



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

LINHAS ORIENTADORAS

Versão 10.0

Novembro 2019

Português

Tabela de Conteúdos

Introdução às Linhas Orientadoras EACS 2019	2
Sumário das alterações da versão 9.1 para a versão 10.0	3
Membros do Painel	4
Membros da Comissão Executiva	4
Abreviaturas	5

Texto a verde = apenas disponível em <http://www.eacsociety.org> e na EACS Guidelines App. As páginas entre parênteses referem-se à página correspondente na versão online das Linhas Orientadoras.

Parte I

Avaliação de pessoas que vivem a infeção pelo VIH (PVVIH) na primeira consulta e nas consultas de seguimento	6
---	----------

Parte II

Terapêutica antirretroviral (TAR) em pessoas que vivem com VIH (PVVIH)	9
Avaliação do grau de preparação das pessoas que vivem com VIH para iniciar e manter TAR	9
Recomendações para o início de TAR em pessoas com infeção crónica pelo VIH sem exposição anterior a ARV	11
Esquemas iniciais de tratamento para adultos "naives"	12
Infeção primária por VIH	14
Estratégias de mudança terapêutica para pessoas com supressão virológica	15
Falência virológica	16
Tratamento de grávidas que vivem com VIH	17
TAR na co-infeção TB/VIH	20
Profilaxia pós-exposição (PPE)	22
Profilaxia pré-exposição (PrEP)	23
Classes de medicamentos e efeitos secundários de TAR	24

Parte III

Interações medicamentosas e Outros Aspectos da Prescrição em PVVIH	26
Interações medicamentosas entre TAR e outros medicamentos	27
Interações medicamentosas entre antidepressivos e TAR	(29)
Interações medicamentosas entre antihipertensores e TAR	(30)
Interações medicamentosas entre analgésicos e TAR	(31)
Interações medicamentosas entre anticoagulantes / antiplaquetários e TAR	(32)
Interações medicamentosas entre broncodilatadores (para DPOC) e TAR	(33)
Interações medicamentosas entre contraceptivos / terapêutica hormonal de substituição e TAR	(34)
Interações medicamentosas entre corticóides e TAR	(35)
Interações medicamentosas entre antimaláricos e TAR	(36)
Interações medicamentosas entre antihipertensores pulmonares e TAR	(37)
Interações medicamentosas entre imunossupressores (para TOS) e TAR	(38)
Interações medicamentosas entre antivirais de ação direta (AAD) e TAR	(39)
Administração de medicamentos ARV em PVVIH com dificuldade na deglutição	40
Ajuste de dose dos medicamentos ARV na insuficiência hepática	42
Ajuste de dose dos medicamentos ARV na insuficiência renal	43
Medicamentos Não-ARV selecionados que necessitam de ajuste de dose na insuficiência renal	(45)
Prescrição em PVVIH idosas	47
Top 10 de classes de medicamentos selecionados a evitar em PVVIH idosas	(48)
Recomendações de dose para a terapia hormonal quando em doses elevadas para a transição de género	(49)

Parte IV

Prevenção e tratamento de comorbilidades em PVVIH	50
Abuso e dependência de drogas	(51)
Neoplasias malignas: métodos de rastreio	52
Intervenções no estilo de vida	53
Prevenção de doença cardiovascular (DCV)	54
Hipertensão arterial: diagnóstico, classificação e tratamento	55
Hipertensão arterial: uso sequencial de medicamentos	56
Interações medicamentosas entre antihipertensores e TAR	(57)

Diabetes tipo 2: diagnóstico	58
Diabetes tipo 2: tratamento	59
Dislipidemia	60
Doença óssea: rastreio e diagnóstico	61
Déficé da vitamina D: diagnóstico e tratamento	62
Prevenção de fraturas em PVVIH	63
Doença renal: definição, diagnóstico e tratamento	64
Nefrotoxicidade associada à TAR	65
Indicações e testes para a pesquisa de Tubulopatia Renal Proximal (TRP)	(66)
Ajuste de dose dos medicamentos ARV na insuficiência renal	67
Avaliação e tratamento de pessoas que vivem com VIH e com aumento da ALT/AST	69
Cirrose Hepática: classificação e vigilância	70
Cirrose Hepática: tratamento	71
Doença da Esteatose hepática não alcoólica (NAFLD)	72
Diagnóstico e tratamento da síndrome hepatorenal (SHR)	(73)
Ajuste de dose dos medicamentos ARV na insuficiência hepática	74
Lipoatrofia e obesidade: prevenção e tratamento	(75)
Hiperlactatemia e acidose láctica: diagnóstico, prevenção e tratamento	(76)
Viagens	77
Interações medicamentosas entre antimaláricos e TAR	(78)
Vacinação	79
Saúde sexual e reprodutiva dos homens e mulheres que vivem com VIH	80
Disfunção sexual	(82)
Tratamento da disfunção sexual no homem que vive com VIH	(83)
Depressão: rastreio e diagnóstico	84
Depressão: tratamento	85
Classificação, dosagens, segurança e efeitos adversos dos antidepressivos	86
Interações medicamentosas entre antidepressivos e TAR	(87)
Algoritmo para o diagnóstico e tratamento da disfunção neurocognitiva (DNC) em PVVIH sem outros fatores de confusão	88
Doença pulmonar crónica em PVVIH	89
Interações medicamentosas entre broncodilatadores (para DPOC) e TAR	(90)
Interações medicamentosas entre antihipertensores pulmonares e TAR	(91)
Fragilidade no contexto do Ageing	92
Transplante de órgãos sólidos (TOS) em PVVIH	(93)
Interações medicamentosas entre imunossupressores para TOS e TAR	(94)

Parte V

Avaliação clínica e tratamento das co-infeções por hepatites virais em pessoas que vivem com VIH	95
Recomendações gerais para pessoas com co-infeção hepatites virais/VIH	95
Tratamento e acompanhamento de pessoas com co-infeção VHB/VIH	96
Tratamento e acompanhamento de pessoas com co-infeção VHC/VIH	97
Opções de tratamento de VHC em pessoas co-infectadas por VHC/VIH	98
Interações medicamentosas entre AAD e TAR	(100)
Algoritmo para tratamento da infeção aguda por VHC em PVVIH	101
Valores-limite de exames não-invasivos na deteção de fibrose e cirrose significativas	(102)
Hepatite D e E em PVVIH	103

Parte VI

Infeções oportunistas	104
Quando iniciar a TAR em PVVIH com infeções oportunistas (IOs)	104
Síndrome inflamatória da reconstituição imunológica (SIRI)	104
Profilaxia primária de IOs de acordo com a fase da imunodeficiência	105
Profilaxia primária, Tratamento e Profilaxia secundária/Tratamento de manutenção dirigida de IOs	106
Diagnóstico e tratamento de TB em pessoas que vivem com VIH	114
Doses dos medicamentos para TB	117

Referências

Ligações para os vídeos	(118)
Referências de todas as secções	(119)

Introdução às Linhas Orientadoras EACS 2019

Bem-vinda(o) às Linhas Orientadoras EACS!

Estas Linhas Orientadoras foram desenvolvidas pela European AIDS Clinical Society (EACS), uma organização sem fins lucrativos, cuja missão é promover a excelência dos padrões de tratamento, investigação e educação para a infeção por VIH e co-infeções relacionadas e de participar ativamente na formulação de políticas de saúde pública, com o objetivo de reduzir o impacto da infeção por VIH em toda a Europa.

As Linhas Orientadoras EACS foram publicadas pela primeira vez em 2005 e atualmente estão disponíveis em versão impressa, *online* e através de uma App gratuita para os dispositivos com sistema iOS ou Android. As Linhas Orientadoras estão disponíveis em línguas diferentes e são revistas pelo menos uma vez ano formalmente na versão eletrónica e de dois em dois anos na versão impressa. A versão eletrónica pode, contudo, ser atualizada a qualquer momento se os painéis o considerarem necessário.

O objetivo das Linhas Orientadoras EACS é fornecer recomendações completas e facilmente acessíveis aos clínicos envolvidos no tratamento das pessoas que vivem com VIH (PVVIH).

As Linhas Orientadoras EACS abrangem uma área geográfica relativamente grande e diversa, com diferentes níveis de acesso nacional aos cuidados de saúde. Em consequência, as Linhas Orientadoras EACS pretendem cobrir uma ampla gama de recomendações em oposição às recomendações nacionais, muitas vezes mais uniformes.

A versão das Linhas Orientadoras de 2019 introduz um novo painel de interações medicamentosas e agora consite de seis secções principais, que incluem uma tabela com uma revisão geral dos principais assuntos relacionados com PVVIH, bem como recomendações detalhadas sobre o tratamento antirretroviral, interações medicamentosas, diagnóstico, acompanhamento e tratamento de comorbilidades, co-infeções e infeções oportunistas.

Cada secção das Linhas Orientadoras é gerida por um painel de peritos europeus experientes na área do VIH, acompanhados por peritos adicionais em diferentes áreas quando necessário. Todas as recomendações são baseadas em evidência sempre que possível e em pareceres de especialistas, em ocasiões pontuais, quando essa não se encontra disponível. As Linhas Orientadoras não fornecem os graus formais das evidências, tomando os painéis decisões por consenso ou voto quando necessário e não publicando quaisquer resultados ou discrepâncias, caso existam.

Os painéis das Linhas Orientadoras do EACS são supervisionados por um Presidente com um mandato de três anos eleito pela Comissão Executiva. Cada painel é conduzido por um presidente, apoiado por uma vice-presidente e um jovem cientista. O Co-presidente tomará posse depois do mandato do presidente expirar. A participação nos painéis é revista anualmente e a rotação é supervisionada pelos líderes do mesmo e o Presidente das Linhas Orientadoras de acordo com um procedimento padronizado. Aspectos operacionais das Linhas Orientadoras do EACS são conduzidos por um Coordenador do Secretariado Médico, apoiado pelo Secretariado EACS.

Uma lista das principais referências usadas para produzir as Linhas Orientadoras são fornecidas numa secção específica, veja [Referências](#). Por favor, refira as Linhas Orientadoras EACS da seguinte forma: Linhas Orientadoras EACS versão 10.0, Novembro de 2019. As ligações aos vídeos do curso online do EACS Clinical Management of HIV estão disponíveis ao longo das mesmas, veja [Ligações aos vídeos](#).

O diagnóstico e gestão da infeção por VIH e co-infeções associadas, infeções oportunistas e comorbilidades continuam a exigir um esforço multidisciplinar para o qual esperamos a versão de 2019 das Linhas Orientadoras do EACS contribua com uma revisão facilmente acessível e atualizada.

Todos os comentários às Linhas Orientadoras são bem-vindos e podem ser enviados para guidelines@eacsociety.org

Agradecemos a todos os membros dos painéis, peritos externos, linguístas, tradutores, Secretariado da EACS à equipe de Sanford e a todos os que ajudaram a construir e a publicar as Linhas Orientadoras EACS pelo seu trabalho dedicado.

Desfrutem!

Manuel Battegay and Lene Ryom

Novembro de 2019

Sumário das alterações da versão 9.1 para a versão 10.0

Secção sobre TAR

- Com o que iniciar, páginas 12-13
 - Nova recomendação em favor de IInt não potenciado com elevada barreira genética (DTG or BIC) como terceiro agente para tratamento inicial para PVVIH "naïve"
 - 2 ITRN + DOR incluídos no esquema recomendado
 - Quando indicado, TDF/3TC tem sido incluído como uma base
 - A Terapia dupla com DTG + 3TC foi actualizada como regime recomendado
- Infeção primária por VIH, página 14
 - IInt ou IP/b de elevada barreira genética recomendada para a terapia inicial se teste de resistências não estiver disponível
- Estratégias de mudança terapêutica para pessoas com supressão virológica, página 15
 - DTG + 3TC foram incluídos como terapias duais devido a evidências em ensaios clínicos de larga escala
 - DRV/b + RPV foram incluídos como opções de terapias duais devido a evidências em pequenos ensaios clínicos
 - A monoterapia com PI/b não é mais recomendada
- Tratamento de grávidas com infeção pelo VIH ou que consideram a gravidez, página 17
 - Toda a secção foi actualizada com orientações de tratamento considerando os diferentes cenários (Tabelas 1, 2 e 3)
- TAR na co-infeções com in TB/VIH, página 20
 - Foram incluídas novas tabelas (TAR na co-infeção TB/VIH e interações medicamentosas)
- Profilaxia Pós-Exposição (PEP), página 22
 - TAF/FTC, RAL qd e BIC foram incluídas como fármacos possíveis a incluir num regime de PEP
- Profilaxia Pré-Exposição (PrEP), página 23
 - TAF/FTC foram incluídos como alternativa para HS em mulheres transgénero

Secção das interações medicamentosas

- Todas as tabelas foram actualizadas com os dados mais recentes sobre interações medicamentosas e com a adição de BIC e DOR e retirada das antigas TAR (incluindo PIs mais antigos, ddi e d4T), páginas 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 e 39
- Dados sobre DOR e a combinação de dose fixa TDF/3TC/DOR foram adicionados às tabelas sobre dificuldades ao engolir e ajustes de dose para insuficiências renal e hepática, páginas 40, 42, 43
- Uma nova tabela "Recomendações de Dosagem para Terapia Hormonal quando usada em Doses Elevadas para a Transição de Género" fornece orientação sobre ajuste de doses para ultrapassar interações medicamentosas com ARVs página 49
- Duas novas tabelas: "Top 10 de Classes de Fármacos a evitar em PVVIH idosos" e "Fármacos não-VIH que requerem Ajuste de Dose em quadro de Insuficiência Renal" foram desenvolvidas para prevenir prescrição inapropriada em PVVIH idosos, páginas 45, 47, 48

Secção de comorbidades

- Todas as tabelas foram actualizadas com a adição de BIC e DOR e a retirada de ARVs antigos (incluindo antigos PIs, ddi e d4T) de todas as secções excepto da dedicada a lipoatrofia, páginas 57, 67, 74-76, 78, 87, 90-91 e 94
- Um comentário sobre o uso de cigarros electrónicos foi incluído na secção sobre intervenção no estilo de vida, página 53
- O rastreio para a doença renal recomenda o ratio albumina/creatinina para a doença glomerular e o ratio proteína/creatinina para rastreio e diagnóstico de tubulopatia associada a ARV, páginas 64-66
- Existem valores actualizados para lípidos e uma alteração no valor limite para as modificações pela TAR de um risco de 20% para doença cardiovascular em 10 anos para 10% em 10 anos, páginas 54 e 60
- Os valores de tensão arterial foram actualizados, páginas 54-55
- A gestão clínica da hipertensão foi actualizada para incluir sugestões de sequenciação de fármacos retificadas e sugestões de fármacos a utilizar, página 56
- Há um 4º passo adicional nos exames para a doença hepática em PVVIH para incluir a estratificação de riscos com base em ferramentas de predição de risco e elastografia transiente e num algoritmo actualizado para monitorização de varizes, página 69
- Existe uma pequena actualização nas orientações para rastreio de CHC em PVVIH com VHB não-cirróticas, páginas 8, 52, 71 e 95
- Na secção sobre saúde sexual há um comentário sobre I = I, incluindo como essa informação afecta as opções de fecundação para PVVIH e parceiros e o rastreio para menopausa, página 80

- Na secção sobre depressão, há um comentário sobre o impacto da depressão no bem-estar geral, página 84
- Nas linhas orientadoras cognitivas, as recomendações para as modificações na TAR baseiam-se em testes de resistência de CSFs ou de provável toxicidade, página 88

Secção sobre co-infeções por Hepatites Virais

- O capítulo foi rebatizado "Gestão Clínica e Tratamento das co-infeções por Hepatites Virais em PVVIH", página 95
- A estrutura do capítulo foi reorganizada: Recomendações Gerais, página 95, Tratamento e Monitorização de pessoas com co-infeção com VHB/VIH, página 96 e Tratamento e Monitorização de pessoas com co-infeção com VHC/VIH, página 97
- As recomendações para o rastreio de CHC foram actualizadas com o painel sobre comorbidade, páginas 8, 52, 71 e 95
- Aspectos práticos do diagnóstico da fibrose hepática foram actualizados e uma tabela sobre valores-limite de testes não-invasivos para a detecção de fibrose significativa e cirrose foram adicionados, páginas 95 e 102
- A secção sobre reactivação do VHB foi actualizada, página 96
- Recomendações para pessoas com falência para tratamento com AAD foram actualizadas, página 97
- A tabela para AAD foi actualizada e dividida em duas partes. Uma com os regimes preferenciais e outra com os alternativos, páginas 98 e 99
- A figura sobre gestão de infecção por VHC recente foi actualizada, página 101
- As secções sobre VHE e VHD foram actualizadas, páginas 95 e 103

Secção sobre infecções oportunistas

- A tabela sobre quando iniciar TAR na presença de infecções oportunistas foi adicionada, página 104
- Uma tabela sobre o quadro clínico e gestão do Síndrome Inflamatório de Reconstituição Imunitária (SIRI) foi adicionada, página 104
- O tratamento das seguintes IOs foi actualizado: CMV, HSV, VZV, histoplasmoze, cryptococcose, páginas 108-111
- Detalhes de tratamento de HSV genital/mucocutâneo inicial e recorrente foi retirado da secção sobre IOs. Uma referência para os *Serviços de Saúde Sexual e Reprodutiva de Mulheres e Homens que vivem com VIH* foi incluída, página 110
- O tratamento para a talaromicose foi adicionado, página 110
- Detalhes sobre a gestão de MDR-TB (tuberculose resistente a múltiplas drogas) foi adicionada na secção sobre TB, página 115, bem como uma tabela detalhada sobre doses para todos os fármacos para TB, principais efeitos secundários e cuidados quando utilizados com TAR, página 117

Para um sumário mais detalhado das alterações realizadas da v9.1 para v10.0, por favor refira a <http://www.eacsociety.org/guidelines/Details.from-version-9.1to10>

As linhas directivas EACS Guidelines estão disponíveis em <http://www.eacsociety.org> e na App EACS Guidelines

Impressão

Editor
Presidentes do Painel

Coordenador e
Coordenador Assistente
Design gráfico
Layout e tradução
Versão, Data
Direitos de Autor

European AIDS Clinical Society (EACS)
José Arribas, Catia Marzolini,
Patrick Mallon, Andri Rauch, Ole Kirk

Manuel Battegay and Lene Ryom
Notice Kommunikation & Design, Zurich
SEVT Ltd., London
10.0, Novembro de 2019
EACS, 2019

Membros do Painel

Secretariado Clínico

O Secretariado Clínico da é responsável pela coordenação e atualização das linhas orientadoras da EACS, baseadas nas recomendações dos quatro painéis da EACS.

Presidente e Coordenador das Linhas Orientadoras:

Manuel Battegay

Basileia, Suíça

Coordenador Assistente:

Lene Ryom

Copenhaga, Dinamarca

Tratamento da infeção por VIH

Presidente: José Arribas

Madrid, Espanha

Vice-presidente: Jean-Michel Molina

Paris, França

Jovem cientista: Rosa De Miguel

Buckley

Madrid, Espanha

Antonella d'Arminio Monforte

Milão, Itália

Manuel Battegay

Basileia, Suíça

Margherita Bracchi

Londres, Reino Unido

Nikos Dedes

Atenas, Grécia

Andrzej Horban

Varsóvia, Polónia

Christine Katlama

Paris, França

Inga Latysheva

São Petersburgo, Rússia

Jens D. Lundgren

Copenhaga, Dinamarca

Sheena McCormack

Londres, Reino Unido

Cristina Mussini

Modena, Itália

Anton Pozniak

Londres, Reino Unido

Federico Pulido

Madrid, Espanha

François Raffi

Nantes, França

Peter Reiss

Amsterdão, Holanda

Hans-Jürgen Stellbrink

Hamburgo, Alemanha

Marta Vasylyev

Lviv, Ucrânia

Interações medicamentosas

Presidente: Catia Marzolini

Basileia, Suíça

Vice-presidente: Giovanni Guaraldi

Modena, Itália

Sara Gibbons

Liverpool, Reino Unido

Françoise Livio

Lausanne, Suíça

Comorbilidades

Chair: Patrick Mallon

Dublin, Irlanda

Vice-Chair: Alan Winston

Londres, Reino Unido

Young scientist: Aoife Cotter

Dublin, Irlanda

Manuel Battegay

Basileia, Suíça

Georg Behrens

Hanover, Alemanha

Mark Bower

Londres, Reino Unido

Paola Cinque

Milão, Itália

Simon Collins

Londres, Reino Unido

Juliet Compston

Cambridge, Reino Unido

Stéphane De Wit

Bruxelas, Bélgica

Leonardo M. Fabbri

Modena, Itália

Christoph A. Fux

Aarau, Suíça

Magnus Gisslen

Gotemburgo, Suécia

Giovanni Guaraldi

Modena, Itália

Justyna D. Kowalska

Varsóvia, Polónia

Jens D. Lundgren

Copenhaga, Dinamarca

Esteban Martínez

Barcelona, Espanha

Catia Marzolini

Basileia, Suíça

José M. Miro

Barcelona, Espanha

Eugenia Negredo

Barcelona, Espanha

Neil Poulter

Londres, Reino Unido

Peter Reiss

Amsterdão, Holanda

Lene Ryom

Copenhaga, Dinamarca

Giada Sebastiani

Montreal, Canadá

Coinfeções

Presidente: Andri Rauch

Vice-presidente: Sanjay Bhagani

Jovem cientista: Charles Béguelin

Juan Berenguer

Christoph Boesecke

Raffaele Bruno

Svilen Konov

Karine Lacombe

Stefan Mauss

Luís Mendão

Lars Peters

Massimo Puoti

Jürgen K. Rockstroh

Berna, Suíça

Londres, Reino Unido

Berna, Suíça

Madrid, Espanha

Bona, Alemanha

Pavia, Itália

Londres, Reino Unido

Paris, França

Düsseldorf, Alemanha

Lisboa, Portugal

Copenhaga, Dinamarca

Milão, Itália

Bona, Alemanha

Infeções Oportunistas

Presidente: Ole Kirk

Vice-presidente: Paola Cinque

Jovem cientista: Daria Podlekareva

Juan Ambrosioni

Nathalie De Castro

Gerd Fätkenheuer

Hansjakob Furrer

José M. Miro

Cristiana Oprea

Anton Pozniak

Alain Volny-Anne

Copenhaga, Dinamarca

Milão, Itália

Copenhaga, Dinamarca

Barcelona, Espanha

Paris, França

Colónia, Alemanha

Berna, Suíça

Barcelona, Espanha

Bucareste, Roménia

Londres, Reino Unido

Paris, França

Representante Wave:

Justyna D. Kowalska

Varsóvia, Polónia

Membros da Comissão Executiva

Jürgen K. Rockstroh (Presidente)

Bona, Alemanha

Sanjay Bhagani (Vice-Presidente)

Londres, Reino Unido

Ann Sullivan (Secretária)

Londres, Reino Unido

Esteban Martínez (Tesoureiro)

Barcelona, Espanha

Fiona Mulcahy (Presidenta anterior)

Dublin, Irlanda

Antonella d'Arminio Monforte

Milão, Itália

Manuel Battegay

Basileia, Suíça

Georg Behrens

Hannover, Alemanha

Christine Katlama

Paris, França

Jens D. Lundgren

Copenhaga, Dinamarca

Cristina Mussini

Modena, Itália

Cristiana Oprea

Bucareste, Roménia

Anton Pozniak

Londres, Reino Unido

Peter Reiss

Amsterdão, Holanda

Annemarie Wensing

Utrecht, Holanda

Siglas e abreviaturas

Siglas e abreviaturas de medicamentos antirretrovirais (ARV)				Outras siglas e abreviaturas			
3TC	lamivudina	IP/b	inibidor da protease potenciado com cobicistato ou ritonavir	A/CU	taxa albumina / creatinina na urina	PTH	próstata
ABC	abacavir			AAD	antivirais de ação direta	PVVIH	hormona paratiróideia
ATV	atazanavir	IP/c	inibidor da protease potenciado com cobicistato	AFP	alfa-fetoproteína		peleas que vivem com a infecção por VIH
BIC	bictegravir			ALP	fosfatase alcalina	RBV	ribavirina
COBI	cobicistato (usado como potenciador=/c)	IP/r	inibidor da protease potenciado com ritonavir	ALT	alanina aminotransferase	RHS	reação de hipersensibilidade
d4T	estavudina			AST	aspartato aminotransferase	RVS	resposta virológica sustentada
ddl	didanosina	ITRN	inibidor da transcriptase reversa nucleós(t)ido	CDF	combinação de dose fixa	RxT	raio-X tórax
DOR	doravirina			CKD-EPI	equação da Colaboração de Epidemiologia para a Doença Renal Crônica	SABA	β2-agonistas de curta duração
DRV	darunavir	ITRNN	inibidor da transcriptase reversa não-nucleósido	CFS		SAMA	antagonista muscarínico de longa duração
DTG	dolutegravir			CHC	carcinoma hepatocelular	SAR	substituição associada a resistência
EFV	efavirenz	LPV	lopinavir	CMV	citomegalovírus	sc	subcutâneo
EVG	elvitegravir	MVC	maraviroc	CT	colesterol total	SIRI	síndrome inflamatória da reconstituição imunitária
ENF	enfuvirtide (T20)	NVP	nevirapina	CV	carga viral (VIH-RNA)	SHR	síndrome hepatorenal
ETV	etravirina	RAL	raltegravir	DCV	doença cardiovascular	SNC	sistema nervoso central
IF	inibidor de fusão	RPV	rilpivirina	DEXA	densitometria óssea	TAR	terapia antirretroviral
FPV	fosamprenavir	RTV	ritonavir (usado como potenciador=/r)	DIC	doença isquêmica cardíaca	TARc	tratamento antirretroviral combinado
FTC	emtricitabina	SQV	saquinavir	DMO	densidade mineral óssea	TDM	monitorização terapêutica
IDV	indinavir	TAF	tenofovir alafenamida	DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica	TFG	taxa de filtração glomerular
lInt	inibidor de integrase	TDF	tenofovir disoproxil fumarato	DRC	doença renal crônica	TG	triglicéridos
IP	inibidores de protease	TPV	tipranavir	DTP	doença tubular proximal	TMP-SMX	trimetoprim-sulfametoxazol
		ZDV	zidovudina	ECA	enzima conversora de angiotensina	TOS	transplante de órgãos sólidos
				ECG	electrocardiograma	TRP	tubulopatia proximal renal
				FRAX	ferramenta de avaliação de risco de fratura	UDI	utilizador drogas injetadas
				GT	genótipo	VHA	vírus da hepatite A
				HC	hemograma completo	VHB	vírus da hepatite B
				HDL	colesterol HDL	VHC	vírus da hepatite C
				HIVAN	nefropatia associada ao VIH	VHD	vírus da hepatite D
				HPV	vírus do papiloma humano	VHE	vírus da hepatite E
				HSB	homens que têm sexo com homens	VVZ	vírus varicela-zoster
				HSV	herpes simplex vírus	WB	western blot
				IBP	inibidor de bomba de prótons	Zn	zinco
				IFN-Peg	interferão-peguido		
				IGRA	interferon-gamma release assay		
				im	intramuscular		
				IMC	índice de massa corporal		
				IO	infecções oportunistas		
				IST	infecções sexualmente transmissíveis		
				iv	intravenoso		
				LABA	β2-agonistas de longa duração		
				LAMA	antagonista muscarínico de longa duração		
				LCR	líquido cefalorraquidiano		
				LDL	colesterol LDL		
				LGV	linfogranuloma venéreo		
				MDRD	modificação abreviada da dieta na doença renal		
				Mg	magnésio		
				NAFLD	esteatose hepática não alcoólica		
				P/CU	taxa proteína / creatinina na urina		
				PA	pressão arterial		
				PAP	teste papanicolaou		
				po	per os		
				PPD	derivado de proteína purificada		
				PSA	antígeno específico da		

Parte I Avaliação de pessoas que vivem com VIH na primeira consulta e nas consultas seguimento

	Avaliação	No momento do diagnóstico	Antes de iniciar TAR	Frequência de seguimento	Observações	Ver Página
HISTÓRIA						
Médica	História médica completa, incluindo:	+	+	Primeira consulta	Em caso de transferência, repetir avaliação	54, 55-56
	• Antecedentes familiares (ex. DCV prematura, diabetes, hipertensão, DRC)	+		Primeira consulta	DCV prematura: antecedentes cardiovasculares agudos em familiares em primeiro grau (homens < 55 anos, mulheres < 65 anos)	
	• Medicamentos concomitantes ⁽⁹⁾	+	+	A cada consulta		
	• Comorbilidades atuais e passadas	+	+	A cada consulta		
	• Vacinação	+		Anual	Medir os títulos de anticorpos e propor vacinações se indica- das. Ver Vacinação .	
Psicossocial	Estilo de vida (uso de álcool, tabaco, dieta, exercício e uso de drogas)	+	+	6-12 meses	Avaliar com maior frequência estilos de vida não promotores da saúde	53
	Atividade profissional	+	+	A cada consulta	Referenciar para apoio psicológico e aconselhamento, se necessário	
	Situação social	+	+			
	Estado psicológico	+	+			
	Parceiro(s)/a(s) e crianças	+			Propor rastreio a parceiro(s)/a(s) e crianças, se em risco	
Saúde sexual e reprodutiva	História sexual	+		6-12 meses	Avaliar as questões relacionadas com a disfunção sexual O risco de transmissão sexual deve ser sempre avaliado	80-83
	Sexo mais seguro	+			Considerar o início de TAR nos casais serodiscordantes	
	Estatuto serológico de parceiro(s)/a(s) e divulgação do estatuto	+				
	Conceção	+	+			
		Hipogonadismo (incluindo meno- pausa)	+	+	Quando indicado	Pessoas que reportam disfunção sexual
SAÚDE PÓS-REPRO- DUCTIVA						
Menopausa		+	+	Anual/Quando indicado	Rastreio para sintomas de perimenopausa em mulheres ≥ 40 anos.	80
INFEÇÃO PELO VIH						
Virologia	Confirmar o Ab positivo para VIH	+		3-6 meses	Monitorizar com mais frequência a CV VIH no início de TAR Realizar o teste de resistência genotípico antes de iniciar a TAR, caso ainda não tenha sido realizado ou se existe risco de superinfecção	11-13
	CV VIH no plasma	+	+			
	Teste de resistência genotípica e subtipo	+	+/-	Na falência virológica		
	Tropismo CCR5 (se disponível)		+/-			
Imunologia	Contagem absoluta de CD4 e %, rácio CD4/CD8 (opcional: CD8 e %)	+	+	3-6 meses	Contagem anual de células CD4 se estável sob TAR e com CD4 > 350 células/μL ⁽⁶⁾ O rácio CD4/CD8 é um bom preditor de resultados graves	11-13
	HLA-B*5701 (se disponível)	+	+/-		Realizar antes de introduzir TAR com ABC, caso ainda não tenha sido pesquisado, páginas 11-12 , 24	
CO-INFEÇÕES						
IST	Serologia para a sífilis	+		Anual/ sempre que indicado	Considerar rastreio mais frequente em caso de risco	14, 80
	Rastreio de IST	+		Anual/ sempre que indicado	Rastrear se existe risco e durante a gravidez	
Hepatites virais	Serologia VHA	+		Anual/ sempre que indicado	Rastrear se em risco (ex. HSH): vacinar se não imune	79, 95-97
	Serologia VHB	+	+		Rastrear anualmente se não imunes ou vacinadas: vacinar se não imunes. Usar TAR com TDF ou TAF em caso de não resposta à vacina.	
	Serologia VHC	+			Rastrear anualmente se em risco continuado (ex. HSH e UDI) Medir VHC-RNA se anticorpo VHC positivo ou em caso de suspeita de infecção aguda.	
	Serologia VHD			sempre que indicado	Todas as pessoas positivas para antígeno HBs também deverão ser rastreadas par co-infecção por VHD	95, 103
	Serologia VHE			sempre que indicado	Rastrear pessoas com sintomas cosistentes com um quadro de hepatite aguda, picos inexplicáveis de aminotransferases ou indicadores de alta função hepática, amiotrofia nevrálgica, Guillain-Barré, encefalite ou proteinúria. Incluir anti-VHE IgG e IgM e PCR para VