e por quais razões foi realizado o teste diagnóstico para infecção pelo HIV, e se houve um teste negativo antes disso. Riscos a que a pessoa se expôs no intervalo entre os testes.
- > Práticas sexuais da pessoa, para abordagem às ISTs.
- > História familiar de diabetes, doenças cardiovasculares e hipertensão, dislipidemias, câncer, tuberculose ou outras doenças infecciosas.
- > Histórico de viagens recentes, onde nasceu ou onde passou a maior parte da vida, profissões exercidas e se está empregada.
- > Drogas recreativas que consome regularmente e como (via endovenosa, inalada etc.), bebidas alcoólicas que ingere e em que quantidades.
- > Se é tabagista e a quantidade acumulada (carteiras de cigarros/ano).
- > Se era doador(a) de sangue de repetição. Em caso positivo, o médico deverá informar o serviço de hemoterapia.
- > Contato prévio com pessoa vivendo com tuberculose.

Comprometimento imunológico

- > Presença de sinais ou sintomas.
- > Presença de coinfeções, doenças oportunistas ou neoplasias malignas.
- > Indicação de profilaxia ou tratamento preemptivo.

continua

conclusão

O que o profissional da saúde deverá saber sobre a Pessoa vivendo com HIV ou aids após a(s) consulta(s):

Comorbidades

- › Doenças anteriores, doenças concomitantes.
- › Infecções prévias, tuberculose e ISTs, incluindo sífilis e hepatites A, B e C.
- › Medicamentos que utiliza.
- › História de reações alérgicas.
- › Vacinação e registro de vacinas.

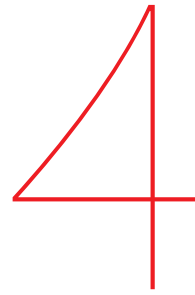
Aspectos sociais

- › Informações sobre a parceria sexual e a respectiva testagem para HIV e ISTs. Filhos ou planos para a gravidez.
- › Contexto social, profissão/ocupação, horário de trabalho e outras atividades. Crença/religião. Restrições quanto à utilização da Tarv.
- › Orientação sexual, identidade de gênero, nome social.
- › Pessoas que conhecem a condição sorológica da pessoa e rede de apoio caso este adoeça ou necessite de ajuda. Amigos também vivendo com HIV. Interesse em entrar em contato com assistentes sociais, grupos de apoio ou organizações não governamentais.
- › Necessidade de apoio para a revelação diagnóstica e a urgência de apoio psicoterapêutico. O acompanhamento psicoterapêutico, assim como a Tarv, deve ser iniciado rapidamente.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: PVHA = pessoa vivendo com HIV ou aids; CD4 = contagem de linfócitos T-CD4+; ISTs = infecções sexualmente transmissíveis; Tarv = terapia antirretroviral.





QUANDO INICIAR A TARV

A recomendação da Tarv para todas as pessoas vivendo com HIV ou aids, independentemente do CD4, está associada a diversos benefícios, tanto para a pessoa quanto para o sistema de saúde, quando atingidos os objetivos do tratamento^{6,22-24}.

Para que ocorram os benefícios relacionados ao início imediato da Tarv, o acesso oportuno ao diagnóstico da infecção pelo HIV é fundamental. Apesar da existência de estratégias de testagem, o diagnóstico em estágios mais avançados da doença ainda é observado com frequência²⁵.

Os principais objetivos do tratamento são²⁶⁻³⁰:

- › Redução da morbimortalidade.
- › Aumento na expectativa de vida.
- › Redução da progressão da doença, evitando eventos definidores de aids.
- › Redução de comorbidades (cardiovasculares, renais, dentre outras).
- › Redução na incidência de tuberculose.
- › Recuperação da função imune.
- › Supressão virológica duradoura.
- › Melhora na qualidade de vida.
- › Prevenção da transmissão.

A Tarv deve ser iniciada no mesmo dia ou em até 7 (sete) dias após o diagnóstico da infecção pelo HIV.

A pessoa vivendo com HIV ou aids deve ter claras as vantagens da Tarv, assim como a necessidade de não a interromper após seu início. Para tanto, o acolhimento e o cuidado compartilhado pela equipe multidisciplinar são essenciais, estabelecendo-se uma abordagem individualizada até que a pessoa esteja adaptada e familiarizada com o seu tratamento.

Os profissionais necessitam estar preparados para identificar barreiras estruturais e sociais que possam impactar a adesão ao tratamento e o cuidado contínuo, tais como estigma social, preconceito, racismo e insegurança alimentar, entre outras. Devem também ter segurança em iniciar a Tarv mesmo antes dos resultados de CD4 e carga viral.

O acolhimento, o cuidado compartilhado e o início rápido da Tarv favorecem a vinculação e a retenção do usuário ao serviço de saúde^{31,32}, pilares centrais do cuidado contínuo às pessoa vivendo com HIV ou aids. Ademais, contribuem para a obtenção da carga viral indetectável mais rapidamente, com impacto positivo na resposta imunológica, na morbidade, na mortalidade, na cadeia de transmissão do vírus e na resposta imunológica, além da contenção do processo inflamatório crônico, o que reduz o risco de eventos clínicos e desfechos desfavoráveis³³⁻⁴³.

Após a avaliação inicial da pessoa, que inclui o levantamento da história clínica e o exame físico criterioso, a Tarv deve ser prescrita. Entre as pessoa vivendo com HIV ou aids com sinais e sintomas de comprometimento do sistema nervoso central, e na suspeita de infecções oportunistas, como meningite tuberculosa e meningite criptocócica, o início da Tarv deve ser postergado. As exceções para esses casos são abordadas nas seções 4.2 e 4.3.

4.1 Tarv como prevenção

INDETECTÁVEL = INTRANSMISSÍVEL (I = I)

O uso de ARV representa uma potente intervenção para a prevenção da transmissão do HIV⁴⁴⁻⁵⁵.

A supressão da replicação viral reduz o risco de novas transmissões. Os primeiros estudos que acompanharam casais sorodiferentes não identificaram transmissão do HIV por pessoas em tratamento com carga viral plasmática inferior a 200 cópias/mL por pelo menos seis meses^{23,62}. Tais estudos fundaram o conceito de **“Indetectável = Intransmissível” (I = I) para a transmissão sexual do HIV**^{54,56-61}.

Uma revisão sistemática posterior, envolvendo 7.700 casais sorodiferentes de 25 países, confirmou que o risco de transmissão sexual quando a carga viral é inferior a 200 cópias/mL é zero^{54,56,59-63}. Adicionalmente, a revisão evidenciou que o risco de transmissão do vírus é muito baixo quando a carga viral plasmática é inferior a 1.000

cópias/mL: apenas duas das 323 transmissões identificadas ocorreram no contexto de carga viral entre 200 e 1.000 cópias/mL⁶³. Com base nessas evidências, a OMS enfatiza que as pessoas que apresentam carga viral indetectável têm risco zero de transmitir o HIV às suas parcerias sexuais⁶⁴.

Recentemente, foram publicados mais uma revisão sistemática e um guia da OMS^{64,66} que reiteram o conceito I = I. Nos estudos revisados, não houve registro de transmissão sexual do HIV entre pessoas com carga viral inferior a 600 cópias/mL, tendo-se identificado duas possíveis transmissões, não confirmadas, com carga viral entre 600 e 1.000 cópias. Sendo assim, as evidências atuais demonstram que não há risco de transmissão sexual da infecção pelo HIV quando a carga viral for inferior a 600 cópias/mL.

Pessoas com carga viral indetectável têm risco zero de transmitir o HIV por via sexual.

O esclarecimento e a divulgação do conceito "Indetectável = Intransmissível" (I = I) é parte essencial do cuidado às pessoas vivendo com HIV ou aids. Essa definição combate estigma e preconceito, afirma os direitos sexuais e reprodutivos e melhora a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV ou aids.

Ao entrar em contato com o conceito I = I, é essencial que a pessoa vivendo com HIV ou aids compreenda a importância da adesão ao tratamento para o alcance da supressão viral máxima, isto é, a carga viral indetectável. A não adesão pode levar à supressão incompleta da replicação viral, à emergência de mutações virais de resistência e à transmissão do HIV, inclusive de vírus resistentes a ARV.

O manejo de condições que podem afetar a adesão ao tratamento, como depressão e uso de álcool ou outras drogas, é essencial para o sucesso do tratamento e a redução da transmissão.

Cada encontro com a pessoa vivendo com HIV deve ser uma oportunidade de reforçar os benefícios da Tarv para a sua saúde e para a prevenção da transmissão, assim como de gerenciar o risco de outras ISTs^{42,43}. O profissional de saúde deve ativamente abordar as práticas de sexo seguro, recomendar o uso de preservativos e buscar a detecção e o tratamento de outras ISTs. Também é necessário investigar e manejar o uso de álcool e outras drogas, reforçando, entretanto, que a Tarv não deve ser interrompida, mesmo no contexto de uso ativo dessas substâncias.

O impacto da adesão no sucesso do tratamento deve ser reforçado a cada encontro. A pessoa que por algum motivo não atingir a supressão viral necessita ser informada sobre a efetividade do preservativo e de outros métodos de prevenção combinada disponíveis para sua parceria, tal como o uso da profilaxia pré-exposição (PrEP).

As equipes de saúde podem auxiliar a pessoa no processo de revelação de sua condição sorológica à parceria sexual. Deve ficar claro para a pessoa que períodos de não adesão e falha de tratamento representam riscos à parceria sorodiferente e que, idealmente, tais informações devem ser compartilhadas com o(a) parceiro(a).

O desejo reprodutivo necessita ser abordado pelo profissional de saúde e, caso exista, deve-se oferecer ao casal o acesso ao planejamento reprodutivo.

4.2 Início da Tarv na coinfeccção TB-HIV

A Tarv iniciada durante o tratamento da TB reduz a mortalidade, particularmente quando instituída precocemente⁶⁷⁻⁷².

Uma revisão sistemática recente⁷³ mostrou que a introdução rápida da Tarv em pessoas com coinfeccção TB-HIV reduz a mortalidade em pessoa vivendo com HIV ou aids com CD4 igual ou inferior a 50 células/mm³, ainda que tenha aumentado a frequência de Sirti. A OMS recomenda que a Tarv seja iniciada em até sete dias nessas pessoas^{42,43}.

Existem poucos dados sobre o momento ideal para o início da Tarv na presença de tuberculose meningoencefálica. Um ensaio clínico randomizado mostrou que a instituição precoce da Tarv nesses casos não alterou o prognóstico da doença, mas esteve relacionado à maior ocorrência de efeitos adversos⁷⁴. Contudo, esse estudo apresenta várias limitações, que questionam sua extrapolação para outros cenários⁷⁵.

Recomenda-se que, para pessoa vivendo com HIV ou aids com meningite tuberculosa, o início da Tarv ocorra, preferencialmente, **entre quatro e seis semanas** após o início do tratamento da tuberculose⁴². Nas situações em que for possível o acompanhamento frequente por especialistas, para avaliação e controle da meningite tuberculosa, dos efeitos adversos e do desenvolvimento de Sirti, a introdução da Tarv poderá ser mais precoce e ocorrer após duas semanas do início do tratamento da TB – particularmente quando o CD4 estiver abaixo de 50 células/mm³. Por outro lado, nos locais em que há dificuldade para acessar serviços e profissionais especializados, o tempo para o início da Tarv pode ser estendido para até oito semanas.

Em todos os casos de tuberculose com acometimento do sistema nervoso central, está indicado o uso de corticoide, o que pode minimizar os efeitos da Sirti.

O impacto na mortalidade alcançado pelo início precoce e oportuno da Tarv supera o risco de Sirti, um fenômeno com variável risco de morte e passível de manejo na maioria dos casos^{76,77}. O receio do desenvolvimento de Sirti não deve retardar o início da Tarv; seu manejo está descrito no Capítulo 13.

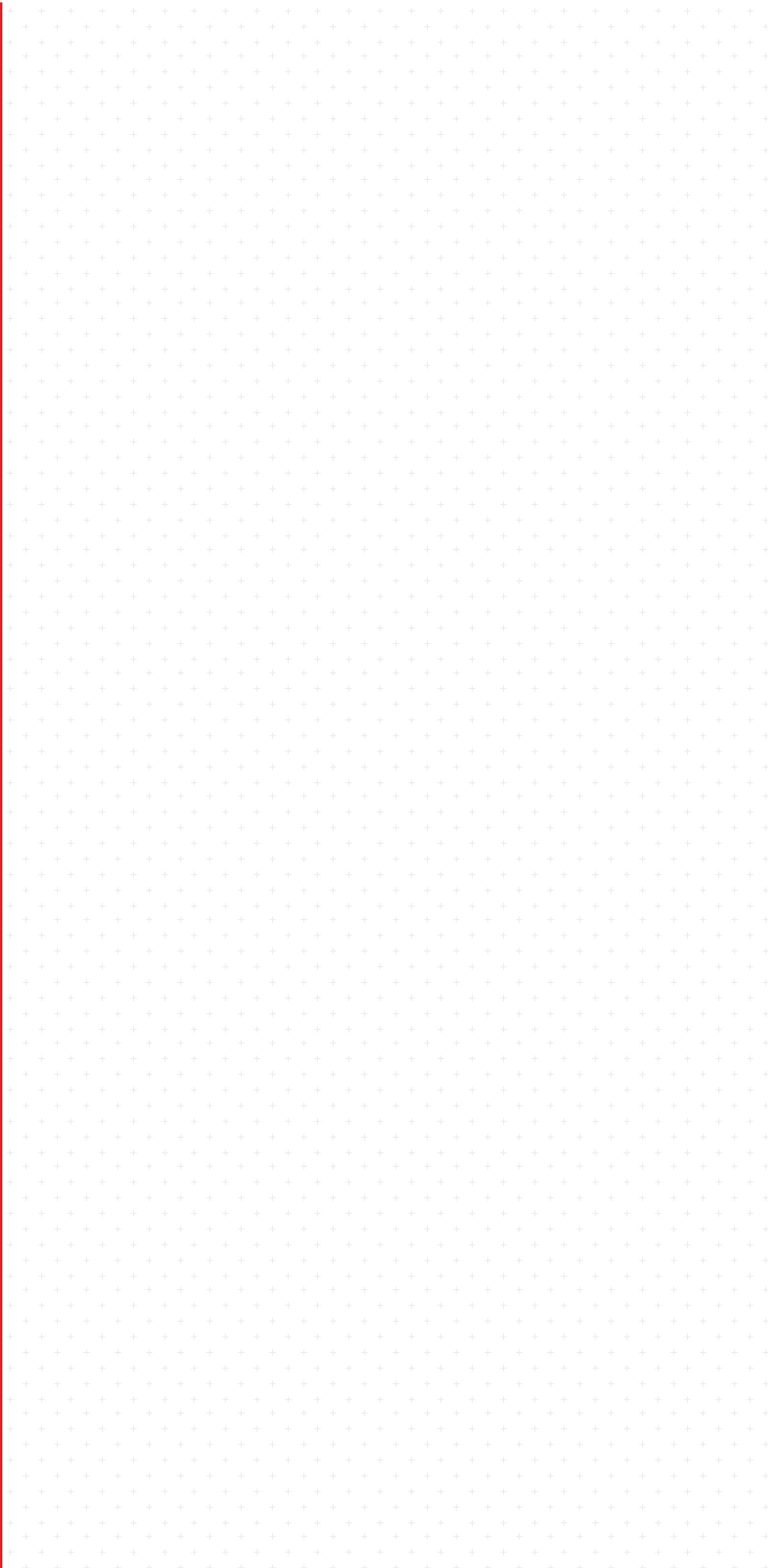
4.3 Início da Tarv na meningite criptocócica

O início precoce da Tarv na presença de meningite criptocócica pode aumentar a mortalidade⁷⁸. Recomenda-se o **início da Tarv entre quatro e seis semanas após o início do tratamento antifúngico**, desde que tenha ocorrido melhora neurológica inequívoca, resolução da hipertensão intracraniana e cultura negativa para fungos no líquido, reduzindo assim o risco do desenvolvimento de Sivi^{79,80}. É importante considerar que PVHA com criptococomas ou pseudocistos mucinosos devem receber, pelo menos, seis semanas de tratamento de indução. Por outro lado, se a pessoa não tiver criptococomas ou pseudocistos mucinosos e apresentar controle da doença mediante critérios clínicos e líquóricos, além do acompanhamento de especialistas, é possível iniciar a Tarv antes das quatro a seis semanas de tratamento da meningite criptocócica⁷¹⁻⁷⁴.

4.4 Início da Tarv em "controladores de elite"

Um pequeno grupo de pessoas vivendo com HIV ou aids mantém carga viral não detectável (níveis plasmáticos abaixo do limiar de quantificação) mesmo sem uso da Tarv. Esses indivíduos são frequentemente chamados de "controladores de elite"^{82,83}. Persistem incertezas quanto ao cuidado dessas pessoas⁸⁴, mas o início da Tarv nesse grupo está associado ao benefício da redução da ativação inflamatória, o que também reduz o risco de progressão da doença. Caso se opte por não iniciar Tarv nessas pessoas, deve haver monitoramento clínico e laboratorial frequente.

Recomenda-se o início da Tarv mesmo em controladores de elite e independentemente do CD4, devido a evidências de marcada ativação imune nesses grupos, o que aumenta o risco de desenvolver doenças não relacionadas à aids⁸⁴⁻⁸⁷.



5

GENOTIPAGEM PRÉ-TRATAMENTO

A indicação da genotipagem pré-tratamento baseia-se na relação de custo-efetividade do teste, de acordo com a prevalência da resistência primária ou transmitida do HIV-1 na população⁸⁸⁻⁹⁰.

A prevalência nacional de mutações de resistência primária aos inibidores da protease e à transcriptase reversa (análogos e não análogos de nucleosídeos/nucleotídeos) descrita é de 9,5%. Considerando-se somente os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), a prevalência nacional de mutações que conferem resistência a essa classe de ARV foi de 5,8%, variando de 4,5%, no Norte e Nordeste a 7% no Sul⁹¹, podendo haver uma diferença ainda maior quando avaliados os estudos isoladamente⁹²⁻⁹⁴.

Outro aspecto importante a ser considerado é que a realização do exame de genotipagem requer um serviço especializado, associado à avaliação pós-teste por um médico referência em genotipagem. Esse profissional, então, indicará o esquema terapêutico para cada pessoa.

Assim, recomenda-se a realização de **genotipagem pré-tratamento (em pessoa vivendo com HIV ou aids virgens de tratamento com Tarv)** para:

- › **Pessoas que tenham se infectado com parceria em uso atual ou prévio de Tarv**, uma vez que há maior probabilidade de detecção de mutações de resistência transmitida nessa situação.
- › **Gestantes HIV+**, para orientar adequação do esquema terapêutico inicial se houver necessidade e obter dados epidemiológicos a respeito de resistência transmitida.

- › **Pessoas vivendo com TB-HIV**, para orientar adequação do esquema terapêutico inicial se houver necessidade (avaliação de resistência transmitida aos ARV do esquema inicial).
- › **Crianças e adolescentes**, no momento do diagnóstico, para orientar o esquema terapêutico inicial.
- › **Pessoas com soroconversão para infecção pelo HIV durante o uso de PrEP**, pela possibilidade de resistência transmitida ou adquirida a tenofovir/lamivudina.

As indicações de genotipagem pré-tratamento estão resumidas no Quadro 4.

Quadro 4 – Indicações de genotipagem pré-tratamento

A genotipagem pré-tratamento está indicada nas seguintes situações:

- › Pessoas que tenham se infectado com parceria (atual ou pregressa) em uso de Tarv.
- › Gestantes.
- › Crianças e adolescentes.
- › Pessoas com história de uso de PrEP durante ou após o período de provável infecção.
- › Pessoas com coinfeção TB-HIV.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: Tarv = terapia antirretroviral; PrEP = profilaxia pré-exposição; TB = tuberculose.

6

COMO INICIAR

Todos os medicamentos disponíveis para Tarv no SUS, seus esquemas de administração e observações sobre seu uso estão descritos no Apêndice A. Deve-se atentar para a utilização apropriada de cada medicamento no algoritmo de tratamento.

6.1 Tarv inicial

O esquema inicial para o tratamento da infecção pelo HIV deve incluir três medicamentos ARV, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos (ITRN) e um terceiro de outra classe: um inibidor da integrase (INI), um inibidor da protease potencializado com ritonavir (IP/r) ou um ITRNN. O esquema deve ser administrado em dose única diária.

A associação de tenofovir e lamivudina é a preferencial da classe dos ITRN, enquanto o dolutegravir, o darunavir 800 mg/dia potencializado por ritonavir 100 mg e o efavirenz são, respectivamente, a escolha dentre os INI, IP/r e ITRNN (Quadro 5).

O esquema preferencial para início de tratamento é a associação de tenofovir com lamivudina e dolutegravir.

Quadro 5 – Esquema de Tarv inicial para adultos

| SITUAÇÃO | ESQUEMA ARV |
|--|--|
| Esquema preferencial | tenofovir ^(a) /lamivudina + dolutegravir |
| Intolerância ou contraindicação a dolutegravir | Substituir dolutegravir por darunavir/r ^(b) ou efavirenz ^(c) |
| Intolerância ou contraindicação a tenofovir ^(d) | Substituir tenofovir por abacavir ^(e) , em caso de teste HLA-B*5701 negativo, ou por zidovudina |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: Tarv = terapia antirretroviral; ARV = antirretroviral; r = ritonavir.

^(a) O tenofovir é contraindicado em pessoas com doença renal pré-existente, disfunção renal aguda ou taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 mL/minuto. Deve ser usado com precaução em pessoas com osteoporose ou osteopenia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito não controladas. Nesses casos, monitorar e considerar alternativas após a estabilização do tratamento.

^(b) Darunavir/r: dose única diária de 800 mg de darunavir associado a 100 mg de ritonavir.

^(c) Como o risco de resistência transmitida a efavirenz é relevante no Brasil, essa opção deve ser considerada preferencialmente quando a carga viral ainda está detectável e há possibilidade de teste de genotipagem para comprovar a susceptibilidade ao medicamento. Entretanto, o início da terapia antirretroviral não deve ser postergado até a chegada do resultado.

^(d) No contexto de infecção ativa pelo vírus da hepatite B (HBV) e de contraindicação ao tenofovir, deve-se substituir o tenofovir por outro fármaco ativo contra o HBV (tenofovir alafenamida ou entecavir). Consultar o PCDT de Hepatite B e Coinfecções vigente.

^(e) O abacavir deve ser usado com precaução em pessoas com alto risco cardiovascular. A associação abacavir + lamivudina + efavirenz é contraindicada se a carga viral estiver acima de 100.000 cópias/mL.

Mais informações sobre o exame de tipificação do alelo HLA-B*5701 podem ser obtidas pelo e-mail diagnostico@aids.gov.br.

Para pessoa vivendo com HIV ou aids com contraindicação ou intolerância aos ITRN (tenofovir, abacavir e zidovudina), orienta-se consultar a câmara técnica estadual assessora no manejo de ARV.

6.2 Tarv inicial para pessoas com TB-HIV

Embora os princípios gerais da Tarv sejam válidos para o contexto da coinfeção tuberculose e HIV, existem particularidades importantes, sobretudo relacionadas às interações medicamentosas. Além disso, na coinfeção TB-HIV, há risco mais alto de não adesão ao tratamento, toxicidade medicamentosa e síndrome inflamatória da reconstituição imune.

Neste tópico, são discutidos os esquemas ARV recomendados para o início da Tarv em pessoas virgens de tratamento e com tuberculose causada por *M. tuberculosis* multissensível. Os vários aspectos do manejo da tuberculose em pessoa vivendo com HIV ou aids em diferentes contextos são discutidos em detalhes no Módulo 2: Coinfecções e infecções oportunistas.

As rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina) são medicamentos-chave do tratamento para TB⁹⁵; no entanto, apresentam interações significativas com vários outros fármacos, incluindo alguns ARV. Esse fato limita as opções terapêuticas de ARV para as pessoa vivendo com HIV ou aids com tuberculose. As interações farmacológicas mais significativas se referem à indução do metabolismo dos IP e do dolutegravir, o que leva à redução das concentrações séricas desses ARV, risco de falha da Tarv e aumento da resistência aos ARV.

Devido ao intenso impacto do uso concomitante de rifampicina nos níveis séricos dos IP, todos os medicamentos dessa classe são contraindicados para pessoa vivendo com HIV ou aids em uso de rifampicina⁹⁵.

Quanto ao dolutegravir, estudos farmacocinéticos demonstraram que o aumento da dose desse ARV para 50 mg de 12 em 12 horas promove níveis séricos semelhantes aos obtidos com o uso de dolutegravir sem o uso da rifampicina, devendo a dose dobrada permanecer por mais duas semanas após o término do tratamento com a rifampicina^{96,97}.

Em relação ao efavirenz, a redução da concentração causada pela rifampicina não tem impacto clínico. Estudos clínicos demonstram a segurança e a eficácia do seu uso sem ajuste da dose para pessoa vivendo com HIV ou aids em uso concomitante de rifamicinas. Além disso, a disponibilidade de efavirenz em dose fixa combinada com tenofovir e lamivudina (no Brasil, a "pílula 3 em 1") é uma vantagem que favorece melhor adesão⁹⁸⁻¹⁰². Por outro lado, taxas elevadas de resistência a efavirenz pré-tratamento foram documentadas em vários países do mundo. Dados nacionais estimam alta prevalência da mutação K103N para ITRNN, com variação de 3,4 a 5,5%⁹¹, podendo ultrapassar 10%^{89,92-94}. A OMS recomenda que países com estimativas de resistência antirretroviral pré-tratamento ao efavirenz na faixa de 10% ou mais evitem o uso de esquema contendo esse medicamento¹⁰³.

Considerando-se que o risco de resistência transmitida a efavirenz é relevante no Brasil, a combinação tenofovir/lamivudina/efavirenz deixou de ser preferencial, mesmo no contexto da coinfeção TB-HIV. Entretanto, como no país a genotipagem pré-tratamento está indicada nos casos de coinfeção TB-HIV, o esquema com efavirenz permanece como uma alternativa nas situações em que o teste de resistência puder ser realizado. Entretanto, não se deve postergar o uso da Tarv à espera do resultado. Em caso de resistência a qualquer ARV, o esquema deve ser modificado.

As recomendações para o início da Tarv para pessoas em tratamento de tuberculose com rifampicina estão no Quadro 6.

Quadro 6 – Esquemas de Tarv inicial para adultos vivendo com TB e HIV

| SITUAÇÃO | ESQUEMA ARV | OBSERVAÇÃO |
|---|--|---|
| Coinfecção TB-HIV > Preferencial | Tenofovir 300 mg ^(a) / lamivudina 300 mg ("2 em 1") 1x/dia + Dolutegravir 50 mg 12/12h | Após o término do tratamento para tuberculose, a dose dobrada de dolutegravir deve ser mantida por 15 dias. |
| Coinfecção TB-HIV ^(a) > Alternativo | Tenofovir 300 mg ^(a) / lamivudina 300 mg / efavirenz 600 mg ^(b) ("3 em 1") 1x/dia | Após o término do tratamento para tuberculose, reavaliar a troca de efavirenz por dolutegravir. |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: Tarv = terapia antirretroviral; TB = tuberculose; ARV = antirretroviral.

^(a) O tenofovir é contraindicado como terapia inicial em pessoas com disfunção renal pré-existente, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) abaixo de 60 mL/minuto ou insuficiência renal. Usar com precaução em pessoas com osteoporose/osteopenia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito não controladas. Se usado, ajustar dose quando a TFGe estiver abaixo de 50 mL/min.

^(b) Realizar exame de genotipagem pré-tratamento e iniciar Tarv, de forma a orientar o esquema terapêutico.

Pela possibilidade de interações medicamentosas e de efeitos adversos, as pessoas com a coinfecção TB-HIV requerem consultas mais frequentes e regulares durante o tratamento da tuberculose.

Para mais informações sobre o tratamento da coinfecção TB-HIV, consultar o Módulo 2: Coinfecções e infecções oportunistas.

6.3 Tarv em mulheres que expressam desejo de engravidar

A recomendação da Tarv para mulheres vivendo com HIV ou aids não se diferencia da recomendação geral, independentemente do desejo ou da possibilidade de engravidar. A associação de tenofovir/lamivudina + dolutegravir é a preferencial.

A escolha da Tarv deve ser centrada na autonomia das mulheres, considerando-as como participantes ativas e oferecendo informações e opções para que elas possam tomar decisões conscientes. As escolhas terapêuticas devem ser feitas de forma compartilhada com a equipe de saúde, proporcionando a essas mulheres opções individualizadas e fundamentadas a respeito do seu esquema ARV.

As últimas evidências científicas não confirmam a associação do uso do dolutegravir a defeitos do tubo neural¹⁰⁴⁻¹⁰⁹. O profissional de saúde deve fornecer à usuária as informações de segurança para uso dos ARV durante a gestação.

Todas as mulheres que estejam planejando engravidar devem usar ácido fólico pelo menos dois meses antes da gravidez e nos dois primeiros meses da gestação, como medida para evitar a ocorrência de defeito de tubo neural^{110,111}.

Para informações atualizadas e mais detalhes sobre Tarv em gestantes, consultar o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais", disponível em <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo> ou https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/2020113_pcdt_para_ptv_hiv_final.pdf.

6.4 ARV disponíveis no Brasil para início de tratamento

Além da eficácia, os principais critérios para a seleção dos medicamentos do esquema ARV inicial são: boa tolerância, baixa toxicidade, dose única diária e comprimidos coformulados. Idealmente, o esquema deve estar ancorado em um medicamento que ofereça proteção contra resistência viral (alta barreira genética), preferencialmente o dolutegravir e, caso este não esteja indicado, a associação com o darunavir/r, para os quais, na eventualidade de replicação viral e falha virológica, a emergência de mutações de resistência no genoma viral é incomum^{112,113}.

Todos os esquemas atualmente recomendados para início de tratamento no Brasil podem ser administrados em dose única diária. O Apêndice A traz a lista de ARV de uso adulto disponíveis no SUS, as respectivas apresentações e a posologia indicada.

As principais particularidades dos medicamentos recomendados para o início do tratamento são descritas a seguir.

Associação tenofovir/lamivudina (TDF/3TC):

- › Classe: ITRN.
- › Disponível em coformulação, na dose de um comprimido diário (300 mg/300 mg).
- › Ativa contra o vírus da hepatite B (HBV)¹¹⁴.
- › Comparada à associação zidovudina/lamivudina, apresenta um perfil favorável em termos de toxicidade, supressão virológica e resposta de CD4^{115,116}. Em relação à associação abacavir/lamivudina, apresenta um perfil favorável quanto à eficácia virológica, em especial quando a carga viral é superior a 100.000 cópias/mL^{117,118}.

- › As principais toxicidades são renal e óssea¹¹⁹, assim descritas:
 - A toxicidade renal se dá por dano tubular proximal e ocorre sobretudo com o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos em pessoas de baixo peso, especialmente mulheres, no contexto de doença renal prévia ou doença pelo HIV avançada, e em pessoas com alto risco de lesão renal, como diabéticos, hipertensos, negros e idosos^{119-122,124-126}. O uso de tenofovir tem sido associado ao reaparecimento ou agravamento de insuficiência renal^{127,128}; porém, disfunções graves são muito raras^{121,129}. Pessoas com doença renal preexistente devem usar preferencialmente outra associação de ITRN.
 - A diminuição da densidade óssea tem sido relacionada ao uso de tenofovir em diversos estudos^{122,130}. Tal efeito pode contribuir para um risco aumentado de osteopenia, osteoporose e fraturas¹¹⁹⁻¹²³.
- › Dados sobre a utilização do tenofovir durante o primeiro trimestre de gestação não demonstraram aumento de defeitos congênitos em comparação com seu uso pela população geral. Além disso, esse ARV é bem tolerado durante a gestação^{131,132}.

Tenofovir/lamivudina é a associação de ITRN preferencial em geral e a única recomendada para a coinfeção HIV-HBV.

Associação abacavir + lamivudina (ABC + 3TC):

- › Classe: ITRN.
- › Por não estar disponível em coformulação no Brasil, a associação resulta em quatro comprimidos diários (dois comprimidos de abacavir 300 mg e dois comprimidos de lamivudina 150 mg), a serem associados a um terceiro ARV.
- › Em combinação com efavirenz ou atazanavir/r, essa associação apresentou eficácia inferior à da zidovudina/lamivudina para pessoa vivendo com HIV ou aids com carga viral acima de 100.000 cópias/mL^{133,134}.
- › Por ser contraindicada a portadores do alelo HLA B*5701, seu uso pressupõe a realização de teste de detecção desse alelo.
- › Em até 50% das PVHA positivas para o HLA-B*5701, reações de hipersensibilidade, incluindo formas graves, foram relacionadas ao início do tratamento com abacavir, especialmente no contexto de reexposição ao medicamento¹²⁸⁻¹³⁰.
- › A exposição recente a abacavir (primeiros seis meses de uso) foi associada a aumento do risco de eventos cardiovasculares e, portanto, esse medicamento deve ser evitado em pessoas com risco cardiovascular elevado¹³⁵⁻¹³⁸.

*O abacavir não deve ser administrado a pessoas com resultado positivo para HLA-B*5701.*

Associação zidovudina/lamivudina (AZT/3TC):

- › Classe: ITRN.
- › Disponível em coformulação, na dose de um comprimido (300 mg/150 mg) a cada 12 horas.
- › Causa mais frequentemente intolerância gastrointestinal que as combinações com tenofovir ou abacavir.
- › A zidovudina é o ITRN com maior toxicidade mitocondrial, que pode se manifestar como mielotoxicidade (mais comumente anemia), acidose metabólica ou lipoatrofia (perda de gordura subcutânea, especialmente em glúteos e membros inferiores)¹³⁹.
- › Deve-se evitar a zidovudina se a dosagem de hemoglobina for inferior a 10 g/dL ou se a de neutrófilos for inferior a 1.000 células/mm³.

Dolutegravir (DTG):

- › Classe: INI.
- › Registrado de forma isolada e em coformulação com outros ARV no Brasil; a dose é de um comprimido de 50 mg, uma vez ao dia.
- › Tem alta potência e promove queda mais rápida da carga viral que os ARV de outras classes. Compõe esquemas ARV de alta eficácia.
- › Oferece alta barreira genética à resistência viral, isto é, na eventualidade de falha virológica, a emergência de mutações virais de resistência ao dolutegravir é incomum¹⁴⁰⁻¹⁴⁴.
- › É bem tolerado e a frequência de efeitos adversos é baixa. Cefaleia e insônia podem ocorrer, mas não são comuns. A necessidade de descontinuação por efeitos adversos graves é muito rara¹⁴⁰⁻¹⁴⁴.
- › Devido à inibição do transportador de cátions orgânicos tipo 2 nos túbulos renais proximais, o dolutegravir diminui a secreção tubular de creatinina e pode, nas primeiras quatro semanas de uso, levar a um aumento da creatinina sérica e à consequente redução de 10% a 15% na taxa de filtração glomerular estimada. Esse aumento não representa nefrotoxicidade e não tem relevância clínica, já que não há alteração concomitante na função renal mensurada diretamente com métodos precisos, como o teste de inulina, padrão-ouro para avaliar a filtração glomerular. O dolutegravir não é contraindicado na insuficiência renal¹⁴⁴.

- › Comparado ao efavirenz, o dolutegravir promoveu maior ganho de peso após o início da Tarv, especialmente se combinado com tenofovir alafenamida, e também em mulheres negras¹⁴⁵. Embora a relação entre ganho de peso e diferentes ARV precise ser mais bem caracterizada¹⁴⁶, recomenda-se particular atenção a esse evento após o início do dolutegravir.
- › O aumento do risco de eventos cardiovasculares observado nos primeiros dois anos de uso de INI na coorte RESPOND¹⁴⁷ não foi confirmado em uma coorte suíça. Nesse estudo mais recente, foram incluídas apenas pessoas em início de Tarv e, após controle para fatores de risco cardiovasculares tradicionais e relacionados ao HIV, a incidência cumulativa de eventos cardiovasculares não foi diferente entre os usuários de dolutegravir e os de outros ARV¹⁴⁸.
- › As seguintes interações medicamentosas são relevantes¹⁴⁹:
 - O dolutegravir é contraindicado com dofetilida e pilsicainida.
 - Para PVHA em uso de rifampicina, oxcarbazepina, carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital, e que não possam substituí-los ou interrompê-los, o dolutegravir poderá ser utilizado na posologia de 50 mg 2x/dia (12/12h).
 - Recomenda-se que o dolutegravir seja administrado duas horas antes ou seis horas depois da tomada de medicamentos contendo cátions polivalentes, como antiácidos com alumínio ou magnésio e polivitamínicos. Suplementos de cálcio ou ferro, quando acompanhados de alimentos, podem ser administrados concomitantemente com dolutegravir.
 - O dolutegravir aumenta a concentração plasmática da metformina; portanto, a sua administração concomitante requer monitorização dos efeitos adversos à última, sobretudo em pessoas com disfunção renal. No início do uso do dolutegravir, sugere-se reduzir a dose máxima diária de metformina para 1.000 mg e, ao se descontinuar o dolutegravir, pode ser necessário um aumento da dose de metformina.

Darunavir/ritonavir (DRV/r)

- › Classe: IP.
- › O darunavir sempre deve ser usado em combinação com 100 mg de ritonavir, que age como potencializador farmacológico.
- › A apresentação de 800 mg é a indicada para esquemas iniciais, pois se pressupõe a ausência de mutações de resistência ao darunavir.
- › Não disponível em coformulação. Toma-se uma dose única diária de 800 mg de darunavir e 100 mg de ritonavir¹⁵⁰.
- › Tem alta potência e compõe esquemas ARV de elevada eficácia^{150,152}.

- › Oferece alta barreira genética à resistência viral, isto é, na eventualidade de falha virológica, a emergência de mutações virais de resistência ao darunavir é incomum^{150,152}.
- › Dislipidemia e intolerância gastrointestinal, incluindo diarreia, são efeitos adversos comuns. A exposição cumulativa ao darunavir foi associada a um aumento do risco de eventos cardiovasculares em estudos observacionais^{150–154}.
- › O darunavir e o ritonavir são substratos, indutores e inibidores de enzimas microssomais, o que implica inúmeras interações medicamentosas de relevância clínica¹⁴⁹:
 - Entre outros, são contraindicados para uso concomitante com darunavir: rifampicina, alfuzosina, cisaprida, lurasidona, sinvastatina, astemizol, terfenadina e alfuzosina.
 - Pode ser necessário o ajuste da dose de medicamentos concomitantes. Portanto, antes da introdução de qualquer comedicação, é imperioso verificar a possibilidade de interações medicamentosas.
- › A apresentação de darunavir 800 mg não é recomendada para gestantes, devido à redução do nível sérico do medicamento a partir do segundo trimestre de gravidez. Portanto, a dose de darunavir a ser usada na gestação é de 600 mg, em associação com 100 mg de ritonavir, de 12 em 12 horas¹⁵⁴.

Efavirenz (EFV):

- › Classe: ITRNN.
- › Disponível em coformulação com tenofovir/lamivudina, na posologia confortável de um comprimido ao dia para o esquema completo.
- › Associado a dois ITRN plenamente ativos, compõe esquemas ARV com alta eficácia para a terapia inicial^{116,117}.
- › O efavirenz, comparado a lopinavir/r em esquema inicial, apresentou maior efetividade e durabilidade da supressão viral, atribuídas à comodidade posológica e boa tolerância e às maiores taxas de adesão ao tratamento em longo prazo. Por outro lado, o efavirenz mostrou resultados inferiores ao dolutegravir após 48 semanas e ao raltegravir após quatro a cinco anos de tratamento. A diferença nesses dois estudos foi atribuída à maior descontinuidade por efeitos adversos nos grupos em uso de efavirenz^{116,117}.
- › Tem baixa barreira genética à resistência viral, isto é, há uma emergência rápida de resistência em períodos de má adesão e replicação viral⁹⁴. A resistência completa a todos os ITRNN de primeira geração pode ocorrer com apenas uma única mutação para a classe⁹¹. Além disso, foi demonstrada uma alta prevalência de resistência em pessoas virgens de tratamento (resistência transmitida) em várias regiões do mundo, inclusive no Brasil^{82,84–86,95,96,150}.

- › Efeitos adversos neuropsiquiátricos no uso de efavirenz são comuns, atingindo até 50% das pessoas no início do tratamento. Tonturas, alterações do sono, sonhos bizarros e alucinações costumam ser de intensidade leve a moderada e tendem a arrefecer após as primeiras duas a quatro semanas de uso do medicamento. Distímia e sintomas depressivos podem permanecer de forma sutil durante todo o tratamento. Alguns estudos identificaram um aumento do risco de suicídio, sobretudo em pessoas com histórico de afecções psiquiátricas. O efavirenz deve ser evitado em pessoas com depressão ou que necessitem permanecer em vigília durante a noite. Para minimizar a percepção dos efeitos adversos, recomenda-se a tomada do esquema com efavirenz à noite, antes de dormir, preferencialmente com o estômago vazio, duas horas após o jantar¹⁵⁵.
- › O efavirenz é substrato e indutor de algumas isoenzimas microssomais, o que implica potenciais interações medicamentosas. Na prescrição de efavirenz e comedicações, deve-se verificar a possibilidade de interações farmacológicas e a necessidade do ajuste de doses¹⁴⁹.

7

MONITORAMENTO DAS PESSOAS VIVENDO COM HIV OU AIDS

7.1 Periodicidade das consultas

A periodicidade das consultas médicas deve ser individualizada, adequando-se às condições clínicas da pessoa vivendo com HIV ou aids. No geral, os intervalos recomendados são descritos no Quadro 7.

Quadro 7 – Recomendação de periodicidade de consultas médicas para pessoas vivendo com HIV

| SITUAÇÃO | INTERVALO DE RETORNO ^(a) | OBJETIVOS PRINCIPAIS |
|--|-------------------------------------|---|
| Após a introdução ou alteração da Tarv | Entre 7 e 15 dias | Observar e manejar efeitos adversos imediatos e dificuldades relacionadas à adesão. Fortalecer o vínculo com a equipe e o serviço de saúde. Essa consulta pode ser realizada por profissionais da enfermagem, farmacêuticos clínicos ou outras abordagens ofertadas pelo serviço. |
| Até a adaptação à Tarv | Mensal/ bimestral | Observar e manejar efeitos adversos tardios e dificuldades relacionadas à adesão em longo prazo. Fortalecer o vínculo com a equipe e o serviço de saúde. |

continua

conclusão

| SITUAÇÃO | INTERVALO DE RETORNO ^(a) | OBJETIVOS PRINCIPAIS |
|---|-------------------------------------|--|
| PVHA em Tarv em supressão viral e assintomática | Até 6 meses | Observar e manejar efeitos adversos tardios e dificuldades relacionadas à adesão em longo prazo. Avaliar manutenção da supressão viral e eventual falha virológica. Manejar comorbidades. |
| PVHA em Tarv sem supressão viral, sintomática ou com comorbidades não controladas | Individualizar | Avaliar falhas na adesão e seus motivos. Verificar a possibilidade de resistência viral à Tarv e a necessidade de troca. Avaliar e investigar sintomas. Manejar comorbidades não controladas. |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: PVHA = pessoa vivendo com HIV ou aids; Tarv = terapia antirretroviral.

^(a) Nos intervalos entre as consultas médicas, a adesão deverá ser trabalhada por outros profissionais da equipe multiprofissional.

7.2 Monitoramento laboratorial da infecção pelo HIV

O histórico de exames de CD4 e carga viral, o registro das dispensações de Tarv e os resultados das genotipagens realizadas podem ser acessados na plataforma <https://laudo.aids.gov.br/> pelos profissionais cadastrados.

A contagem de CD4 tem importância na avaliação inicial, enquanto a carga viral é considerada o padrão-ouro para monitorar a eficácia da Tarv e detectar precocemente problemas de adesão em pessoa vivendo com HIV ou aids.

7.2.1 Contagem de CD4

A contagem de CD4 é um dos biomarcadores mais importantes para avaliar o grau de comprometimento do sistema imune, a indicação das imunizações e as profilaxias para infecções oportunistas. Por isso, é necessária sua realização periódica, conforme o Quadro 8.

Quadro 8 – Recomendação de periodicidade para monitoramento laboratorial de CD4

| SITUAÇÃO CLÍNICA | CONTAGEM DE CD4 | FREQUÊNCIA DE SOLICITAÇÃO |
|--|--|---------------------------|
| PVHA em uso de Tarv, assintomática e com carga viral indetectável | Abaixo de 350 células/mm ³ | A cada 6 meses |
| | Entre 350 células/mm ³ e 500 células/mm ³ | Anualmente |
| | Acima de 500 células/mm ³ em 2 exames consecutivos, com pelo menos 6 meses de intervalo | Não solicitar |
| PVHA sem uso de Tarv, ou em caso de evento clínico ^(a) , ou em falha virológica | Qualquer valor | A cada 6 meses |
| Profilaxia ou presença de infecções oportunistas | Qualquer valor | A cada 3 meses |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: CD4 = linfócitos T-CD4+; Tarv = terapia antirretroviral; pessoa vivendo com HIV ou aids = pessoa vivendo com HIV ou aids.

^(a) Toxicidade e possíveis causas de linfopenias (neoplasias, uso de interferon etc.).

Alguns fatores podem influenciar na contagem absoluta de CD4. Pessoas esplenectomizadas ou uma parcela das que têm coinfeção com o vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) podem apresentar um valor absoluto superestimado de CD4. Nesses casos, a porcentagem permanece estável e deve ser o parâmetro avaliado. Flutuações laboratoriais e fisiológicas de CD4 não têm relevância clínica.

Para pessoas assintomáticas em Tarv, com carga viral indetectável e CD4 acima de **500 células/mm³** em dois exames consecutivos, a realização do CD4 para monitoramento não é mais necessária^{156,157}.

7.2.2 Carga viral do HIV

Para pessoa vivendo com HIV ou aids em uso de Tarv, o foco do monitoramento laboratorial deve ser a carga viral do HIV, a fim de avaliar a eficácia do tratamento e detectar precocemente a falha virológica, caracterizada por dois exames sequenciais de carga viral detectável. A periodicidade de realização do exame é descrita no Quadro 9.

Quadro 9 – Recomendação de periodicidade para monitoramento laboratorial de carga viral do HIV

| SITUAÇÃO CLÍNICA | FREQUÊNCIA DE SOLICITAÇÃO | PRINCIPAIS OBJETIVOS |
|---|---|---|
| PVHA em supressão viral, com estabilidade clínica e imunológica | A cada 6 meses | Confirmar a continuidade da supressão viral e a adesão da pessoa |
| Início da Tarv ou modificação de Tarv por falha virológica | Após 8 semanas do início da Tarv ou de novo esquema | Confirmar a resposta virológica adequada à Tarv ou ao novo esquema de Tarv e a adesão da pessoa |
| Confirmação de falha virológica | Após 4 semanas da primeira carga viral detectável | Confirmar a falha virológica e a necessidade de solicitação de exame de genotipagem |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: Tarv = terapia antirretroviral; pessoa vivendo com HIV ou aids = pessoa vivendo com HIV ou aids.

7.3 Exames e avaliações complementares no seguimento clínico

A realização de exames complementares para o seguimento da pessoa vivendo com HIV ou aids é necessária e sua frequência dependerá da condição clínica da pessoa e do uso da Tarv. A periodicidade dos exames complementares é descrita no Quadro 10.

Quadro 10 – Recomendação de periodicidade de exames e avaliações complementares no seguimento clínico de pessoas vivendo com HIV

| EXAME | PRÉ-TARV | SEGUIMENTO | OBSERVAÇÕES ^(a) |
|---|----------|--------------|---|
| Hemograma completo | Sim | 6 a 12 meses | Repetir em 2 a 8 semanas em caso de início ou troca de Tarv com zidovudina. Intervalo de 3 a 6 meses em caso de uso de zidovudina ou outros medicamentos mielotóxicos. |
| Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)^(b) | Sim | Anual | Intervalo de 3 a 6 meses em caso de uso de tenofovir ou outros medicamentos nefrotóxicos, TFGe abaixo de 60 mL/minuto ou risco aumentado para doença renal (ex.: diabetes, hipertensão). |
| Exame básico de urina | Sim | Anual | Intervalo de 3 a 6 meses em caso de uso de tenofovir ou outros medicamentos nefrotóxicos, TFGe abaixo de 60 mL/minuto, proteinúria ou risco aumentado para doença renal (ex.: diabetes, hipertensão). |

continua

conclusão

| EXAME | PRÉ-TARV | SEGUIMENTO | OBSERVAÇÕES ^(a) |
|--|---|--|---|
| AST, ALT, FA, BT e frações | Sim | 3 a 12 meses | Intervalos mais frequentes em caso de uso de medicamentos hepatotóxicos, doença hepática ou coinfeção com HCV ou HBV. |
| CT, LDL, HDL, VLDL e TGL | Sim | Anual | Intervalo de 6 meses em caso de alteração na última análise. |
| Glicemia de jejum^(c) | Sim | Anual | Considerar teste de tolerância à glicose caso o resultado da glicemia de jejum esteja entre 100 e 125 mg/dL. |
| PT ou IGRA | Sim | Anual, se exame inicial < 5 mm ou negativo | Iniciar tratamento para infecção latente quando PT ≥ 5 mm ou IGRA positivo, excluída TB ativa. |
| Teste imunológico para sífilis^(d) | Sim | Semestral/ conforme indicação | Considerar maior frequência de triagem em caso de risco ou exposição. |
| Anti-HCV | Sim | Anual/ conforme indicação | Considerar maior frequência de triagem em caso de risco ou exposição. Solicitar carga viral de HCV em caso de anti-HCV positivo ou suspeita de infecção aguda. |
| Triagem HBV (HBsAg e anti-HBc total) | Sim | Avaliação inicial | Vacinar pessoas não imunizadas. Pessoas imunizadas (anti-HBs reagente) não necessitam nova triagem para HBV. |
| Escore de risco cardiovascular para avaliação do risco cardíaco | Sim | Anual | Recomenda-se que seja reavaliado a cada mudança de Tarv e de forma mais frequente de acordo com o risco inicial. |
| FRAX para avaliação do risco de fraturas | Homens e mulheres com mais de 40 anos. pessoa vivendo com HIV ou aids com alto risco de fratura por fragilidade. | | |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: PVHA = pessoa vivendo com HIV ou aids; Tarv = terapia antirretroviral; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; FA = fosfatase alcalina; BT = bilirrubina total; CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade; TGL = triglicerídeos; HCV = vírus da hepatite C; HBV = vírus da hepatite B; PT = prova tuberculínica; IGRA = teste de liberação de interferon-gama; FRAX = Ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura.

^(a) Alterações laboratoriais devem ser investigadas.

^(b) Consultar <http://arquivos.sbn.org.br/equacoes/link/RFG.htm>. Avaliar a coleta de outros exames, quando necessário (ex.: fósforo).

^(c) A dosagem de hemoglobina glicada (Hb1Ac) não deve ser utilizada como parâmetro para o diagnóstico de diabetes em pessoas vivendo com HIV ou aids.

^(d) Consultar o “Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis”, disponível em <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo>.

7.3.1 Rastreamento e detecção precoce das neoplasias

O Quadro 11 resume as principais recomendações para rastreio e detecção precoce de neoplasias frequentemente encontradas em pessoa vivendo com HIV ou aids.

Quadro 11 – Rastreamento de neoplasias em pessoas vivendo com HIV

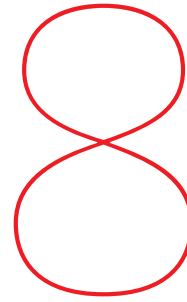
| LOCAL | PVHA | PROCEDIMENTO | FREQUÊNCIA |
|---------------------|--|---|--|
| Mama | Mulheres entre 50 e 69 anos | Mamografia | Bianual |
| Colo uterino | Mulheres | Preventivo do câncer do colo do útero | Realizar o primeiro exame logo após o início da atividade sexual. Periodicidade anual após dois exames normais consecutivos com intervalo semestral. Realizar colposcopia na presença de alterações patológicas. |
| Ânus | Pessoas com relação receptiva anal, antecedente de HPV e histologia vulvar ou cervical anormal | Toque retal | Anual; realizar anoscopia na presença de alterações patológicas. |
| Fígado | Pessoas cirróticas e pessoas com HBsAg positivo | Dosagem de alfafetoproteína e realização de ultrassom | Semestral |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: PVHA = pessoas vivendo com HIV ou aids; HPV = papilomavírus humano.

Como ainda não foi publicada uma diretriz nacional para o rastreamento de neoplasia de pulmão, os serviços devem trabalhar na perspectiva de redução do risco, com o estímulo à cessação do tabagismo¹⁵⁸.

Para a detecção precoce dos cânceres de cólon e reto, orienta-se seguir as recomendações do Instituto Nacional de Câncer (Inca), conforme a publicação "Detecção Precoce do Câncer", disponível em <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/deteccao-precoce-do-cancer>.



IMUNIZAÇÕES

Adultos e adolescentes vivendo com HIV podem receber todas as vacinas do calendário nacional, desde que não apresentem deficiência imunológica importante. À medida que aumenta a imunodepressão, eleva-se o risco relacionado à administração de vacinas de agentes vivos e se reduz a possibilidade de resposta imunológica consistente^{159–161}.

Sempre que possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pessoas sintomáticas ou com imunodeficiência grave (CD4 abaixo de 200 células/mm³) até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o uso da Tarv, o que proporciona melhora na resposta vacinal e redução do risco de complicações pós-vacinais.

A administração de vacinas com vírus vivos atenuados (varicela, rubéola, febre amarela, sarampo e caxumba) em pessoas com imunodeficiência está condicionada à análise individual de risco-benefício e não deve ser realizada em casos de imunodepressão grave. Em pessoa vivendo com HIV ou aids com CD4 acima de 200 células/mm³ há pelo menos seis meses, pode ser considerado o uso de vacinas com agentes vivos atenuados, de acordo com a recomendação do Quadro 12.

Quadro 12 – Categorias imunológicas e vacinação com agentes vivos atenuados em pessoas vivendo com HIV

| CD4 (PERCENTUAL) ^(a) | RECOMENDAÇÃO PARA USO DE VACINAS COM AGENTES VIVOS ATENUADOS |
|---|--|
| Igual ou superior a 350 células/mm ³ | Indicar o uso. |
| 200 a 350 células/mm ³ (15% – 19%) | Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para a tomada de decisão. |
| Abaixo de 200 células/mm ³ (< 15%) | Não vacinar. |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: CD4 = contagem de linfócitos T-CD4+.

^(a) A ser avaliada nas vacinas com microrganismos vivos.

O Quadro 13 aborda o esquema vacinal básico para adultos e adolescentes vivendo com HIV ou aids.

Quadro 13 – Esquema vacinal para adultos vivendo com HIV

| VACINA | COMPOSIÇÃO (AGENTE) | RECOMENDAÇÃO |
|--|---------------------|--|
| Triplíce viral (SRC) | Vivo atenuado | Duas doses para qualquer idade, observando a categoria imunológica (Quadro 12). |
| Varicela (VZ) | Vivo atenuado | Duas doses, com intervalo de 3 meses em suscetíveis e com CD4 acima de 200 células/mm ³ há pelo menos 6 meses. |
| Febre amarela (FA) | Vivo atenuado | Individualizar risco-benefício conforme a condição imunológica da pessoa e a situação epidemiológica da região. Vacinar quando CD4 estiver acima de 200 células/mm ³ há pelo menos 6 meses. Contraindicada em gestantes – avaliar risco-benefício de acordo com a situação epidemiológica. |
| Dupla do tipo adulto (dT) | Toxoide | Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos. Gestantes: 1 ou 2 doses a qualquer momento da gestação em caso de vacinação incompleta para tétano e difteria. |
| Triplíce do tipo adulto (dTpa) | Toxoide | Gestantes: aplicar uma dose de dTpa a cada gestação a partir da 20ª semana de gravidez, independentemente de vacinação anterior. |
| Haemophilus influenzae tipo b (Hib) | Conjugada | Duas doses, com intervalo de 8 a 12 semanas, independentemente da idade. |
| Hepatite A | Inativado | Duas doses, com intervalo de 6 a 12 meses, em indivíduos suscetíveis à hepatite A (anti-HAV total não reagente). |

continua

conclusão

| VACINA | COMPOSIÇÃO (AGENTE) | RECOMENDAÇÃO |
|--|---------------------------|--|
| Hepatite B | Subunidade | Dose dobrada recomendada pelo fabricante, administrada em 4 doses (0, 1, 2 e 6 a 12 meses) em todos os indivíduos suscetíveis à hepatite B (HBsAg não reagente, anti-HBc total não reagente, anti-HBs não reagente). |
| Pneumo 13 (VPC13) | Polissacarídeo conjugado | Uma dose. Após intervalo de 2 meses, aplicar pneumo 23. No caso de vacinação anterior com pneumo 23, aplicar uma dose de pneumo 13 com intervalo de 12 meses entre as vacinas. |
| Streptococcus pneumoniae (23-valente) | Polissacarídeo | Duas doses com intervalo de 5 anos, independentemente da idade. Observar 1 ano de intervalo entre a pneumo 23 e a pneumo 13. |
| Vacina influenza inativada (INF3): | Inativado | Uma dose anual. |
| Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – HPV quadrivalente | Partículas "virus-like" | Três doses (0, 2 e 6 meses) em mulheres e homens de 9 a 45 anos. |
| Vacina meningocócica C | Oligossacarídeo conjugado | Duas doses, com intervalo de 8 a 12 semanas; revacinar após 5 anos. |
| Vacina meningocócica MenACWY | Inativado | Duas doses, com intervalo de 8 a 12 semanas; revacinar a cada 5 anos. |

Fonte: SVSA/MS.

Legenda: CD4 = contagem de linfócitos T-CD4+.

A imunogenicidade e a eficácia da vacina contra hepatite B são inferiores em pacientes imunodeprimidos em relação aos imunocompetentes. Por esse motivo, **quatro doses de vacina contra hepatite B, com o dobro da dose habitual**, são necessárias à indução de anticorpos em níveis protetores¹¹⁴.

A sorologia (anti-HBs) após o esquema completo da vacina HBV está recomendada para PVHA um a dois meses após a última dose do esquema vacinal. A resposta satisfatória à vacina é observada quando os títulos de anti-HBs são superiores a 10 mUI/L.

Para mais informações sobre vacinas, consultar: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/manuais/manual-dos-centros-de-referencia-para-imunobiologicos-especiais_6a-edicao_2023.pdf/view.



9

FALHA DA TARV

Na última década, diversos avanços na Tarv resultaram em um aumento progressivo das taxas de resposta no tratamento da infecção pelo HIV. Com os esquemas ARV modernos, mais de 80% das PVHA apresentam carga viral inferior a 50 cópias/mL após um ano de tratamento e a maior parte mantém a supressão viral nos anos seguintes¹⁶². Para a fração de pessoas que apresentam falha ao tratamento inicial, novas estratégias para terapia de resgate têm sido testadas, com resultados de eficácia e durabilidade igualmente animadores. Esquemas de resgate mais simples e bem tolerados possibilitam atualmente taxas de supressão viral elevadas, mesmo na presença de resistência viral^{163–170}.

O sucesso da terapia de resgate depende da escolha cuidadosa dos medicamentos e da estratégia para compor o novo esquema. O reconhecimento precoce da falha virológica e a introdução oportuna da nova combinação de ARV são fundamentais para evitar a progressão da doença e o acúmulo de mutações de resistência viral, com a consequente perda de opções terapêuticas.

O manejo precoce da falha virológica reduz o risco de progressão da imunodeficiência e preserva opções terapêuticas..

9.1 Caracterização da falha da Tarv

Caracteriza-se como falha da Tarv a ausência de supressão viral após seis meses do uso de Tarv ou rebote da replicação viral após um período de supressão¹⁷¹.

Os testes moleculares padrão mais comumente utilizados para a quantificação de RNA viral no plasma têm limites de detecção entre 20 e 50 cópias/mL. Na vigência de supressão viral, o resultado do teste é expresso como "inferior ao limite mínimo", quando um número muito pequeno e não quantificável de cópias virais é detectado, ou como "não detectado", quando nenhum RNA viral é detectado. Para fins clínicos, qualquer dos dois resultados indica supressão viral satisfatória e sucesso do esquema ARV vigente¹⁷¹.

Define-se como falha virológica o resultado confirmado de carga viral superior a 200 cópias/mL¹⁷¹.

A detecção esporádica de viremia baixa (inferior a 200 cópias/mL) representa, na maior parte dos casos, replicação de vírus selvagens a partir de células latentes infectadas (reservatórios virais). A replicação transitória, caracterizada por um exame isolado de carga viral detectável em níveis baixos entre outros exames com carga viral não detectável, é definida usualmente como "*blip*" e não representa falha virológica. Os "*blips*", em geral, não estão associados a falha subsequente¹⁷². Por outro lado, uma viremia baixa persistente pode refletir emergência de resistência e prenunciar falha da Tarv^{173,174}. A supressão viral parcial, isto é, a replicação viral na vigência da Tarv, leva ao acúmulo progressivo de mutações no genoma viral, que terminam por conferir resistência não só aos medicamentos em uso, como também a outros medicamentos da mesma classe, o que resulta em perda de opções terapêuticas¹⁷⁵.

Definição de falha virológica

Carga viral detectável (> 200 cópias/mL) confirmada:

- > após seis meses do início da Tarv; ou
- > após um período de supressão viral.

Mesmo com supressão viral máxima, 15% a 30% dos indivíduos que iniciam Tarv se comportam como não respondedores imunológicos, isto é, apresentam deficiência na recuperação de CD4. A ausência de resposta imunológica ocorre mais frequentemente quando o início da Tarv é tardio, a contagem inicial de CD4 é muito baixa e a pessoa vivendo com HIV ou aids tem idade avançada. Por outro lado, a supressão viral máxima e sustentada é um fator protetor contra infecções oportunistas, mesmo quando a resposta imunológica é parcial¹⁷⁶.

A ocorrência de infecções oportunistas na ausência de falha virológica não indica falha da Tarv, mas reflete uma recuperação imunológica insuficiente, falha de profilaxias ou síndrome inflamatória da reconstituição imune. Assim, na presença de supressão viral máxima, tanto a falha imunológica como a falha clínica não são expressões de falha do tratamento e raramente indicam necessidade de mudança do esquema ARV.

O principal critério para definir falha da Tarv é a falha virológica.

9.2 Causas da falha virológica

A principal causa de falha da Tarv é a não adesão da pessoa ao tratamento. Fatores psicossociais, como depressão, uso de álcool e outras drogas, dificuldade de acesso ao serviço de saúde e comorbidades ou infecções oportunistas ativas, além de fatores diretamente relacionados aos medicamentos, como efeitos adversos e posologia complexa, contribuem para a não adesão^{171,177}.

Durante os períodos de adesão irregular, os baixos níveis séricos dos medicamentos, insuficientes para suprimir completamente a replicação viral, exercem pressão seletiva sobre a população viral e promovem a emergência de subpopulações resistentes aos medicamentos. A então **resistência viral adquirida**, consequência imediata da não adesão, passa a ser causa da falha virológica, mesmo que a pessoa volte a usar a medicação adequadamente. Nas situações de falha virológica a esquemas baseados em ITRNN, mutações de resistência a ARV são detectadas em até 90% dos casos¹⁷⁸.

A transmissão de vírus resistentes, ou **resistência transmitida**, identificável em teste de genotipagem pré-tratamento, é causa menos comum de falha virológica. Na última década, um aumento progressivo da taxa de resistência transmitida aos ITRNN tem sido documentado^{89,154}, mas a substituição do efavirenz pelo dolutegravir como base do esquema inicial contorna o problema da resistência transmitida, já que a transmissão de vírus com mutações de resistência no gene da integrase continua a ser rara¹⁷⁹.

Esquemas inadequados, seja em razão de potência insuficiente, baixa barreira genética à resistência viral (terapia dupla inadequada, tripla com três ITRN, IP sem potencialização por ritonavir e monoterapia com IP) ou interações medicamentosas estão associados a maior risco de falha da Tarv. Comorbidades que provocam vômitos ou diarreia podem impedir a absorção adequada dos medicamentos, resultar em concentrações séricas baixas de medicamentos e contribuir para a falha do tratamento.

As principais causas de falha da Tarv e medidas para mitigá-las encontram-se no Quadro 14.

Quadro 14 – Identificação e manejo das causas de falha de tratamento

| CAUSAS DE FALHA DA TARV | MANEJO |
|-------------------------------|--|
| Não adesão | Identificar fatores ligados à pessoa (psicológicos, sociais, cognitivos, econômicos) e aos medicamentos (intolerância, complexidade). Reavaliar a cada visita. Abordar a causa da não adesão, encontrar apoiadores e buscar soluções individualizadas em conjunto com a pessoa e a rede de apoio. Ex.: envolver familiares ou amigos, assistente social, equipe multidisciplinar e/ou unidade básica de saúde. |
| Esquemas inadequados | Avaliar a potência e a barreira à resistência do esquema. Checar se o esquema iniciado está de acordo com as diretrizes vigentes. |
| Fatores farmacológicos | Pesquisar a possibilidade de administração incorreta, interações medicamentosas ou má absorção. |
| Resistência viral | Em caso de falha confirmada, solicitar teste de genotipagem. |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: Tarv = terapia antirretroviral.

9.3 Teste genotípico de resistência viral (genotipagem)

Uma vez detectada e confirmada a falha virológica, recomenda-se a pesquisa de resistência viral aos medicamentos ARV em uso, cujo resultado auxilia na elaboração de um esquema de resgate com maior chance de supressão viral¹⁸⁰.

O teste de genotipagem precoce reduz a chance de acúmulo de mutações, previne a resistência ampla e otimiza a escolha do esquema de resgate.

O teste genotípico de resistência do HIV, ou genotipagem, consiste em amplificar o material genético viral do plasma da pessoa, sequenciar o genoma viral e compará-lo ao vírus selvagem de referência, identificando mutações associadas à redução da susceptibilidade aos medicamentos. O teste padrão identifica mutações nas regiões da transcriptase reversa e da protease do gene *pol*; o exame da região da integrase é incluído apenas para pessoas que já usaram medicamentos da classe dos INI. A genotipagem do gene *env* para detectar genotropismo e resistência a enfuvirtida é restrita a casos selecionados¹⁸¹.

Os testes comerciais padrão detectam mutações que estão presentes em ao menos 20% da população viral. Nas situações de carga viral muito baixa, os testes de genotipagem são menos eficazes, pois a amplificação das sequências pode não ocorrer. Além disso, subpopulações minoritárias com mutações de resistência podem não ser detectadas¹⁸¹. Em razão dessa menor sensibilidade para detecção de resistência no contexto de carga viral baixa, estabeleceu-se, no Brasil, o limite de viremia de 500 cópias/mL, a partir do qual a realização do teste pode ser solicitada.

Critérios para a realização do teste de genotipagem:

- › Pessoa vivendo com HIV ou aids em uso de Tarv;
- › Falha virológica confirmada: dois exames consecutivos com carga viral detectável, sendo o último exame com carga viral > 500 cópias/mL.

Recomenda-se que os testes de genotipagem sejam realizados o mais rapidamente possível após o diagnóstico da falha virológica. A viremia persistente, mesmo baixa, pode levar ao acúmulo de mutações e à resistência cruzada nas classes de ARV em uso. Cerca de 60% das pessoas que mantêm supressão viral parcial desenvolvem novas mutações de resistência após 18 meses. Depois de um ano sob viremia persistente, há perda de uma opção de medicamento em cerca de um terço dos casos^{171,182}. O Quadro 15 traz aspectos relevantes a serem considerados na solicitação e na interpretação do teste de genotipagem.

Quadro 15 – Considerações para otimizar o uso da genotipagem do HIV

| Antes de solicitar | |
|---|--|
| O exame deve ser coletado na vigência da Tarv | Algumas mutações ficam arquivadas rapidamente após a interrupção da Tarv, devido à ausência da pressão seletiva exercida pelo medicamento, e acabam não aparecendo no exame realizado. |
| A carga viral deve estar detectável | Com viremia baixa, a amplificação do genoma viral é mais difícil. No contexto de viremia muito baixa, mutações existentes podem não ser detectadas. |
| Solicitação | |
| Genotipagem convencional (ITRN, ITRNN e IP) | Solicitar para toda falha virológica. |
| Integrase (raltegravir, dolutegravir) | Solicitar em caso de falha atual ou prévia a INI. |

continua

conclusão

| Solicitação | |
|---|---|
| Genotropismo (alça V3 GP120 – maraviroque) | Solicitar na suspeita de resistência às 3 classes (ITRN, ITRNN e IP). Realizada automaticamente se a genotipagem convencional detectar resistência a essas 3 classes. |
| GP41 (enfuvirtida) | Solicitar em falha sob uso de enfuvirtida. Não é recomendada na ausência da pressão seletiva (falha prévia a enfuvirtida), pois as mutações ficam arquivadas. |
| Interpretação e elaboração do esquema de resgate | |
| Mutações detectadas | Provável redução da susceptibilidade; entretanto, os ITRN retêm atividade residual mesmo na presença de mutações. |
| Mutações não detectadas | Não significam necessariamente medicamento ativo. Na ausência de pressão seletiva (suspensão do medicamento) ou em situações de carga viral baixa, pode não ser possível detectar as subpopulações virais minoritárias com mutações de resistência. |
| Considerar o histórico de esquemas ARV, de falhas e de testes de genotipagem | Mutações selecionadas no passado podem não ser detectáveis na ausência do medicamento; contudo, reemergem rapidamente após a reintrodução deste. A resistência é cumulativa: as mutações detectadas em diferentes testes de uma mesma pessoa devem ser somadas. |
| Considerar os resultados como “atuais” no máximo até 6 meses após a coleta de amostra | Considerando-se o ritmo médio do acúmulo de novas mutações na vigência de falha, após um período de 6 meses podem surgir novas mutações e ocorrer perda adicional de opções de tratamento. |
| Estruturar o esquema de resgate a partir da orientação de MRG capacitados e atualizados periodicamente pelo Ministério da Saúde | A interpretação do teste e a escolha do melhor esquema de resgate são complexas e demandam experiência e atualização contínua no manejo da falha virológica. |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: Tarv = terapia antirretroviral; ITRN = inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos; ITRNN = inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; IP = inibidores da protease; INI = inibidores da integrase; ARV = antirretrovirais; MRG = Médicos Referência em Genotipagem.

9.4 Falha virológica com carga viral abaixo de 500 cópias/mL

Os casos de falha virológica com carga viral inferior a 500 cópias/mL representam um desafio no manejo do tratamento das pessoas vivendo com HIV ou aids.

Diferentemente dos casos com viremia muito baixa (abaixo de 200 cópias/mL), naqueles em que a carga viral se mantém entre 200 e 500 cópias/mL, definidos como falha virológica, o risco de resistência a ARV é grande¹⁷⁴. Entretanto, devido às limitações do teste de genotipagem para essa faixa de viremia, há atualmente restrições para a realização do exame nesse contexto.

Embora não haja consenso quanto ao manejo da falha com viremia baixa, sugere-se a abordagem descrita a seguir^{171,174}.

- › Reavaliar adesão, interações farmacológicas, comorbidades ativas, histórico de Tarv e resposta ao tratamento.
- › Reavaliar o esquema ARV. Esquemas baseados em medicamentos de baixa potência ou baixa barreira à resistência, como efavirenz, raltegravir ou IP não potencializado com ritonavir, devem ser modificados para incluir, ao menos, um medicamento de alta barreira, como dolutegravir ou darunavir/r.
- › Consultar idealmente um especialista em resistência, como um médico referência em genotipagem ou a câmara técnica de referência, para auxiliar na troca empírica do esquema.
- › Monitorar a carga viral a cada três meses.

9.5 Princípios gerais da terapia de resgate

A disponibilidade de cinco classes de ARV e o surgimento, dentro dessas classes, de medicamentos potentes, ativos contra vírus resistentes e ao mesmo tempo bem tolerados, possibilitam hoje esquemas terapêuticos de resgate altamente eficazes. Após falha do tratamento inicial, taxas de resposta superiores a 80% têm sido obtidas com esquemas de segunda linha em estudos clínicos e na vida real. Além disso, a combinação criteriosa de medicamentos com alta barreira genética à resistência e de classes distintas possibilita a supressão viral máxima e duradoura, mesmo no contexto desafiador da multirresistência.

A composição e a complexidade do esquema de resgate necessárias à obtenção de supressão viral máxima dependem do tipo de falha (falha inicial *versus* falhas múltiplas; resistência restrita *versus* resistência ampla) e dos níveis de carga viral e de CD4 no momento da falha. Falha prolongada, falhas múltiplas, resistência genotípica ampla (incluindo mutações no gene da protease), carga viral acima de 100.000 cópias/mL e contagens de CD4 baixas são fatores associados a menores taxas de resposta e podem demandar esquemas ARV mais complexos.

O Quadro 16 resume os princípios gerais para a elaboração de um esquema ARV de resgate.

Quadro 16 – Princípios gerais para a elaboração de um esquema de resgate

| |
|--|
| 1. Identificar precocemente a falha |
| <ul style="list-style-type: none"> > Queda inferior a 2 log após 8 semanas do início do esquema ARV. > Manutenção de carga viral > 200 cópias 6 meses após o início do esquema ARV. > Rebote de carga viral > 200 cópias após a obtenção de supressão viral. |
| 2. Solicitar teste de genotipagem |
| <ul style="list-style-type: none"> > Critérios: <ul style="list-style-type: none"> ○ falha virológica confirmada; ○ carga viral > 500 cópias/mL; ○ Pessoa vivendo com HIV ou aids em uso de Tarv. > Falha atual ou prévia com INI: solicitar genotipagem da integrase. > Expectativa de resistência em ≥ 3 classes: solicitar genotipagem para considerar maraviroque. |
| 3. Rever o esquema ARV em uso |
| <ul style="list-style-type: none"> > Adesão, uso/administração, tolerância, interações, potência, barreira genética, adequação às diretrizes vigentes. |
| 4. Rever o histórico de Tarv e de resposta |
| <ul style="list-style-type: none"> > Falha prévia a efavirenz ou nevirapina: presumir resistência a ambos os medicamentos, ainda que não detectada no teste de genotipagem, devido à baixa barreira genética. > Falha prévia a lamivudina: presumir a presença da mutação M184V, que compromete a atividade de lamivudina e abacavir, ainda que não detectada no teste, devido à baixa barreira genética. > Nenhuma falha prévia a IP sem ritonavir: pressupor atividade plena de IP/r. > Falha prolongada: pressupor acúmulo de mutações. |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: ARV = antirretrovirais; pessoa vivendo com HIV ou aids = pessoas vivendo com HIV ou aids; Tarv = terapia antirretroviral; INI = inibidores da integrase; IP = inibidores da protease; r = ritonavir.

9.6 Resgate após falha inicial

Na última década, diversos estudos clínicos randomizados investigaram alternativas para resgate de falha de esquemas de primeira linha baseados em ITRNN (efavirenz ou nevirapina). Tais estudos compararam o esquema de resgate padrão (dois ITRN associados a um IP com reforço de ritonavir) com um esquema experimental. Foram comparados ao esquema padrão: esquemas duplos sem ITRN (lopinavir/r + raltegravir ou darunavir + ritonavir + dolutegravir) e esquemas triplos com dois ITRN (zidovudina + lamivudina ou tenofovir + lamivudina) associados a dolutegravir^{163–170}.

Todos os esquemas testados nesses estudos apresentaram altas taxas de eficácia, com 80% a 90% dos participantes atingindo supressão viral após 48 semanas. Outro achado notável, comum a todos esses estudos, foi a documentação de que mutações de ITRN presentes no início do tratamento de segunda linha não prejudicaram

a eficácia dos esquemas contendo ITRN sem atividade ou com atividade reduzida segundo o teste de genotipagem.

As recomendações para resgate de primeira linha foram reformuladas com base nos estudos acima mencionados^{113,183,184}, mantendo-se, na maioria das diretrizes, a recomendação do teste de genotipagem para auxiliar as decisões sobre a composição do esquema^{113,180,183,184}. A realização do teste é particularmente importante em virtude da substituição, na primeira linha, do efavirenz pelo dolutegravir. O perfil de resistência na falha com o esquema inicial baseado em dolutegravir é menos conhecido e os estudos citados trataram exclusivamente da falha de esquemas baseados em efavirenz ou nevirapina.

Os esquemas de resgate devem conter, preferencialmente, ao menos dois medicamentos ativos, sendo pelo menos um com alta barreira à resistência, isto é, dolutegravir ou darunavir + ritonavir. Contudo, é importante considerar que os ITRN mantêm atividade mesmo na presença de mutações. As mutações de resistência a ITRN não interferem na resposta a darunavir + ritonavir ou dolutegravir nos esquemas de resgate de primeira linha, desde que o darunavir e o dolutegravir estejam 100% ativos¹⁶³⁻¹⁷⁰. Sendo assim, a dupla de ITRN preferencial para compor o esquema de segunda linha passa a ser sempre tenofovir + lamivudina. Devido à toxicidade e à pior adesão com o uso da zidovudina, não há vantagem em utilizá-la, mesmo no contexto de resistência genotípica ao tenofovir^{163,185,186}.

Em casos de comprometimento extenso dos ITRN, particularmente em situações de maior risco de falha (adesão irregular, doença avançada, carga viral alta, CD4 baixo), a combinação de tenofovir/lamivudina com darunavir/r pode ser mais segura que com dolutegravir, para evitar a emergência de mutações de resistência em caso de nova falha. Embora o dolutegravir ofereça alta barreira à resistência viral, em um contexto de esquemas subótimos ou de adesão prolongadamente ruim, a emergência de mutações no gene da integrase foi documentada em estudos clínicos e observacionais¹⁶³⁻¹⁷⁰.

Dado que na falha a esquema inicial baseado em IP/r a regra é a ausência de mutações para IP, a posologia de darunavir + ritonavir uma vez ao dia (800 mg + 100 mg) é preferencial nos esquemas de resgate de primeira linha que incluem darunavir. Em caso de contraindicação ao darunavir, a associação atazanavir + ritonavir pode ser utilizada; entretanto, essa dupla tem barreira genética mais baixa e maior potencial nefrotóxico, sendo habitualmente mais mal tolerada que darunavir + ritonavir.

Nos casos excepcionais de ocorrência de mutações na protease, o atazanavir + ritonavir não deve ser usado e, caso haja alguma mutação de resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V), a posologia deve ser: darunavir + ritonavir 600 mg + 100 mg de 12 em 12 horas. A presença de mutações na protease sugere experiência e falha prévia com IP sem potencialização com ritonavir.

Tais casos devem ser manejados como resgate de terceira linha, pois podem ser necessários esquemas mais complexos.

Em resumo, os esquemas atualmente recomendados após falha da Tarv inicial são três, todos em dose única diária:

- > tenofovir/lamivudina (300 mg/300 mg) + dolutegravir (50 mg) uma vez ao dia;
- > tenofovir/lamivudina (300 mg/300 mg) + darunavir + ritonavir (800 mg + 100 mg) uma vez ao dia;
- > dolutegravir (50 mg) + darunavir + ritonavir (800 mg + 100 mg) uma vez ao dia. Essa opção é reservada para as pessoa vivendo com HIV ou aids com contraindicação ou toxicidade a tenofovir/lamivudina.

Os esquemas recomendados e as ponderações para eleição da alternativa mais adequada em cada cenário estão discutidos no Quadro 17.

Quadro 17 – Esquemas de resgate após falha do esquema inicial

| ESQUEMA INICIAL EM FALHA | OPÇÕES DE ESQUEMAS DE RESGATE (TODOS DE 1 DOSE DIÁRIA) | COMENTÁRIOS |
|--------------------------|--|---|
| 2 ITRN + ITRNN | Tenofovir/lamivudina + dolutegravir | Mais bem tolerado, o que favorece a adesão. |
| | Tenofovir/lamivudina + darunavir/r | Em casos de comprometimento extenso dos ITRN e alto risco de não adesão, darunavir/r pode ser mais seguro que dolutegravir para evitar a emergência de mutações de resistência. |
| | Dolutegravir + darunavir + ritonavir | Em geral, reservado para contraindicação ou toxicidade a tenofovir. |
| 2 ITRN + IP/r | Tenofovir/lamivudina + darunavir/r | Na falha de esquema inicial com IP/r, a regra é ausência de mutações no gene da protease. Pode-se manter o esquema, caso este já inclua darunavir/r. |
| | Tenofovir/lamivudina + dolutegravir | Esquema preferencial se a causa da falha for intolerância a IP/r, para melhorar a tolerância e a adesão. Em casos de comprometimento extenso dos ITRN e alto risco de manutenção da não adesão, darunavir/r pode ser mais seguro que dolutegravir para evitar a emergência de mutações de resistência. |
| | Dolutegravir + darunavir/r | Em geral, reservado para contraindicação ou toxicidade a tenofovir. |

continua

conclusão

| ESQUEMA INICIAL EM FALHA | OPÇÕES DE ESQUEMAS DE RESGATE (TODOS DE 1 DOSE DIÁRIA) | COMENTÁRIOS |
|--------------------------|--|---|
| 2 ITRN + INI | Tenofovir/lamivudina+ darunavir/r | Opção mais segura se o esquema inicial era baseado em raltegravir ou se não há possibilidade de genotipagem. |
| | Tenofovir/lamivudina+ dolutegravir | Na falha a esquema inicial com dolutegravir, não é comum que ocorram mutações para INI, por isso a possibilidade de manutenção do esquema. Caso a genotipagem mostre mutações para INI, essa opção fica excluída. |
| | Dolutegravir + darunavir/r | Em geral, reservado para contraindicação ou toxicidade a tenofovir. |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: ITRN = inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos; ITRNN = inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; IP = inibidores da protease; INI = inibidores da integrase; r = ritonavir.

9.7 Resgate após múltiplas falhas

A exposição prévia e falha a múltiplos esquemas ARV está associada a multirresistência viral, isto é, resistência cruzada ampla dentro de cada classe e resistência em várias classes de ARV. Nessas circunstâncias, a elaboração de um esquema de resgate eficaz é mais complexa e deve contar com o auxílio de um médico referência em genotipagem ou da câmara técnica local.

Os princípios gerais para o resgate após múltiplas falhas são os mesmos apresentados no Quadro 16; porém, valem algumas considerações particulares.

Todo esforço deve ser empenhado em recuperar o histórico completo de exposição a ARV e de resposta virológica, assim como os testes de genotipagem previamente realizados. A realização de novo teste de genotipagem é essencial. As mutações identificadas em diferentes testes devem ser somadas às do teste atual antes da interpretação.

Se há segurança, com base na história e nos testes de resistência, de plena susceptibilidade a darunavir + ritonavir e a dolutegravir, a base racional para compor o esquema após múltiplas falhas é semelhante à apresentada anteriormente para o resgate inicial.

Nos casos de resistência ampla, particularmente quando há alguma mutação para darunavir + ritonavir, esquemas mais complexos são necessários¹⁶⁶, incluindo ao menos dois, mas idealmente três medicamentos ativos e, se necessário, deve-se lançar mão da atividade residual dos ITRN.

No Quadro 18, estão listados os medicamentos usados para compor os esquemas de resgate na situação de multirresistência.

Quadro 18 – Medicamentos e doses para resgate após múltiplas falhas

| Inibidor da protease (IP) | |
|---|---|
| Darunavir + ritonavir | 800 mg + 100 mg 1x/dia, na ausência de mutações para darunavir ^(a) . 600 mg + 100 mg 12/12h, se houver alguma mutação de resistência a darunavir. O darunavir é contraindicado com rifampicina. |
| Inibidor da integrase (INI) | |
| Dolutegravir | 50 mg de 12/12h, se houver mutações de resistência a INI. 50 mg 1x/dia, na ausência de mutações a INI. 50 mg de 12/12h, se coadministrado com efavirenz ou rifampicina. Em vírus com mutações a INI, a coadministração com efavirenz é contraindicada e não há dados em relação à rifampicina. |
| Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) | |
| Etravirina | 200 mg de 12/12h. O teste de genotipagem pode subestimar a resistência em casos de falha prévia a efavirenz e, principalmente, a nevirapina. Contraindicado com rifampicina. |
| Inibidor de entrada, antagonista de CCR5 | |
| Maraviroque | Disponível na apresentação de 150 mg. A dose será definida a depender dos medicamentos concomitantes. Consultar o Apêndice B – Posologia do maraviroque 150 mg. Exige teste de genotropismo recente (6 meses), evidenciando exclusivamente vírus de tropismo R5. |
| Inibidor de entrada, inibidor de fusão | |
| Enfuvirtida | 90 mg de 12/12h, via subcutânea. Por ser medicamento injetável, a reação local intensa é comum. |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

^(a) Mutações de resistência a darunavir: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V.

10

ABORDAGEM DA INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO E ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR A ADESÃO

A interrupção do tratamento se refere à descontinuação ou interrupção do uso de ARV. Pode ocorrer de forma concomitante ou não à perda de consultas, de exames e de outras ações de cuidado^{187,188}.

A adesão à Tarv é fundamental para o sucesso do tratamento da infecção pelo HIV. Pessoas com adesão irregular apresentam maior risco de falha virológica, emergência de resistência aos ARV e transmissão de vírus resistentes. As pessoas vivendo com HIV ou aids que aderem mal ao tratamento têm maior risco de progressão da infecção, de evolução para aids e de óbito^{177,189–192}.

O Sistema de Monitoramento Clínico (SIMC) e o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) permitem listar em tempo real as pessoas vivendo com HIV ou aids de cada serviço que estão em atraso para a retirada de medicamentos ou em perda de seguimento.

No Brasil, do ponto de vista administrativo, são consideradas pessoas em interrupção de tratamento aquelas que não retornaram para retirar seus medicamentos ARV depois de 100 dias contados a partir da data prevista no Siclom para a próxima dispensação.

Em 2022, 76% das pessoas vivendo com HIV ou aids apresentaram adesão suficiente, enquanto 15% tinham adesão insuficiente e 9% foram consideradas em perda de seguimento (interrupção de tratamento e óbito)¹⁹³.

Diferentemente da pessoa em início de tratamento, sem experiência prévia com ARV, o indivíduo que retoma a Tarv após um período de descontinuidade tem experiências prévias que devem ser investigadas e abordadas para evitar novas interrupções do tratamento.

O primeiro passo para abordar a não adesão e a interrupção do tratamento é identificar as pessoas com atraso de retirada de medicação. De acordo com as especificidades de cada unidade, uma rotina deve ser criada para verificar periodicamente as pessoas que interromperam o tratamento. Estratégias para restabelecer o vínculo entre a pessoa e o serviço de saúde variam de serviço a serviço, mas idealmente devem incluir a localização dos indivíduos, o contato telefônico, a convocação e a remoção de obstáculos ao acesso ao serviço, como viabilização de transporte e realização de consulta sem agendamento. Uma vez restabelecido o contato da pessoa com a equipe de saúde, deve-se **avaliar o perfil de vulnerabilidade do indivíduo, verificar as razões que motivaram a interrupção de tratamento e adotar uma abordagem qualificada e multidisciplinar de acordo com o caso.**

Determinantes psicossociais, comportamentais, biológicos e estruturais podem interferir diretamente na adesão e devem ser abordados na estratégia de reintrodução da Tarv. Para isso, devem-se considerar:

- › **Fatores relacionados à pessoa e seu contexto social:** rotinas diárias sobrecarregadas/não estruturadas; insegurança financeira; uso de álcool e outras drogas; problemas de saúde mental; eventos de vida estressantes ou disruptivos; situação de rua; falta de apoio familiar e/ou social; estigma e receio de divulgação; fadiga com o tratamento; experiência com efeitos adversos; baixa escolaridade; comorbidades; histórico de interrupção de tratamento prévio, entre outros.
- › **Fatores relacionados aos medicamentos:** efeitos adversos; toxicidade; posologias complexas em casos de comorbidades, entre outros.
- › **Fatores relacionados à organização dos serviços de saúde:** dificuldade no acesso; indisponibilidade de insumos e de profissionais qualificados; falta de vinculação com a unidade de saúde e com a equipe, entre outros.

10.1 Reintrodução da Tarv após interrupção do tratamento

A reintrodução da Tarv é uma das prioridades quando a pessoa vivendo com HIV ou aids retorna ao serviço de saúde.

Na suspeita de infecção avançada pelo HIV, deve-se lançar mão de ferramentas auxiliares para o diagnóstico rápido e efetivo de infecções oportunistas. Exemplos importantes são o teste rápido molecular para a detecção de *M. tuberculosis* (TRM-TB), o LF-LAM para o diagnóstico rápido de tuberculose e o LF-CrAg para criptococose.

A escolha dos ARV que farão parte do esquema de reintrodução deve levar em consideração os motivos da interrupção de tratamento, as classes dos medicamentos em uso antes da interrupção e o histórico terapêutico e de testes de resistência.

O efavirenz e a nevirapina têm barreira genética baixa para resistência, pois mutações que conferem resistência viral a esses medicamentos emergem rapidamente no gene da transcriptase reversa no contexto de não adesão e falha^{194,195}. Outro fator que favorece a seleção de variantes resistentes após a descontinuação de esquemas compostos por ITRN e ITRNN é a meia-vida plasmática longa dos ITRNN. A descontinuação simultânea dos ITRN e ITRNN resulta em monoterapia temporária com ITRNN, que pode culminar com a seleção de mutantes resistentes¹⁹⁶. Sendo assim, indivíduos em interrupção de tratamento após uso de ITRNN não devem reiniciar o tratamento com medicamentos dessa classe¹⁹⁷.

Por outro lado, a interrupção de esquemas baseados em ARV com alta barreira genética, como darunavir potencializado com ritonavir e dolutegravir, não está associada à emergência de resistência a esses medicamentos. Além disso, a presença de darunavir ou dolutegravir no esquema ARV “protege” parcialmente os outros componentes contra possível resistência. Assim, pessoas que interromperam esquemas baseados em dolutegravir ou darunavir + ritonavir podem retomar o mesmo esquema.

O Quadro 19 orienta a escolha dos esquemas para a retomada da Tarv após a interrupção.

Após quatro a seis semanas da reintrodução da Tarv, um novo exame de carga viral deve ser realizado. Espera-se uma queda de, ao menos, 2 log na carga viral. Nos casos de carga viral acima de 500 cópias/mL confirmada, devem-se seguir as orientações de manejo da falha virológica conforme o Capítulo 9 – Falha da Tarv.

Quadro 19 – Esquemas de retomada após interrupção da Tarv

| ESQUEMA INTERROMPIDO | OPÇÕES DE ESQUEMAS PARA RETOMADA | COMENTÁRIOS |
|---------------------------------------|--|---|
| Interrupção de esquema inicial | | |
| 2 ITRN + ITRNN | Tenofovir/lamivudina + dolutegravir | Esquema preferencial. Mais bem tolerado, o que favorece a adesão. |
| | Tenofovir/lamivudina + darunavir + ritonavir | Esquema alternativo, em caso de contraindicação ou intolerância a dolutegravir. |
| | Dolutegravir + darunavir + ritonavir | Reservado para contraindicação ou toxicidade a tenofovir. |

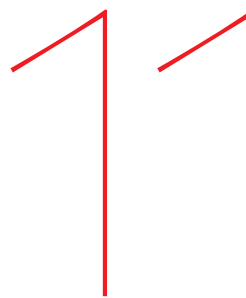
continua

conclusão

| ESQUEMA INTERROMPIDO | OPÇÕES DE ESQUEMAS PARA RETOMADA | COMENTÁRIOS |
|--|--|---|
| 2 ITRN + INI | Tenofovir/lamivudina + dolutegravir | Na interrupção de esquema inicial com dolutegravir, não é comum que ocorram mutações para INI. |
| | Tenofovir/lamivudina + darunavir + ritonavir | Opção mais segura em caso de histórico de não adesão recorrente e períodos prévios de replicação em vigência de tratamento. |
| | Dolutegravir + darunavir + ritonavir | Reservado para contraindicação ou toxicidade a tenofovir. |
| 2 ITRN + IP/r | Tenofovir/lamivudina + darunavir/r | Na interrupção ou falha de esquema inicial com IP/r, a regra é a ausência de mutações no gene da protease. Pode-se manter o esquema, caso este já inclua darunavir + ritonavir. |
| | Tenofovir/lamivudina + dolutegravir | Esquema preferencial quando a causa da interrupção for intolerância a IP/r, para melhorar a tolerância e a adesão. |
| | Dolutegravir + darunavir/r | Reservado para contraindicação ou toxicidade a tenofovir. |
| Outros cenários | | |
| Histórico incerto ou desconhecido | Tenofovir/lamivudina + darunavir/r | Atualmente, a resistência a darunavir + ritonavir é rara e, em caso de falha do esquema de retomada, a emergência de mutações para darunavir é improvável. |
| Interrupção de esquema de resgate | Retomar o esquema interrompido | Repetir carga viral em 4–8 semanas e, se o resultado for superior a 500 cópias/mL, solicitar genotipagem. |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: Tarv = terapia antirretroviral; ITRN = inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos; ITRNN = inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; IP = inibidores da protease; INI = inibidores da integrase; r = ritonavir.



EFEITOS ADVERSOS AOS ARV

Os benefícios globais da supressão viral e a melhora na função imunológica como resultado da Tarv superam largamente os riscos dos efeitos adversos a alguns ARV.

Os novos esquemas ARV estão associados a menos efeitos adversos graves e a maior tolerância que os esquemas utilizados no passado; assim, as descontinuidades do tratamento têm sido menos frequentes.

Uma vez que a Tarv é recomendada para todas as pessoas vivendo com HIV ou aids, independentemente do CD4, e a terapia não deve ser interrompida, o tratamento de cada pessoa deve ser individualizado, evitando efeitos adversos em longo prazo, tais como toxicidade óssea ou renal, dislipidemia, resistência à insulina ou doença cardiovascular.

Para conseguir uma supressão viral sustentada ao longo da vida, tanto as toxicidades de longo prazo quanto as de curto prazo devem ser antecipadas e superadas.

Devem-se considerar os possíveis efeitos adversos aos ARV que compõem a Tarv, bem como as comorbidades, o uso de medicamentos concomitantes e a história prévia de intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos.

Vários fatores podem predispor os indivíduos a efeitos adversos aos medicamentos ARV, tais como:

- › Comorbidades que aumentam o risco de efeitos adversos ou os exacerbam (ex.: etilismo ou coinfeção com hepatites virais podem elevar o risco de hepatotoxicidade; distúrbios psiquiátricos podem ser exacerbados por efavirenz; disfunção renal aumenta o risco de nefrotoxicidade por tenofovir).
- › Interações medicamentosas que podem aumentar a toxicidade dos ARV ou de outros medicamentos em uso concomitante. Para verificar as interações, consultar: <https://interacoeshiv.huesped.org.ar/>.
- › Fatores genéticos (ex.: reação de hipersensibilidade a abacavir, toxicidade neuropsiquiátrica por efavirenz, hiperbilirrubinemia associada a atazanavir)^{198–200}.

Em geral, no caso de efeito adverso grave ou potencialmente fatal, ou, ainda, hipersensibilidade, a Tarv deve ser descontinuada até que os sintomas se resolvam e um esquema de substituição possa ser iniciado com segurança.

Os efeitos adversos associados a cada ARV estão resumidos no Quadro 20. O Quadro 21 traz os efeitos adversos mais comuns e/ou graves conhecidos e associados aos ARV, por classe de medicamento.

Para substituições de ARV, consultar também o Capítulo 12 – Substituição de esquemas (*switch*) de Tarv no contexto de supressão viral.

Quadro 20 – Efeitos adversos associados aos ARV

| ARV | EFEITOS ADVERSOS DE RELEVÂNCIA CLÍNICA | FATORES DE RISCO | RECOMENDAÇÕES DE MANEJO® |
|------------------------|---|---|--|
| Abacavir | Reação de hipersensibilidade | Presença do alelo HLA-B*5701 | Não usar em caso de teste positivo para HLA-B*5701. Avaliar substituição por tenofovir. Se o tenofovir for contraindicado, avaliar uso de zidovudina. |
| Atazanavir + ritonavir | Anormalidades eletrocardiográficas (prolongamento do intervalo QRS e PR) | Pessoas com doença pré-existente do sistema de condução Uso concomitante de outros medicamentos que possam prolongar os intervalos PR ou QRS Síndrome do QT longo congênito | Usar com precaução em pessoas com doença pré-existente de condução ou que também estejam tomando medicamentos que possam prolongar os intervalos PR ou QRS. |
| | Hiperbilirrubinemia indireta (icterícia clínica) | Presença do alelo difosfato de uridina – glucuronosiltransferase 1A1*28 (UGT1A1*28) | Fenômeno clinicamente benigno, mas potencialmente estigmatizante. A ocorrência de icterícia pode afetar a imagem e a autoestima da pessoa, devendo, portanto, ser cuidadosamente avaliada, considerando-se a substituição do medicamento quando houver desconforto para a pessoa. |
| Zidovudina | Nefrolitíase Colelitíase | História de nefrolitíase | Avaliar substituição por darunavir/r. Se os IP + ritonavir estiverem contraindicados, considerar a substituição por INI. |
| | Anemia e neutropenia grave Acidose láctica ou hepatomegalia grave com esteatose Lipodistrofia Miopatia | CD4 ≤ 200 células/mm ³ IMC > 25 (ou peso corporal > 75 kg) Exposição prolongada a ITRN | Substituir se hemoglobina < 10,0 g/dL e/ou contagem de neutrófilos < 1.000 células/mm ³ . Avaliar substituição por tenofovir ou abacavir ^(a) . |

continua

continuação

| ARV | EFEITOS ADVERSOS DE RELEVÂNCIA CLÍNICA | FATORES DE RISCO | RECOMENDAÇÕES DE MANEJO® |
|-----------------------|--|--|--|
| Dolutegravir | <p>Insônia (< 3%), cefaleia (< 2%), náuseas e vômitos (< 1%)</p> <p>Reação de hipersensibilidade</p> <p>Hepatotoxicidade</p> | <p>Coinfecção com HBV e/ou HCV</p> <p>Doença hepática</p> | <p>Se o dolutegravir tiver sido usado como esquema inicial preferencial (primeira linha) e se houver intolerância/toxicidade a esse fármaco, avaliar substituição por IP + ritonavir.</p> <p>Quando utilizado como Tardv de uso restrito (terceira linha), as opções disponíveis se tornam limitadas. Avaliar genotipagem.</p> |
| Darunavir + ritonavir | <p>Hepatotoxicidade</p> <p>Reações de hipersensibilidade e cutâneas graves</p> | <p>Doença hepática prévia</p> <p>Coinfecção com HBV e/ou HCV</p> <p>Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos</p> <p>Alergia às sulfonamidas</p> | <p>Avaliar genotipagem antes da troca.</p> <p>Para reações de hipersensibilidade, substituir por outra classe terapêutica.</p> |
| Efavirenz | <p>Toxicidade persistente no sistema nervoso central (tonturas, sonolência, insônia, sonhos vívidos, "sensação de embriaguez", "sensação de ressaca") ou sintomas mentais (ansiedade, depressão, confusão mental)</p> <p>Convulsões</p> <p>Hepatotoxicidade</p> <p>Reações cutâneas e de hipersensibilidade graves</p> <p>Ginecomastia</p> | <p>Depressão ou outro transtorno mental (anterior ou no início do uso)</p> <p>Histórico de convulsões</p> <p>Doença hepática prévia</p> <p>Coinfecção com HBV e/ou HCV</p> <p>Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos</p> <p>Fator(es) de risco desconhecido(s)</p> <p>Fator(es) de risco desconhecido(s)</p> | <p>Orientar sobre tais eventos e informar que estes normalmente desaparecem ao final das primeiras semanas de tratamento.</p> <p>Orientar o uso do medicamento ao dormir, de preferência com o estômago vazio, para minorar os efeitos adversos. Avaliar substituição por dolutegravir ou IP + ritonavir se persistirem os sintomas.</p> <p>Os efeitos adversos neurológicos podem ser exacerbados pelo uso concomitante de álcool. É necessário abordar o uso recreativo de álcool e outras drogas, aconselhando a pessoa para que o uso do medicamento não seja interrompido.</p> <p>Em caso de hepatotoxicidade grave, reações de hipersensibilidade ou intolerância/toxicidade, avaliar substituição por IP + ritonavir.</p> <p>Avaliar substituição por IP + ritonavir.</p> |

continua

conclusão

| ARV | EFEITOS ADVERSOS DE RELEVÂNCIA CLÍNICA | FATORES DE RISCO | RECOMENDAÇÕES DE MANEJO® | |
|--------------------------|---|--|---|--|
| Etravirina | Reações cutâneas e de hipersensibilidade graves | Fator(es) de risco desconhecido(s) | Opções disponíveis limitadas; avaliar genotipagem. | |
| Raltegravir | Rabdomiólise, miopatia, mialgia | Uso concomitante de outros medicamentos que aumentam o risco de miopatia e rabdomiólise, incluindo estatinas | Avaliar histórico de uso e genotipagem antes da troca. | |
| | Hepatotoxicidade | Fator(es) de risco desconhecido(s) | | |
| Tenofovir ^(b) | Toxicidade renal | Doença renal prévia | Avaliar substituição por abacavir ^(a) ou zidovudina. Não iniciar tenofovir em caso de doença renal prévia, TFGe < 60 mL/minuto ou insuficiência renal. Usar com precaução em caso de hipertensão não controlada, diabetes não tratada, pessoa idosa ou baixo peso corporal. | |
| | Lesão renal aguda e síndrome de Fanconi | Idade > 50 anos IMC < 18,5 ou baixo peso corporal (< 50 kg), especialmente em mulheres Diabetes não tratada Hipertensão não tratada | | |
| | Diminuição da densidade mineral óssea | Uso concomitante de fármacos nefrotóxicos ou de IP + ritonavir | | História de osteomalácia ou fratura patológica Fatores de risco para osteoporose ou perda de densidade mineral óssea Deficiência de vitamina D |
| | | Acidose láctica ou hepatomegalia grave com esteatose | | |

Fonte: adaptado de DHHS, 2022 e WHO, 2021^[112,113,201].

Legenda: ARV = antiretrovirais; IP = inibidores da protease; INI = inibidores da integrase; r = ritonavir; CD4 = contagem de linfócitos T-CD4+; IMC = índice de massa corpórea; ITRN = inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos; Tenv = terapia antiretroviral; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

^(a) O abacavir deve ser utilizado apenas em pessoas sabidamente negativas para HLA-B*57:01.

^(b) Em pessoas com infecção crônica ativa pelo HBV, deve-se substituir o tenofovir por outro fármaco ativo contra o HBV.

^(c) Ver o Capítulo 12 – Substituição de esquemas (switch) de Tenv no contexto de supressão viral.

Quadro 21 – Efeitos adversos mais comuns e/ou graves por classe de ARV

| EFEITOS ADVERSOS | ITRN | ITRNN | IP | INI | IE |
|--|---|---|---|--|-----|
| Acidose láctica | Especialmente zidovudina. Início insidioso com pródromo gastrointestinal, perda de peso e fadiga. Pode progredir rapidamente com taquicardia, taquipneia, icterícia, fraqueza, alterações no estado mental, pancreatite e falência de órgãos. Mortalidade alta se nível de lactato sérico > 10 mmol/L. Mulheres e pessoas obesas têm risco aumentado. | S/D | S/D | S/D | S/D |
| Alteração da densidade mineral óssea (DMO) | Tenofovir (fumarato de tenofovir desopoxila – TDF): associado a maior perda de DMO que outros ITRN. Osteomalácia pode estar relacionada a tubulopatia renal e perda de fosfato urinário. | | | Diminuição da DMO é observada após o início de qualquer esquema de Tarv. | S/D |
| Aumento de peso | Observado no início do tratamento e subsequente supressão viral. Maior na classe dos INI. | | | | S/D |
| Colelitíase | S/D | S/D | Atazanavir: colelitíase e cálculos renais. | S/D | S/D |
| Diabetes/resistência insulínica | Zidovudina | S/D | Lopinavir/r | S/D | S/D |
| Dislipidemia | Zidovudina > abacavir: aumento de triglicérides e LDL. | Efavirenz: aumento de triglicérides, LDL e HDL. | Todos os IP + ritonavir: aumentam triglicérides, LDL e HDL. Lopinavir/r > darunavir + ritonavir e atazanavir + ritonavir: aumento de triglicérides | S/D | S/D |

continua

continuação

| EFEITOS ADVERSOS | ITRN | ITRNN | IP | INI | IE |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--|--|---|
| Doença cardiovascular (DCV) | Abacavir: associado a um aumento do risco de IAM em alguns estudos de coorte. Risco absoluto maior em pessoas com fatores de risco tradicionais de DCV. | S/D | Darunavir /r: associado com IAM e AVC em algumas coortes. Atazanavir + ritonavir: prolongamento do intervalo PR (os riscos incluem doença cardíaca pré-existente, outros medicamentos). | S/D | S/D |
| Eventos gastrointestinais | Atazanavir > outros ITRN: náusea e vômitos. | S/D | Intolerância gastrointestinal (ex.: diarreia, náusea, vômitos). Diarreia: comum e mais frequente com lopinavir /r que com darunavir + ritonavir e atazanavir + ritonavir. | S/D | S/D |
| Eventos hepáticos | Relatos com a maioria dos ITRN. Esteatose: mais comum com zidovudina. Quando tenofovir e lamivudina são retirados ou quando HBV desenvolve resistência: pessoas coinfectadas HIV-HBV podem desenvolver exacerbação grave da hepatite (flares), com potencial fulminante. | Efavirenz: aumento das transaminases | Todos os IP: hepatite induzida por medicamentos e descompensação hepática. Atazanavir: icterícia devido a hiperbilirrubinemia indireta benigna. | S/D | Maraviroque: hepatotoxicidade com ou sem rash e reação de hipersensibilidade. |
| Eventos renais/ urolitíase | Tenofovir (fumarato de tenofovir desoproxila – TDF): aumento de creatinina, proteinúria, hipofosfatemia, perda de fosfato urinário, glicosúria, hipocalcemia, acidose metabólica. | S/D | Atazanavir e lopinavir /r: aumento do risco de doença renal crônica em um grande estudo de coorte. Atazanavir: litíase renal. Hidratação adequada pode reduzir o risco. | Dolutegravir: inibe a secreção de creatinina sem reduzir a função renal glomerular (não ocorre nefrotoxicidade). | S/D |

continua

continuação

| EFEITOS ADVERSOS | ITRN | ITRNN | IP | INI | IE |
|---|--|--|--|---|--|
| Lipodistrofia | Lipoatrofia: relacionada à zidovudina. Pode ser mais provável quando os ITRN são combinados com efavirenz que com um IP /r. | Lipo-hipertrofia: aumento de gordura em tronco observado em esquemas com efavirenz, IP e raltegravir; entretanto, a relação causal não foi estabelecida. | | | S/D |
| Miopatia/ elevação de creatina fosfoquinase (CPK) | Zidovudina: miopatia. | S/D | S/D | Raltegravir e dolutegravir: elevação de CPK, fraqueza e rabdomiólise | S/D |
| Farmacodermia | Entricitabina: hiperpigmentação. | Todos os ITRNN | Atazanavir Darunavir | Raltegravir | Maraviroque |
| Reação de hipersensibilidade (RHS), exceto rash isolado e Síndrome de Stevens-Johnson | Abacavir: contraindicado em caso de alelo HLA-B*5701 positivo. As reações ocorrem em média 9 dias após o início do tratamento, sendo 90% nas primeiras 6 semanas. Sintomas de RHS (por ordem de frequência decrescente): febre, erupção cutânea (rash), mal-estar, náuseas, cefaleias, mialgia, calafrios, diarreia, vômitos, dor abdominal, dispnéia, artralgia e sintomas respiratórios. Os sintomas pioram com a manutenção do uso de abacavir. Independentemente do status do HLAB*5701, não se deve reiniciar abacavir na suspeita de RHS. | - | S/D | Raltegravir: RHS relatada quando administrado em combinação com outros fármacos conhecidos por causar RHS. Todos os ARV devem ser interrompidos se RHS ocorrer. Dolutegravir: reações relatadas em < 1% das pessoas. | Maraviroque: RHS relatada como parte de uma síndrome relacionada à hepatotoxicidade. |
| Sangramentos | S/D | S/D | Hemorragia espontânea e hematúria na hemofilia. | S/D | S/D |
| Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica | Zidovudina: relato de casos | Nevirapina > efavirenz, etravirina. | Darunavir, lopinavir/r, atazanavir: relato de casos. | Raltegravir | S/D |

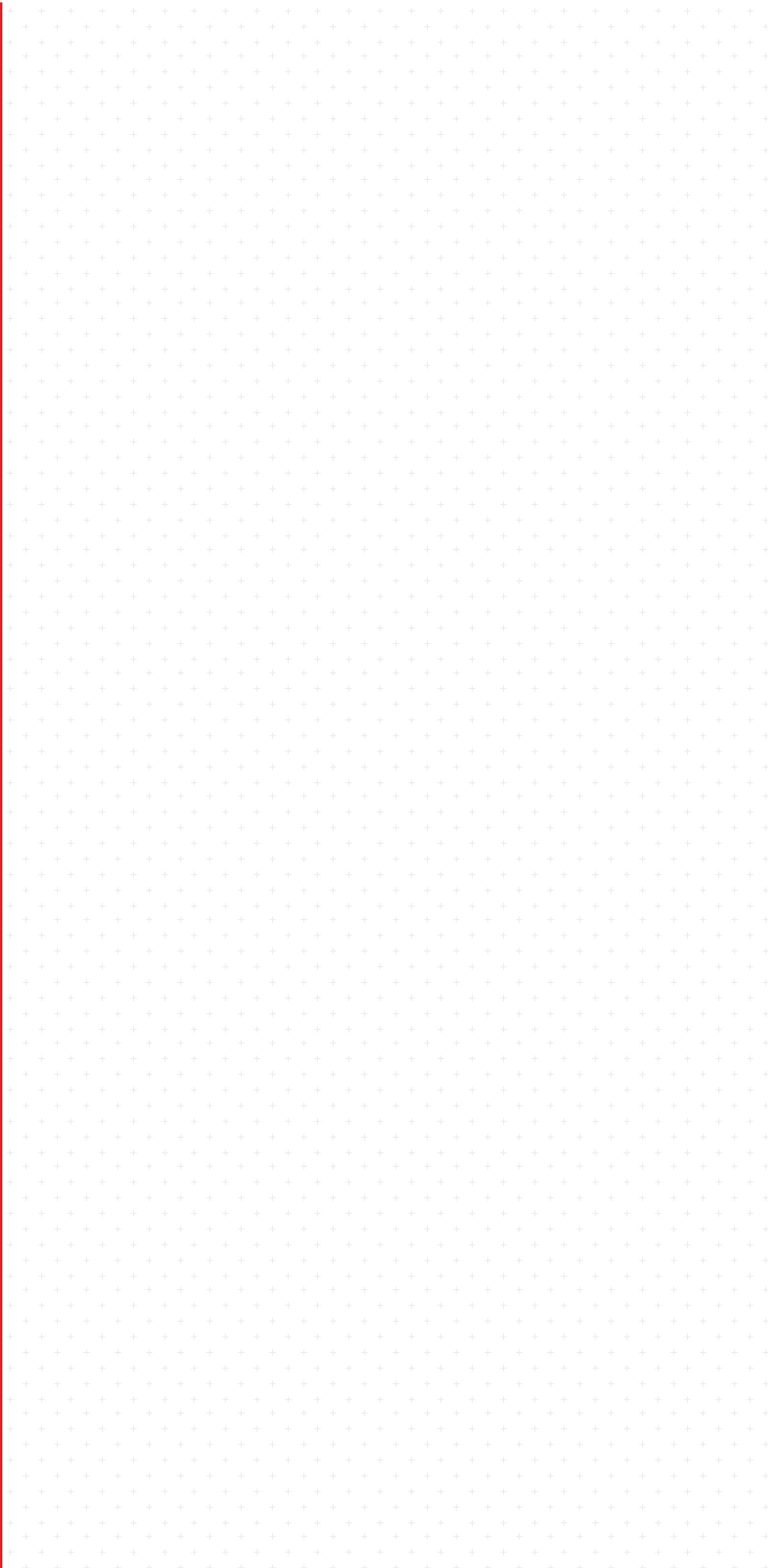
continua

conclusão

| EFEITOS ADVERSOS | ITRN | ITRNN | IP | INI | IE |
|---|----------------------------------|---|-----|--|-----|
| Sistema nervoso/ eventos psiquiátricos | S/D | Efavirenz: sonolência, insônia, sonhos anormais, tontura, diminuição da concentração, depressão, psicose e ideação suicida. Os sintomas geralmente desaparecem ou diminuem após 2 a 4 semanas. O uso do medicamento ao dormir pode reduzir os sintomas. Os riscos incluem doença psiquiátrica prévia não controlada, uso concomitante de agentes com efeitos neuropsiquiátricos e concentrações aumentadas de efavirenz por predisposição genética ou ingestão com alimentos. Foi encontrada associação entre efavirenz e ideação suicida, suicídio e tentativa de suicídio (especialmente entre pessoas mais jovens e com história de doença mental ou abuso de álcool e outras drogas). | S/D | Todos os INI: relatos raros de insônia, depressão e suicídio, principalmente em pessoas com condições psiquiátricas preexistentes. | S/D |
| Supressão de medula óssea | Zidovudina: anemia, neutropenia. | S/D | S/D | S/D | S/D |

Fonte: adaptado de DHHS, 2021 e WHO, 2021^{105,106,196}.

Légenda: ARV = antirretrovirais; S/D = sem dados (não há relatos de casos para o efeito adverso ou não há dados disponíveis para a classe de ARV); ITRN = inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos; ITRNN = inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; IP = inibidores da protease; INI = inibidores da entrada; r = ritonavir; LDL = lipoproteína de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade; IAM = infarto agudo do miocárdio; AVC = acidente vascular cerebral; HBV = vírus da hepatite B; ARV = antirretrovirais.



12

SUBSTITUIÇÃO DE ESQUEMAS (*SWITCH*) DE TARV NO CONTEXTO DE SUPRESSÃO VIRAL

O uso racional de ARV, considerando sua eficácia, efetividade, toxicidade e comodidade posológica, é uma das diretrizes para a indicação de Tarv.

Sendo assim, é possível considerar a mudança de um esquema em uso, mesmo eficaz, para um esquema alternativo em algumas situações.

A Tarv é substituída principalmente em decorrência de:

- › Efeitos adversos agudos/subagudos.
- › Prevenção de toxicidade em longo prazo.
- › Comorbidades associadas.
- › Prevenção de interações medicamentosas graves.

O princípio fundamental da mudança da Tarv é manter a supressão viral sem comprometer futuras opções de tratamento.

A revisão do histórico completo de ARV da pessoa – incluindo resposta virológica, toxicidades associadas e resultados de genotipagens anteriores (se disponíveis) – é fundamental antes de qualquer troca de tratamento.

O histórico da dispensação de Tarv e os resultados de genotipagens realizadas, bem como o histórico de exames CD4 e carga viral, podem ser acessados na plataforma <https://laudo.aids.gov.br/> pelos profissionais cadastrados.

Há a possibilidade de que mutações de resistência a medicamentos de um esquema ARV anteriormente utilizado tenham sido "arquivadas", mesmo se não detectadas no teste de genotipagem mais recente. Se houver incerteza quanto à resistência prévia, não é aconselhável mudar o esquema de Tarv nas pessoas em supressão virológica, a menos que o novo esquema seja provavelmente tão ativo contra o vírus potencialmente resistente. A consulta às Câmaras Técnicas e aos médicos referência em genotipagem é recomendada quando se contempla uma mudança de esquema para uma pessoa com histórico de resistência a uma ou mais classes de ARV.

Algumas estratégias de substituição apresentam boa segurança para a troca. Substituições dentro da mesma classe de ARV, seja por efeitos adversos ou pela opção por fármacos que oferecem um perfil de segurança e posologia melhores, são capazes de manter a supressão viral, desde que haja adesão e ausência de resistência ao novo ARV^{203–208}.

Após a troca da Tarv, recomenda-se monitoramento mais intensivo, com o objetivo de avaliar a tolerabilidade, a resposta virológica e a adesão da pessoa. Um retorno deve ser agendado entre sete e 15 dias e uma nova carga viral deve ser solicitada após a troca, preferencialmente, entre seis e oito semanas após início do atual esquema ARV.

Ressalta-se que pessoas em falha virológica devem ter a substituição da Tarv guiada por exame de genotipagem (ver o Capítulo 9 – Falha da Tarv).

12.1 Substituição de esquemas (*switch*) em virtude de efeitos adversos aos ARV

Nem todos os efeitos adversos requerem uma modificação imediata da Tarv.

Náusea leve ou diarreia no início do tratamento não são eventos incomuns, e podem ser manejados clinicamente. Os efeitos adversos gastrointestinais que ocorrem durante as primeiras semanas muitas vezes melhoram espontaneamente ou podem ser tratados sintomaticamente. O mesmo se aplica a algumas reações alérgicas e a sintomas neuropsiquiátricos.

É necessário comunicar-se com a pessoa, aconselhando-a sobre como tolerar ou diminuir certos sintomas e informando que estes não continuarão indefinidamente.

No entanto, alguns efeitos adversos à Tarv quase sempre requerem descontinuação e consequente substituição da terapia (ver o Capítulo 11 – Efeitos adversos aos ARV).

12.2 Terapia dupla

A "terapia dupla" é composta por lamivudina associada a medicamentos de alta barreira genética – dolutegravir ou darunavir e reforço de ritonavir – e demonstra segurança e eficácia na manutenção da supressão virológica^{209–213}.

Esses esquemas apresentam vantagens relacionadas à facilidade posológica, redução na toxicidade e interações medicamentosas.

Pessoas que mantêm controle virológico, que possuem múltiplas comorbidades ou que podem evoluir com alteração da função renal e osteopenia/osteoporose, além daquelas que apresentam intolerância ou efeito adverso relacionado a outros ARV, podem se beneficiar da terapia dupla.

A "terapia dupla" preferencial é:

- › 1ª opção: lamivudina 300 mg + dolutegravir 50 mg ou lamivudina/dolutegravir (300 mg/50 mg), em dose fixa combinada.
- › 2ª opção: lamivudina 300 mg + darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg.

Para a recomendação da terapia dupla, as seguintes condições devem estar necessariamente presentes:

- › Ausência de qualquer falha virológica prévia.
- › Adesão regular à Tarv.
- › Carga viral indetectável nos últimos 12 meses, sendo a última carga viral realizada há pelo menos seis meses.
- › Exclusão de coinfeção com hepatite B ou tuberculose.
- › Idade igual ou superior a 18 anos.
- › Não estar gestante.
- › Taxa de filtração glomerular estimada que não implique em redução de dose da lamivudina (taxa de filtração glomerular estimada acima de 30 mL/min).
- › Para pessoa vivendo com HIV ou aids com indicação de dolutegravir: não estar em uso de medicamentos que requeiram a dose dobrada de dolutegravir ou que reduzam o nível sérico do medicamento.

Neste Protocolo, a “terapia dupla” não é recomendada para início de tratamento. A prescrição deve ser realizada de maneira criteriosa, pois sua utilização indevida coloca em risco a resposta ao tratamento.

Antes da prescrição, deve-se avaliar a presença de interações medicamentosas que possam impactar na escolha. Para tanto, a ferramenta atualmente disponível em português pode ser encontrada no site: <https://interacoeshiv.huesped.org.ar/>.

13

SÍNDROME INFLAMATÓRIA DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Os seis primeiros meses do início da Tarv são especialmente importantes. A melhora clínica e imunológica e a supressão viral são esperadas nos indivíduos com adesão à Tarv. Entretanto, podem ocorrer infecções oportunistas e/ou a síndrome inflamatória da reconstituição imune (Siri), bem como o desenvolvimento precoce de reação aos medicamentos, como hipersensibilidade, especialmente nos primeiros três meses de tratamento.

O uso da Tarv reduz a mortalidade geral de pessoas vivendo com HIV ou aids. Entretanto, em situações específicas, há um risco aumentado de óbito nos primeiros meses do tratamento, como em pessoas que iniciam o tratamento com doença avançada e imunodeficiência grave (**CD4 abaixo de 100 células/mm³**) e na presença de coinfeções e/ou comorbidades, anemia, baixo índice de massa corpórea ou desnutrição.

A reconstituição imune é uma das metas da Tarv. Em algumas situações, a Siri – quadro clínico de caráter inflamatório exacerbado – é associada ao início da Tarv. Essa síndrome se manifesta como piora “paradoxal” de doenças preexistentes, geralmente autolimitadas, mas que podem assumir formas graves. São descritas reações inflamatórias relacionadas a infecções fúngicas, virais e bacterianas, além de neoplasias e fenômenos autoimunes.

É importante diferenciar as infecções que se manifestam clinicamente apenas após a introdução da Tarv (“Siri desmascarada”) de infecções clinicamente identificadas antes do início da Tarv, as quais, muitas vezes, pioram após instituída a terapia (“Siri paradoxal”).

O início da Tarv não deve ser postergado por receio de ocorrência de Siri, uma vez que os benefícios da terapia superam enormemente seus riscos.

O início da Tarv em pessoas com baixas contagens de CD4 é um fator preditor para a ocorrência de Siri, especialmente havendo história pregressa ou atual de coinfeções ou de infecções oportunistas.

13.1 Diagnóstico de Siri

O diagnóstico de Siri é clínico e deve ser considerado quando ocorrem sinais ou sintomas inflamatórios entre quatro a oito semanas após o início da Tarv, ou na reintrodução de um esquema interrompido, ou na troca para um esquema mais eficaz após a falha virológica. Observa-se, em geral, aumento no CD4 e redução na carga viral, o que demonstra a efetividade do tratamento.

No diagnóstico diferencial, deve ser excluída falha da Tarv por não adesão ou resistência viral, falha ao tratamento da coinfeção ou infecções oportunistas, interações medicamentosas e efeitos adversos associados à Tarv.

Sinais ou sintomas inflamatórios que ocorrem entre quatro e oito semanas após o início ou modificação da Tarv podem ser indicativos de Siri.

Uma vez que não existem critérios bem estabelecidos para o diagnóstico de Siri, normalmente é necessária uma combinação de achados para orientar a suspeita clínica (Quadro 22).

Quadro 22 – Critérios para suspeita clínica de Siri

- > Piora de doença reconhecida ou surgimento de nova manifestação após início da Tarv.
- > CD4 < 100 células/mm³ antes do início ou da modificação do esquema.
- > Relação temporal entre o início da Tarv e o aparecimento das manifestações inflamatórias (geralmente, dentro de 4 a 8 semanas do início da Tarv).
- > Presença de resposta imune, virológica ou ambas após início da Tarv.
- > Exclusão de falha ao tratamento, efeitos adversos ou superinfecção.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: Siri = síndrome inflamatória da reconstituição imune; Tarv = terapia antirretroviral; CD4 = contagem de linfócitos T-CD4+.

O Quadro 23 resume as principais apresentações de Siri conforme as infecções oportunistas.

Quadro 23 – Apresentação de Siri conforme as infecções oportunistas

| | |
|--|---|
| Tuberculose | Agravamento dos sintomas pulmonares ou das imagens radiológicas, além de aumento e/ou fistulização de linfonodos ou piora dos sintomas neurológicos. Surgimento de novas lesões em órgãos inicialmente não acometidos (sistema nervoso central, linfonodos, pleura etc). Alterações hepáticas, difíceis de diferenciar da hepatotoxicidade induzida pelos medicamentos. |
| Complexo <i>Mycobacterium avium</i> | Linfadenite localizada, doença pulmonar ou doença disseminada. |
| <i>Cryptococcus sp</i> | Agravamento dos sintomas de meningite e da hipertensão intracraniana. |
| Citomegalovírus | Surgimento ou agravamento de retinite, vitreíte ou uveíte. A retinite ocorre na maioria das vezes no local das inflamações anteriores e pode levar a rápida e permanente perda de visão. O tempo médio para vitreíte por Siri é de 20 semanas após o início da Tarv. |
| Hepatite B ou C | Elevações transitórias das transaminases, difíceis de distinguir da hepatotoxicidade induzida por medicamentos. |
| Leucoencefalopatia multifocal progressiva (Lemp) | Lesões de Lemp podem aparecer com agravamento ou novos déficits neurológicos focais. |
| Sarcoma de Kaposi | Agravamento da doença. |
| Doenças autoimunes | Exacerbação de doenças autoimunes preexistentes, como sarcoidose. |
| Vírus do herpes simples (HSV) e vírus varicela-zoster (VZV) | Pode haver reativação de HSV e VZV após o início da Tarv. |
| Complicações dermatológicas inespecíficas | Aparecimento ou piora das manifestações dermatológicas, tais como foliculites e verrugas orais e genitais. |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: Siri = síndrome inflamatória da reconstituição imune; Tarv = terapia antirretroviral.

13.2 Tratamento de Siri

A prevenção das complicações associadas à Siri envolve identificação e manejo precoce da síndrome.

Na suspeita de Siri, deve-se priorizar o diagnóstico e tratamento da infecção oportunista. Na maior parte dos casos, sua resolução é espontânea, envolvendo tratamento sintomático. Ressalta-se que a Tarv não deverá ser interrompida, exceto em casos graves, em particular nas neuroinfecções por tuberculose e criptococo.

Nos casos mais intensos, pode ser necessária terapia anti-inflamatória, incluindo corticosteroides nos casos graves. Nessas situações, introduzir prednisona (0,5 mg a 1,5 mg/kg/dia) ou equivalente, durante uma a duas semanas, com posterior e gradual retirada. Considerar, como opções, metilprednisolona (1 g/dia) ou dexametasona (0,3 mg/kg/dia) intravenosas, em casos mais críticos ou em pessoas sem tolerância a medicação oral. Nos casos de Sarcoma de Kaposi (HHV-8), o corticoide não deve ser utilizado²¹⁴⁻²¹⁶.

REFERÊNCIAS

- 1 UNAIDS. **Understanding Fast-Track**: accelerating action to end the AIDS epidemic by 2030. Geneva: UNAIDS, 2015. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/201506_JC2743_Understanding_FastTrack_en.pdf. Acesso em: 30 jan. 2024.
- 2 QUALITEST INTELIGÊNCIA EM PESQUISA. **Pesquisa censitária da população em situação de rua, caracterização socioeconômica da população em situação de rua e relatório temático de identificação das necessidades desta população na cidade de São Paulo**: Produto IX: Relatório final da pesquisa amostral do perfil socioeconômico. São Paulo: Qualitest, 2019. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/Produtos/Produto%209_SMADS_SP.pdf. Acesso em: 7 fev. 2024.
- 3 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Tuberculose – 2023. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, n. esp, mar. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar.2023>. Acesso em: 30 jan. 2024.
- 4 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil**. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/tuberculose/protocolo-de-vigilancia-da-infeccao-latente-pelo-mycobacterium-tuberculosis-no-brasil.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2024.
- 5 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment**. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>. Acesso em: 30 jan. 2024.
- 6 THE TEMPRANO ANRS 12136 STUDY GROUP. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 9, p. 808–822, 2015.
- 7 BADJE, A. *et al.* Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. **Lancet Glob. Health**, v. 5, n. 11, 2017.
- 8 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Relatório de Recomendação nº 591**: Produto: Teste lipoarabinomanano de fluxo lateral na urina (LFLAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em pessoas suspeitas vivendo com HIV/AIDS. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210222_relatorio_591_if_lam_tbhiv.pdf. Acesso em: 30 jan. 2024.

- 9 SONGKHLA, M. N. *et al.* Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for diagnosis of active tuberculosis in adults with human immunodeficiency virus infection: A prospective cohort study. **Open Forum Infect. Dis.**, v. 6, n. 4, 2019.
- 10 HUERGA, H. *et al.* Incremental yield of including determine–TB LAM assay in diagnostic algorithms for hospitalized and ambulatory HIV–positive patients in Kenya. **PLoS One**, v. 12, n. 1, 2017.
- 11 HUERGA, H. *et al.* Diagnostic value of the urine lipoarabinomannan assay in HIV–positive, ambulatory patients with CD4 below 200 cells/µl in 2 low–resource settings: A prospective observational study. **PLoS Medicine**, v. 16, n. 4, 2019.
- 12 BENJAMIN, A. *et al.* Accuracy of Determine TB–LAM Ag to detect TB in HIV infected patients associated with diagnostic methods used in Brazilian public health units. **PLoS One**, v. 14, n. 9, 2019.
- 13 KUMESO, V. K. B. *et al.* Efficacy and safety of acoziborole in patients with human African trypanosomiasis caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a multicentre, open–label, single–arm, phase 2/3 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 23, n. 4, 2023.
- 14 RAJASINGHAM, R. *et al.* The global burden of HIV–associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. **Lancet Infect. Dis.**, v. 22, n. 12, 2022.
- 15 FIRACATIVE, C. *et al.* The status of cryptococcosis in latin America. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 7, 2018.
- 16 JARVIS, J. N. *et al.* Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: Implications for improving outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, v. 58, n. 5, 2014.
- 17 WILLIAMS, D. A. *et al.* Evaluation of Fingerstick Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay in HIV Infected Persons: A Diagnostic Accuracy Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 3, 2015.
- 18 RAJASINGHAM, R.; MEYA, D. B.; BOULWARE, D. R. Integrating cryptococcal antigen screening and pre–emptive treatment into routine HIV care. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 59, n. 5, 2012.
- 19 BOULWARE, D. R. *et al.* Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 20, n. 1, 2014.
- 20 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Relatório de Recomendação nº 615**: Produto: Teste diagnóstico, point of care, de Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (Crag–LFA) para detecção de infecção por *Cryptococcus* e diagnóstico de meningite criptocócica em pessoas com HIV/AIDS. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20210611_Relatorio_615_CragLFA_meningite-criptococica_Final.pdf. Acesso em: 30 jan. 2024.
- 21 VIDAL, J. E. *et al.* Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV–infected patients in São Paulo, Brazil. **Tropical Medicine and International Health**, v. 21, n. 12, 2016.

- 22 COHEN, M. S. *et al.* Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 9, 2016.
- 23 RODGER, A. J. *et al.* Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. **The Lancet**, v. 393, n. 10189, p. 2428-2438, 2019.
- 24 THE INSIGHT START STUDY GROUP *et al.* Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 9, p. 795-807, 2015.
- 25 O'CONNELL, S. *et al.* Late HIV presentation – missed opportunities and factors associated with a changing pattern over time. **Int. J. STD AIDS**, v. 28, n. 8, 2017.
- 26 SAMJI, H. *et al.* Closing the gap: Increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. **PLoS One**, v. 8, n. 12, 2013.
- 27 PALELLA, F. J. *et al.* CD4 cell count at initiation of ART, long-term likelihood of achieving CD4 >750 cells/mm³ and mortality risk. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 9, 2016.
- 28 MOORE, R. D.; KERULY, J. C. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 3, 2007.
- 29 MELLORS, J. W. *et al.* Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. **Ann. Intern. Med.**, v. 126, n. 12, 1997.
- 30 EGGER, M. *et al.* Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: A collaborative analysis of prospective studies. **Lancet**, v. 360, n. 9327, 2002.
- 31 MATEO-URDIALES, A. *et al.* Rapid initiation of antiretroviral therapy for people living with HIV. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 6, n. 6, 2019.
- 32 Michienzi SM, Barrios M, Badowski ME. Evidence Regarding Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy in Patients Living with HIV. **Current Infectious Disease Reports**, v. 23, n. 5, 2021.
- 33 PILCHER, C. D. *et al.* The Effect of Same-Day Observed Initiation of Antiretroviral Therapy on HIV Viral Load and Treatment Outcomes in a US Public Health Setting. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 71, n. 1, 2017.
- 34 LABHARDT, N. D. *et al.* Effect of offering same-day ART vs usual health facility referral during home-based HIV testing on linkage to care and viral suppression among adults with HIV in Lesotho: The CASCADE randomized clinical trial. **JAMA**, v. 319, n. 11, p. 1103-1112, 2018.
- 35 COFFEY, S. *et al.* RAPID antiretroviral therapy: High virologic suppression rates with immediate antiretroviral therapy initiation in a vulnerable urban clinic population. **AIDS**, v. 33, n. 5, 2019.
- 36 BLACK, S. *et al.* Safety, feasibility and efficacy of a rapid ART initiation in pregnancy pilot programme in Cape Town, South Africa. **South African Medical Journal**, v. 103, n. 8, 2013.

- 37 COLASANTI, J. *et al.* Implementation of a rapid entry program decreases time to viral suppression among vulnerable persons living with HIV in the southern United States. **Open Forum Infect. Dis.**, v. 5, n. 6, 2018.
- 38 ROSEN, S. *et al.* Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial. **PLoS Med.**, v. 13, n. 5, 2016.
- 39 FORD, N. *et al.* Early adherence to antiretroviral medication as a predictor of long-term HIV virological suppression: Five-year follow up of an observational cohort. **PLoS One**, v. 5, n. 5, 2010.
- 40 PROTOPOPESCU, C. *et al.* Prolonged viral suppression over a 12-year follow-up of HIV-infected patients: The persistent impact of adherence at 4 months after initiation of combined antiretroviral therapy in the anrs co8 aproco-copilote cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, v. 74, n. 3, 2017.
- 41 BRENNAN, A. T. *et al.* Same-day art initiation in the slate trial in Kenya: Preliminary results. **PLoS Med.**, v. 16, n. 9, 2019.
- 42 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Consolidated guidelines on HIV testing services for a changing epidemic. Geneva: WHO, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.31>. Acesso em: 2 fev. 2024.
- 43 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for Managing Advanced HIV Disease and Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy. **Behaviour and Information Technology**, v. 2, n. 2, 2017.
- 44 NEELY, M. N. *et al.* Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 44, n. 1, 2007.
- 45 FIORE, J. R. *et al.* Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. **AIDS**, v. 17, n. 15, 2003.
- 46 LAMBERT-NICLOT, S. *et al.* Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey. **AIDS**, v. 26, n. 8, p. 971-975, 2012.
- 47 PIAZZA, M. A combination of nucleoside analogues and a protease inhibitor reduces HIV-1 RNA levels in semen: Implications for sexual transmission of HIV infection. **Antivir. Ther.**, v. 4, n. 2, 1999.
- 48 Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. **AIDS**, v. 17, n. 4, p. 455-480, 2003.
- 49 VERNAZZA, P. L. *et al.* Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. **AIDS**, v. 14, n.2, 2000.
- 50 TOVANABUTRA, S. *et al.* Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in Northern Thailand. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 29, n. 3, 2002.
- 51 QUINN, T. C. *et al.* Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 13, 2000.
- 52 PORCO, T. C. *et al.* Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 18, n. 1, 2004.
- 53 BARREIRO, P. *et al.* Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 43, n. 3, p. 324-326, 2006.

- 54 LEMESSURIER, J. *et al.* Risk of sexual transmission of human immunodeficiency virus with antiretroviral therapy, suppressed viral load and condom use: A systematic review. **CMAJ**, v. 190, n. 46, 2018.
- 55 ATTIA, S. *et al.* Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and metaanalysis. **AIDS**, v. 23, n. 11, 2009.
- 56 EISINGER, R. W.; DIEFFENBACH, C. W.; FAUCI, A. S. HIV Viral Load and Transmissibility of HIV Infection. **JAMA**, v. 321, n. 5, 2019.
- 57 RODGER, A. J. *et al.* Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. **JAMA**, v. 316, n. 2, 2016.
- 58 BAVINTON, B. R. *et al.* Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. **Lancet HIV**, v. 5, n. 8, 2018.
- 59 COOK, R.; DAVIDSON, P.; MARTIN, R. Antiretroviral treatment can reduce the risk of HIV transmission between male partners to "zero." **The BMJ**, v. 366, 2019.
- 60 GRULICH, A. E. *et al.* HIV Transmission in Male Serodiscordant Couples in Australia, Thailand and Brazil. *In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 2015, Seattle, Washington. Abstract Book. [S. l.]: IAS-US, 2015.*
- 61 RODGER, A. J. *et al.* Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. **JAMA**, v. 316, n. 2, 2016.
- 62 BAVINTON, B. R. *et al.* Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. **Lancet HIV**, v. 5, n. 8, 2018.
- 63 COHEN, M. S. *et al.* Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 6, 2011.
- 64 BROYLES, L. N. *et al.* The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review. **Lancet**, v. 402, n. 10400, p. 464-471, 2023.
- 65 BROYLES, L. N. *et al.* The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review. **Lancet**, v. 402, n. 10400, p. 464-471, 2023.
- 66 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The role of HIV viral suppression in improving individual health and reducing transmission**: policy brief. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240055179>. Acesso em: 2 fev. 2024.
- 67 HAVLIR, D. V. *et al.* Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 16, 2011.
- 68 SINHA, S. *et al.* Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-Infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. **BMC Infect. Dis.**, v. 12, n. 168, 2012.
- 69 BLANC, F. X. *et al.* Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 16, 2011.
- 70 AMOGNE, W. *et al.* Efficacy and safety of antiretroviral therapy initiated one week after tuberculosis therapy in patients with CD4 counts < 200 cells/μL: TB-HAART study, a randomized clinical trial. **PLoS One**, v. 10, n. 5, 2015.

- 71 MANOSUTHI, W. *et al.* Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: Results From the TIME study. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 60, n. 4, 2012.
- 72 KARIM, S. S. A. *et al.* Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 8, 2010.
- 73 BURKE, R. M. *et al.* What is the optimum time to start antiretroviral therapy in people with HIV and tuberculosis coinfection? A systematic review and meta-analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 24, n. 7, 2021.
- 74 T ÖRÖK, M. E. *et al.* Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 11, 2011.
- 75 LAWN, S. D.; WOOD, R. Poor prognosis of HIV-associated tuberculous meningitis regardless of the timing of antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 11, 2011.
- 76 BURMAN, W. *et al.* Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 11, n. 12, 2007.
- 77 MÜLLER, M. *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 4, p. 251-261, 2010.
- 78 SCRIVEN, J. E. *et al.* Early ART after cryptococcal meningitis is associated with cerebrospinal fluid pleocytosis and macrophage activation in a multisite randomized trial. **Journal of Infectious Diseases**, v. 212, n. 5, 2015.
- 79 ESHUN-WILSON, I. *et al.* Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7, n. 7, 2018.
- 80 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581832/>. Acesso em: 2 fev. 2024.
- 81 INGLE, S. M. *et al.* Early Antiretroviral Therapy Not Associated With Higher Cryptococcal Meningitis Mortality in People With Human Immunodeficiency Virus in High-Income Countries: An International Collaborative Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 77, n. 1, 2023.
- 82 CHOUDHARY, S. K. *et al.* Low Immune Activation despite High Levels of Pathogenic Human Immunodeficiency Virus Type 1 Results in Long-Term Asymptomatic Disease. **J. Virol.**, v. 81, n. 16, 2007.
- 83 MORIN, S. F. *et al.* Missed opportunities: Prevention with HIV-infected patients in clinical care settings. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 36, n. 4, 2004.
- 84 HUNT, P. W. *et al.* Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. **Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n. 1, 2008.
- 85 PEREYRA, F. *et al.* Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. **AIDS**, v. 26, n. 18, 2012.

- 86 HSUE, P. Y. *et al.* Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. **AIDS**, v. 23, n. 9, 2009.
- 87 KRISHNAN, S. *et al.* Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. **Journal of Infectious Diseases**, v. 209, n. 6, 2014.
- 88 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Surveillance of HIV Drug Resistance in Adults Initiating Antiretroviral Therapy (Pre-Treatment HIV Drug Resistance)**. Geneva: WHO, 2014. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance/pretreatment-hiv-drug-resistance-adult>. Acesso em: 2 fev. 2024.
- 89 COELHO, L. P. O. *et al.* Prevalence of HIV-1 transmitted drug resistance and viral suppression among recently diagnosed adults in São Paulo, Brazil. *Arch. Virol.*, v. 164, n. 3, 2019.
- 90 BERTAGNOLIO, S. *et al.* Clinical impact of pretreatment human immunodeficiency virus drug resistance in people initiating nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 224, n. 3, p. 377-388, 2021.
- 91 ARRUDA, M. B. *et al.* Brazilian network for HIV drug resistance surveillance (HIV-BresNet): A survey of treatment-naïve individuals. **J. Int. AIDS Soc.**, v. 21, n. 3, 2018.
- 92 TANAKA, T. S. O. *et al.* Molecular Epidemiology of HIV-1 among Prisoners in Central Brazil and Evidence of Transmission Clusters. **Viruses**, v. 14, n. 8, 2022.
- 93 BAHLS, L. D. *et al.* Moderate prevalence of HIV-1 transmitted drug resistance mutations in southern Brazil. **AIDS Res. Ther.**, v. 16, n. 1, 2019.
- 94 FERREIRA, A. C. G. *et al.* Transmitted drug resistance in patients with acute/recent HIV infection in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 4, p. 396-401, 2017.
- 95 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. 2. ed. atual. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 2 fev. 2024.
- 96 DOOLEY, K. E. *et al.* Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected with Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 70, n. 4, 2020.
- 97 DOOLEY, K. E. *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: Results of a phase 1 study among healthy subjects. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 62, n. 1, 2013.
- 98 JIANG, H. Y. *et al.* Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 25, p. 130-135, 2014.
- 99 ATWINE, D.; BONNET, M.; TABURET, A. M. Pharmacokinetics of efavirenz in patients on antituberculosis treatment in high human immunodeficiency virus and tuberculosis burden countries: A systematic review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 8, p. 1641-1658, 2018.

- 100 LUETKEMEYER, A. F. *et al.* Relationship between weight, efavirenz exposure, and virologic suppression in HIV-infected patients on rifampin-based tuberculosis treatment in the AIDS clinical trials group A5221 STRIDE study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 4, 2013.
- 101 COHEN, K. *et al.* Effect of rifampicin-based antitubercular therapy and the cytochrome P450 2B6 516G>T polymorphism on efavirenz concentrations in adults in South Africa. **Antivir. Ther.**, v. 14, n. 5, 2009.
- 102 BOULLE, A. *et al.* Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. **JAMA**, v. 300, n. 5, 2008.
- 103 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global action plan on HIV drug resistance 2017–2021**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/global-action-plan-and-strategy-on-hiv-drug-resistance>. Acesso em: 5 fev. 2024.
- 104 SEMENGUE, E. N. J. *et al.* Dolutegravir-Based Regimen Ensures High Virological Success despite Prior Exposure to Efavirenz-Based First-LINE ART in Cameroon: An Evidence of a Successful Transition Model. **Viruses**, v. 15, n. 1, 2023.
- 105 PEREIRA, G. F. M. *et al.* Dolutegravir and pregnancy outcomes in women on antiretroviral therapy in Brazil: a retrospective national cohort study. *Lancet HIV*, v. 8, n. 1, 2021.
- 106 ZASH, R. *et al.* Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. *In: IAS CONFERENCE ON HIV SCIENCE*, 11., 2021, Berlin. **Abstract Book**. [S. l.]: International AIDS Society, [2021?]. Disponível em: https://www.ias2021.org/wp-content/uploads/2021/07/IAS2021_Abstracts_web.pdf. Acesso em: 5 fev. 2024.
- 107 ALBANO, J. *et al.* Integrase Inhibitor Exposure and Central Nervous System & Neural Tube Defects: Data from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *In: INTERNATIONAL WORKSHOP ON HIV & WOMEN*, 9., 2019, Seattle; *CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS*, 26., 2019, Seattle. **Conference Reports for NATAP**. [S. l.]: NATAP, 2019. Disponível em: https://www.natap.org/2019/CROI/croi_140.htm. Acesso em: 5 fev. 2024.
- 108 MONEY, D. *et al.* Congenital anomalies following antenatal exposure to dolutegravir: a Canadian surveillance study. **BJOG**, v. 126, n. 11, 2019.
- 109 PATEL, K. *et al.* Dolutegravir in Pregnancy as Compared with Current HIV Regimens in the United States. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 9, 2022.
- 110 BRASIL. Ministério da Saúde; INSTITUTO SÍRIO-LIBANÊS DE ENSINO E PESQUISA. **Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres**. Brasília, DF: MS, 2016. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_atencao_basica_saude_mulheres.pdf. Acesso em: 6 fev. 2024.
- 111 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf. Acesso em: 5 fev. 2024.
- 112 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a**

- public health approach. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593>. Acesso em: 5 fev. 2024.
- 113 HHS PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV**. [S. l.]: Department of Health and Human Services, 2021. Disponível em: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL_2021_08_16.pdf. Acesso em: 6 fev. 2024.
- 114 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Portaria n.º 25, de 18 de maio de 2023. Torna pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfecções. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 96, p. 254, 22 maio 2023.
- 115 ARRIBAS, J. R. *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-Week analysis. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 47, n. 1, 2008.
- 116 GALLANT, J. E. *et al.* Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 3, 2006.
- 117 SAX, P. E. *et al.* Abacavir– Lamivudine versus Tenofovir–Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 23, 2009.
- 118 CASADO, J. L. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: Understanding at the end. **AIDS Rev.**, v. 18, n. 2, 2016.
- 119 GERVASONI, C. *et al.* Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. **PLoS One**, v. 8, n. 12, 2013.
- 120 GOICOECHEA, M. *et al.* Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. **Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n. 1, 2008.
- 121 GALLANT, J. E. *et al.* The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naïve patients. **AIDS**, v. 22, n. 16, 2008.
- 122 MCCOMSEY, G. A. *et al.* Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. **Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 12, 2011.
- 123 HETHERINGTON, S. *et al.* Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. **Clin. Ther.**, v. 23, n. 10, 2001.
- 124 KEARNEY, B. P. *et al.* Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 43, n. 3, 2006.
- 125 GALLANT, J. E.; MOORE, R. D. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. **AIDS**, v. 23, n. 15, 2009.
- 126 HALL, A. M. *et al.* Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: A review of the evidence. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 57, n. 5, p. 773–780, 2011.

- 127 ZIMMERMANN, A. E. *et al.* Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: A case of multiple drug interactions. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 2, p. 283–290, 2006.
- 128 KARRAS, A. *et al.* Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: Three cases of renal failure, fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 8, 2003.
- 129 SCHERZER, R. *et al.* Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. **AIDS**, v. 26, n. 7, 2012.
- 130 STELLBRINK, H. J. *et al.* Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 8, 2010.
- 131 GIBB, D. M. *et al.* Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term art with and without tenofovir in the DART trial. **PLoS Med.**, v. 9, n. 5, 2012.
- 132 NURUTDINOVA, D. *et al.* Adverse effects of tenofovir use in HIV-infected pregnant women and their infants. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 42, n. 11, 2008.
- 133 DAAR, E. S. *et al.* Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1: A randomized trial. **Ann. Intern. Med.**, v. 154, n. 7, 2011.
- 134 BANSI, L. *et al.* Virological response to initial antiretroviral regimens containing abacavir or tenofovir. **Journal of Infectious Diseases**, v. 200, n. 5, 2009.
- 135 SABIN, C. A. *et al.* Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: A multi-cohort collaboration. **The Lancet**, v. 371, n. 9622, 2008.
- 136 DORJEE, K. *et al.* Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: A systematic review and meta-analyses of results from 17 epidemiologic studies. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 52, n. 5, p. 541–553, 2018.
- 137 EYAWO, O. *et al.* Risk of myocardial infarction among people living with HIV: An updated systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 9, n. 9, 2019.
- 138 KHAWAJA, A. A. *et al.* HIV Antivirals Affect Endothelial Activation and Endothelial-Platelet Crosstalk. *Circ Res.*, v. 127, n. 11, 2020.
- 139 LEWIS, W.; DALAKAS, M. C. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. **Nature Medicine**, v. 1, n. 5, p. 417–422, 1995.
- 140 CAHN, P. *et al.* Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integraseinhibitor-naive adults with HIV: Week 48 results from the randomised, doubleblind, non-inferiority SAILING study. **The Lancet**, v. 382, p. 9893, 2013.
- 141 RAFFI, F. *et al.* Oncedaily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. **Lancet Infect. Dis.**, v. 13, n. 11, 2013.
- 142 MOLINA, J. M. *et al.* Oncedaily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatmentnaive HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO (ING114915). **J. Int. AIDS Soc.**, v. 17, n. 3, 2014.

- 143 WALMSLEY, S. *et al.* Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naïve patients: Week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, v. 70, n. 5, 2015.
- 144 GUTIÉRREZ, F. *et al.* Renal tubular transporter-mediated interactions of HIV drugs: Implications for patient management. *AIDS Reviews*, v. 16, n. 4, p. 199-212, 2014.
- 145 LAKE JE, TREVILLYAN J. Impact of Integrase inhibitors and tenofovir alafenamide on weight gain in people with HIV. *Current opinion in HIV and AIDS*, v. 16, n. 3, p. 148-151, 2021.
- 146 GUARALDI, G. *et al.* Evidence gaps on weight gain in people living with HIV: a scoping review to define a research agenda. *BMC Infect. Dis.*, v. 23, n. 1, p. 230, 2023.
- 147 NEESGAARD, B. *et al.* Associations between integrase strand-transfer inhibitors and cardiovascular disease in people living with HIV: a multicentre prospective study from the RESPOND cohort consortium. *Lancet HIV*, v. 9, n. 7, 2022.
- 148 SURIAL, B. *et al.* Impact of integrase inhibitors on cardiovascular disease events in people with HIV starting antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, v. 77, n. 5, p. 729-737, 2023.
- 149 UNIVERSITY OF LIVERPOOL; FUNDACIÓN HUÉSPED. **Interações entre drogas para o HIV.** [S. l.]: Fundación Huésped, 2023. Disponível em: <https://interacoeshiv.huesped.org.ar/>. Acesso em: 5 fev. 2024.
- 150 CAHN, P. *et al.* Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*, v. 25, n. 7, 2011.
- 151 ORKIN, C. *et al.* Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.*, v. 14, n. 1, 2013.
- 152 RYOM, L. *et al.* Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV*, v. 5, n. 6, 2018.
- 153 KHOO, S. *et al.* Pharmacokinetics and safety of Darunavir/Ritonavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS Reviews*, v. 19, n. 1, p. 16-23, 2017.
- 154 WORLD HEALTH ORGANIZATION. HIV drug resistance report 2021. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789240038608>. Acesso em: 6 fev. 2024.
- 155 LAW, J. K. C.; BUTLER, L. T.; HAMILL, M. M. Predictors of Discontinuation of Efavirenz as Treatment for HIV, Due to Neuropsychiatric Side Effects, in a Multi-Ethnic Sample in the United Kingdom. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, v. 36, n. 6, 2020;36(6).
- 156 EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY. **EACS Guidelines 2021.** [S. l.]: EACS, 2021. Version 11.0. Disponível em: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf. Acesso em: 26 mar. 2024.
- 157 INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. **Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV.** [S. l.]: IDSA, 2023.

- 158 BRASIL. Ministério da Saúde; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Detecção precoce do câncer**. Rio de Janeiro: Inca, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>. Acesso em: 6 jan. 2024.
- 159 LOPEZ, A. *et al.* Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. **Journal of Autoimmunity**, v. 80, p. 10–27, 2017.
- 160 EL CHAER, F.; EL SAHLY, H. M. Vaccination in the Adult Patient Infected with HIV: A Review of Vaccine Efficacy and Immunogenicity. **American Journal of Medicine**, v. 132, n. 4, p. 437–446, 2019.
- 161 MOSS, W. J.; SUTCLIFFE, C. G.; HALSEY, N. A. Vaccination of Human Immunodeficiency Virus–Infected Persons. *In*: PLOTKIN, S. A., ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. (ed.) **Vaccines**. 6. ed. [S. l.]: Saunders, 2013.
- 162 NICKEL, K. *et al.* Comparative efficacy, safety and durability of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: an update on a systematic review and network meta-analysis. **BMC Infect. Dis.**, v. 21, n. 1, 2021.
- 163 PATON, N. I. *et al.* Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. **Lancet HIV**, v. 9, n. 6, 2022.
- 164 PATON, N. I. *et al.* Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance and outcomes from secondline antiretroviral therapy in the public health approach: an observational analysis within the randomised, open-label, EARNEST trial. **Lancet HIV**, v. 4, n. 8, 2017.
- 165 KEENE, C. M. *et al.* Virologic efficacy of tenofovir, lamivudine and dolutegravir as second-line in adults failing a tenofovirbased first-line regimen: a prospective cohort study. **AIDS**, v. 35, n. 9, 2021.
- 166 GANDHI, R. T. *et al.* Long-term Outcomes in a Large Randomized Trial of HIV-1 Salvage Therapy: 96-Week Results of AIDS Clinical Trials Group A5241 (OPTIONS). **J. Infect. Dis.**, v. 221, n. 9, p. 1407, 2020.
- 167 BOYD, M. *et al.* Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard firstline ART regimen (SECOND-LINE): A randomised, open-label, non-inferiority study. **The Lancet**, v. 381, n. 9883, 2013.
- 168 LA ROSA, A. M. *et al.* Raltegravir in second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings (SELECT): a randomised, phase 3, non-inferiority study. **Lancet HIV**, v. 3, n. 6, 2016.
- 169 BOYD, M. A. *et al.* Baseline HIV-1 resistance, virological outcomes, and emergent resistance in the SECOND-LINE trial: An exploratory analysis. **Lancet HIV**, v. 2, n. 2, 2015.
- 170 ABOUD, M. *et al.* Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. **Lancet Infect. Dis.**, v. 19, n. 3, 2019.

- 171 MCCLUSKEY, S. M.; SIEDNER, M. J.; MARCONI, V. C. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 33, n. 3, p. 707–742, 2019.
- 172 LEE, K. J. *et al.* Transient viral load increases in HIV-infected children in the UK and Ireland: What do they mean? **Antivir. Ther.**, v. 12, n. 6, 2007.
- 173 GRENNAN, J. T. *et al.* Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: A recurrent events analysis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 205, n. 8, 2012.
- 174 BAI, R. *et al.* Low-level Viremia in Treated HIV-1 Infected Patients: Advances and Challenges. **Curr. HIV Res.**, v. 20, n. 2, 2022.
- 175 KARLSSON, A. C. *et al.* Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. **AIDS**, v. 18, n. 7, 2004.
- 176 GAARDBO, J. C. *et al.* Incomplete immune recovery in HIV infection: Mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. **Clinical and Developmental Immunology**, 2012.
- 177 BENSON, C. *et al.* Antiretroviral Adherence, Drug Resistance, and the Impact of Social Determinants of Health in HIV-1 Patients in the US. **AIDS Behav.**, v. 24, n. 12, 2020.
- 178 SIGALOFF, K. C. E. *et al.* HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: A systematic review. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 10, p. 769–779, 2011.
- 179 BAILEY, A. J.; RHEE, S. Y.; SHAFER, R. W. Integrase Strand Transfer Inhibitor Resistance in Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naive Persons. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v. 37, n. 10, 2021.
- 180 KANTOR, R.; GUPTA, R. K. We should not stop considering HIV drug resistance testing at failure of first-line antiretroviral therapy. **The Lancet HIV**, v. 10, n. 3, p. e202–e208, 2023.
- 181 METZNER, K. J. Technologies for HIV-1 drug resistance testing: inventory and needs. **Curr. Opin. HIV AIDS**, v. 17, n. 4, p. 222–228, 2022.
- 182 HOSSEINIPOUR, M. C. *et al.* Emergence of HIV Drug Resistance During First- and Second-Line Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings. **J. Infect. Dis.**, v. 207, p. s49, [Internet]. 2013. Suppl. 2.
- 183 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens**. Geneva: WHO, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.15>. Acesso em: 6 fev. 2024.
- 184 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **HIV Drug Resistance Report 2019**. Geneva: WHO, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.21>. Acesso em: 6 fev. 2024.
- 185 ZHAO, Y.; MAARTENS, G.; MEINTJES, G. Dolutegravir for second-line treatment: Programmatic implications of new evidence. **Southern African Journal of HIV Medicine**, v. 23, n. 2, 2022.
- 186 MULENGA, L. B. *et al.* Dolutegravir with recycled nRTIS is noninferior to PI-based ART: visend trial. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 2022, [S. l.], **CROI 2022 Abstract e-book**. [S. l.]: IAS-USA, 2022. Version 4. Disponível em: <https://www.croi-conference.org/wp-content/uploads/sites/2/resources/2022/croi2022-abstract-ebook.pdf>. Acesso em: 6 fev. 2024.

- 187 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids**. Brasília, DF: MS, 2008. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_adesao_tratamento_hiv.pdf. Acesso em: 6 fev. 2024.
- 188 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual do cuidado contínuo das pessoas vivendo com HIV/Aids**. 1. ed. atual. Brasília, DF: MS, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2023/manual-do-cuidado-contínuo-das-pessoas-vivendo-com-hivaids-atual>. Acesso em: 6 jan. 2024.
- 189 BARTH, R. E. *et al.* Virological follow-up of adult patients in antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa: a systematic review. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 3, p. 155-166, 2010.
- 190 YONGA, P. O. *et al.* Treatment interruptions and reengagement on HIV care in a rural county serving pastoralist communities in Kenya: A retrospective cohort study. **Int. Health**, v. 12, n. 2, p. 95-100, 2020.
- 191 MIRZAZADEH, A. *et al.* Interventions to reengage people living with HIV who are lost to follow-up from HIV treatment programs: A systematic review and meta-analysis. **PLoS Medicine**, v. 19, n. 3, 2022.
- 192 GLASS, T. R. *et al.* Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: The Swiss HIV Cohort Study. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 41, n. 3, 2006.
- 193 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2022**. Brasília, DF: MS, 2022. Versão não diagramada. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2022/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-setembro-2022.pdf>. Acesso em: 6 jan. 2024.
- 194 SCHWEIGHARDT, B. *et al.* Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. **AIDS**, v. 16, n. 17, 2002.
- 195 FORD, N. *et al.* HIV viral resuppression following an elevated viral load: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 22, n. 11, 2019.
- 196 DARWICH, L. *et al.* Variability in the plasma concentration of efavirenz and nevirapine is associated with genotypic resistance after treatment interruption. **Antivir. Ther.**, v. 13, n. 7, 2008.
- 197 AMSTUTZ, A. *et al.* Switch to second-line versus continued first-line antiretroviral therapy for patients with low-level HIV-1 viremia: An open-label randomized controlled trial in Lesotho. **PLoS Med.**, v. 17, n. 9, 2020.
- 198 RODRÍGUEZ-NÓVOA, S. *et al.* Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. **AIDS**, v. 21, n. 1, 2007.
- 199 GOUNDEN, V. *et al.* Presence of the CYP2B6 516G> T polymorphism, increased plasma Efavirenz concentrations and early neuropsychiatric side effects in South African HIV-infected patients. **AIDS Res. Ther.**, v. 7, n. 32, 2010.
- 200 STAINSBY, C. M. *et al.* Abacavir Hypersensitivity Reaction Reporting Rates During a Decade of HLA-B*5701 Screening as a Risk-Mitigation Measure. **Pharmacotherapy**, v. 39, n. 1, 2019.

- 201 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Key facts HIV/AIDS**. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/key-facts-hiv-2021-26july2022.pdf>. Acesso em: 6 fev. 2024.
- 202 POZNIAK, A. *et al.* Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. **Lancet Infect. Dis.**, v. 14, n. 7, 2014.
- 203 PALELLA, F. J. *et al.* Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. **AIDS**, v. 28, n. 3, 2014.
- 204 ARRIBAS, J. R. *et al.* Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. **Lancet Infect. Dis.**, v. 14, n. 7, 2014.
- 205 MILLS, A. *et al.* Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. **HIV Clin. Trials**, v. 14, n. 5, 2013.
- 206 GALLANT, J. E. *et al.* Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. **Lancet HIV**, v. 3, n. 4, 2016.
- 207 MILLS, A. *et al.* Switching from twice-daily raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to once-daily Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects: 48 weeks data. **HIV Clin. Trials**, v. 15, n. 2, 2014.
- 208 WOHL, D. A. *et al.* The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine+atazanavir. **HIV Med.**, v. 17, n. 2, 2016.
- 209 PULIDO, F. *et al.* Dual Therapy with Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy with Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 12, 2017.
- 210 LLIBRE, J. M. *et al.* Efficacy and Safety of Switching to the 2-Drug Regimen Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a 3- or 4-Drug Regimen for Maintaining Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1): Week 48 Results From the Phase 3, Noninferiority SALSA Randomized Trial. **Clin Infect. Dis.**, v. 76, n. 4, 2023.
- 211 CAHN, P. *et al.* Durable Efficacy of Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI Studies. **J. Infect. Public Health**, v. 13, n. 2, 2020.

- 212 CAHN, P. *et al.* Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment–Naive Adults With HIV–1 Infection: 96–Week Results From the GEMINI–1 and GEMINI–2 Randomized Clinical Trials: Erratum. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 84, n. 3, p. e21, 2020.
- 213 CAHN, P. *et al.* Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment–Naive Adults With HIV–1 Infection: 96–Week Results From the GEMINI–1 and GEMINI–2 Randomized Clinical Trials. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 83, n. 3, p. 310–318, 2020.
- 214 TRATTNER, A. *et al.* The appearance of kaposi sarcoma during corticosteroid therapy. **Cancer**, v. 72, n. 5, 1993.
- 215 VOLKOW, P. F. Life–threatening exacerbation of Kaposi's sarcoma after prednisone treatment for immune reconstitution inflammatory syndrome. **AIDS**, v. 22, n. 5, p. 663–665, 2008.
- 216 POIZOT–MARTIN, I. *et al.* Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated Kaposi Sarcoma. **Cancers**, v. 14, n. 4, 2022.

Apêndice A – Lista de ARV de uso no adulto disponíveis no Sistema Único de Saúde

APÊNDICES

| PRINCÍPIO ATIVO | APRESENTAÇÃO DISPONÍVEL | ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO PADRÃO RECOMENDADO | OBSERVAÇÕES |
|---|----------------------------------|---|--|
| Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos (ITRN) | | | |
| Abacavir (ABC) | 300 mg – comprimido revestido | 300 mg (1 comprimido), 2 vezes ao dia, ou 600 mg (2 comprimidos), 1 vez ao dia. | Pode ser administrado em dose única (2 comprimidos). |
| Lamivudina (3TC) | 150 mg – comprimido revestido | 150 mg (1 comprimido), 2 vezes ao dia, ou 300 mg (2 comprimidos), 1 vez ao dia. | Pode ser administrada em dose única (2 comprimidos). |
| Tenofovir (TDF) | 300 mg – comprimido revestido | 300 mg (1 comprimido), 1 vez ao dia. | |
| Zidovudina (AZT) | 100 mg – cápsula gelatinosa dura | 300 mg (3 cápsulas), 2 vezes ao dia. | |
| Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) | | | |
| Efavirenz (EFV) | 600 mg – comprimido revestido | 600 mg (1 comprimido), 1 vez ao dia. | |
| | 200 mg – comprimido revestido | 600 mg (3 comprimidos), 1 vez ao dia. | |
| Etravirina (ETR) | 200 mg – comprimido revestido | 200 mg (1 comprimido), 2 vezes ao dia. | O teste de genotipagem pode subestimar a resistência em casos de falha prévia ao efavirenz e, principalmente, à nevirapina. Contraindicada com rifampicina. |
| Nevirapina (NVP) | 200 mg – comprimido revestido | 200 mg (1 comprimido), 2 vezes ao dia. | |
| Inibidores da protease (IP) | | | |
| Atazanavir (ATV) | 300 mg – cápsula dura | ATV 300 mg (1 cápsula) + ritonavir 100 mg (1 comprimido), 1 vez ao dia. | |
| | 800 mg – comprimido revestido | DRV 800 mg (1 comprimido) + ritonavir 100 mg (1 comprimido), 1 vez ao dia, na ausência de mutações de resistência a darunavir. | Contraindicado com rifampicina. Contraindicado com tenofovir alafenamida (TAF) 25 mg. |
| Darunavir (DRV) | 600 mg – comprimido revestido | DRV 600 mg (1 comprimido) + ritonavir 100 mg (1 comprimido), 2 vezes ao dia, se houver alguma mutação de resistência a darunavir ^(a) . | Contraindicado com rifampicina. Contraindicado com tenofovir alafenamida (TAF) 25mg. |
| Ritonavir (RTV, r) | 100 mg – comprimido revestido | Utilizado em associação com outros ARV, conforme recomendado neste PCDT. | Embora o ritonavir seja um IP, geralmente é usado como um potencializador farmacocinético. |

continua

| PRINCÍPIO ATIVO | APRESENTAÇÃO DISPONÍVEL | ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO PADRÃO RECOMENDADO | OBSERVAÇÕES |
|--|--|--|---|
| Inibidores da integrase (INI) | | | |
| Dolutegravir (DTG) | 50 mg – comprimido revestido | 50 mg (1 comprimido), 1 vez ao dia, na ausência de mutações de resistência a INI. 50 mg (1 comprimido), 2 vezes ao dia, se houver mutações de resistência a INI. 50 mg (1 comprimido), 2 vezes ao dia, se coadministrado com efavirenz ou rifampicina. | Em vírus com mutações a INI, a coadministração com efavirenz é contraindicada e não há dados com rifampicina. |
| Raltegravir (RAL) | 400 mg – comprimido revestido | 400 mg (1 comprimido), 2 vezes ao dia. | |
| Inibidor de entrada (antagonista de CCR5) | | | |
| Maraviroque (MVR) | 150 mg – comprimido revestido | A dose varia de 150 mg a 600 mg, a depender dos medicamentos administrados concomitantemente (Apêndice B). | Exige teste de genotipismo recente (6 meses), evidenciando exclusivamente vírus de tropismo R5. |
| Inibidor de fusão | | | |
| Enfuvirtida (T-20) | 90 mg/mL – pó liofilo para solução injetável | 90 mg/mL (1 frasco-ampola), 2 vezes ao dia, via subcutânea. | Medicamento injetável. Reação local intensa é comum. |
| Medicamentos em dose fixa combinada | | | |
| Tenofovir/lamivudina (TDF/3TC) | 300 mg/300 mg – comprimido revestido | 300 mg/300 mg (1 comprimido), 1 vez ao dia. | |
| Tenofovir/lamivudina/efavirenz (TDF/3TC/EFV) | 300 mg/300 mg/600 mg – comprimido revestido | 300 mg/300 mg/600 mg (1 comprimido), 1 vez ao dia. | |
| Zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) | 300 mg/150 mg – comprimido revestido | 300 mg/150 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia. | |
| Dolutegravir/lamivudina (DTG/3TC) | 50 mg/300 mg – comprimido revestido | 50 mg/300 mg (1 comprimido) uma vez ao dia. | |

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: ARV = antiretrovirais.

Ⓜ Mutações de resistência ao darunavir: V711, V321, L-33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V.

Apêndice B – Posologia do maraviroque 150 mg

| MEDICAMENTOS CONCOMITANTES | DOSE RECOMENDADA |
|---|-------------------------------|
| <p>Inibidores potentes da CYP3A (com ou sem indutor da CYP3A), incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> > inibidores da protease; > cetoconazol, itraconazol, claritromicina; > outros inibidores potentes da CYP3A (nefazodona, telitromicina). | <p>150 mg a cada 12 horas</p> |
| <p>Indutores potentes da CYP3A (sem inibidor da CYP3A), incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> > efavirenz; > rifampicina; > etravirina; > carbamazepina, fenobarbital e fenitoína. | <p>600 mg a cada 12 horas</p> |
| <p>Outros medicamentos concomitantes, incluindo nevirapina, raltegravir, todos os ITRN e enfuvirtida.</p> | <p>300 mg a cada 12 horas</p> |

Fonte: Dahi/SVSA/MS.

Legenda: ITRN = inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos; r = ritonavir.

Apêndice C – Metodologia de busca e avaliação da literatura

1 Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – Módulo 1: Tratamento, contendo a descrição do método de busca de evidências científicas, bem como as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), com o objetivo de embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

2 Equipe de elaboração e partes interessadas

Além dos representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (Dgits/SCTIE/MS), o Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis (Dathi/SVSA/MS) constituiu um grupo de trabalho interno para revisão e atualização deste PCDT. Este grupo foi composto por técnicos do DATHI e um comitê técnico assessor. Além disso, outros profissionais de diversas áreas da saúde participaram enquanto colaboradores.

3 Análise da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – Módulo 1: Tratamento foi apresentada na 107ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 20 de julho de 2023. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (Sectics), da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (Saes), da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (Saps), da Secretaria de Saúde Indígena (Sesai) e da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Foram sugeridos alguns ajustes no presente Apêndice e no texto do documento. O PCDT foi aprovado para a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 121ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente o texto.

4 Consulta pública

A Consulta Pública nº 32/2023, para atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – Módulo 1: Tratamento, foi realizada entre os dias 10/08/2023 e 29/08/2023. Foram recebidas 13 (treze)

contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2023/CP_CONITEC_032_2023_PCDT_para_Manejo.pdf.

5 Busca da evidência e recomendações

A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – Módulo 1: Tratamento contou com a participação de um comitê técnico assessor no tratamento da doença. O grupo foi composto por representantes da comunidade científica, da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e da sociedade civil, além de profissionais com longa experiência no cuidado e no tratamento de pessoas vivendo com HIV ou aids, oriundos de instituições envolvidas na assistência a essas pessoas.

Todos os participantes do processo de atualização do PCDT preencheram formulários de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões voltadas à formulação das recomendações.

Para a atualização das diretrizes do novo documento, a Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais (CGAHV/Dathi/SVSA/MS) elaborou uma proposta inicial do escopo de atualização do PCDT, que motivou a primeira reunião *on-line* com o comitê técnico assessor, realizada em novembro de 2022. Nessa reunião, foram estabelecidos os pontos que demandavam atualização, considerando as novas tecnologias em saúde previamente incorporadas, o cenário epidemiológico e as principais estratégias de resposta ao HIV e à aids. Os principais temas que nortearam a revisão e a discussão na reunião foram:

- a) Quais populações são mais beneficiadas pelo rastreamento e diagnóstico da tuberculose com emprego do IGRA para infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) e do LF-LAM para tuberculose ativa?
- b) Quais populações são mais beneficiadas pelo rastreamento e diagnóstico com o emprego do LF-CrAg para criptococose?
- c) Quais são as atualizações sobre quando deve ser iniciada a Tarv?
- d) Quais são as atualizações sobre como deve ser iniciada a Tarv?
- e) Quais estratégias de substituição de ARV devem ser adotadas para reduzir a toxicidade?
- f) Para quais populações e situações é necessário desintensificar o tratamento, utilizando a terapia dupla?
- g) Quais são as atualizações sobre como deve ser estruturado o esquema ARV de resgate em pessoas com falha virológica e resistência?
- h) Quais são as atualizações sobre como deve ser estruturado o esquema ARV na sua reintrodução após a interrupção do tratamento?

i) Como deve ser estruturado o esquema ARV na coinfeção com tuberculose?

Assim, foram realizadas, na literatura científica, buscas por revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, além de protocolos e diretrizes clínicas internacionais sobre os temas específicos de cada uma das seções. Também foram utilizados os Relatórios de Recomendação referentes às novas tecnologias em saúde recentemente incorporadas, como o LF-LAM, o LF-CrAG e o darunavir 800 mg.

Após a análise das evidências científicas, buscou-se identificar as necessidades de atualização do PCDT publicado em 2017 como subsídio para a nova reunião com o comitê técnico assessor, que ocorreu em junho de 2023. O levantamento de evidências resultante das buscas na literatura científica foi utilizado para a elaboração da proposta preliminar de atualização.

Previamente, os especialistas receberam a proposta elaborada pela CGAHV, que elencava os pontos-chave para a atualização do PCDT. Durante o encontro, foi aplicada uma adaptação do método Delphi para obter o consenso dos especialistas para a tomada de decisão sobre as novas recomendações e também em relação àquelas que apresentavam diferenças de parâmetros na literatura, destacados acima nos temas para revisão e discussão.

Após a reunião, as decisões foram incorporadas ao texto do documento, o qual foi compartilhado com o comitê técnico assessor para a definição da versão final, sendo que as sugestões adicionais foram consolidadas pela equipe da CGAHV.

Na sequência, a minuta do texto atualizado foi apresentada à Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT/Dgits/Sectics/MS) e, após revisão, foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Apêndice D – Histórico de alterações no Protocolo

| Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de publicação | Principais alterações | Tecnologias avaliadas pela Conitec | |
|---|--|---|--|
| | | Incorporação ou alteração do uso no SUS | Não incorporação ou não alteração no SUS |
| Relatório de Recomendação nº 853/2023 | Desmembramento do texto em módulos. Atualização do texto do documento e inclusão de orientações referentes às tecnologias incorporadas. | <p>Incorporação do darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V) [Portaria Sectics/MS nº 34/2023; Relatório de Recomendação nº 829].</p> <p>Incorporação do teste de liberação de interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplante de órgãos sólidos [Portaria SCTIE/MS nº 50/2020; Relatório de Recomendação nº 573].</p> <p>Incorporação do teste diagnóstico, point-of-care, do <i>Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay</i> (LF-CrAg) para a detecção de infecção por <i>Cryptococcus</i> e o diagnóstico de meningite criptocócica em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana [Portaria SCTIE/MS nº 28/2021; Relatório de Recomendação nº 615].</p> <p>Incorporação do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em pessoas suspeitas vivendo com HIV/aids [Portaria SCTIE/MS nº 02/2021; Relatório de Recomendação nº 591].</p> | - |
| Portaria SCTIE/MS nº 52, de 23/11/2017 [Relatório de Recomendação nº 299] | Primeira versão do documento. | - | - |

Fonte: CGPCDT/Dgits/Sectics/MS.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação. Responda à pesquisa disponível por meio do QR Code abaixo:





**DISQUE
SAÚDE 136**

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsms.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal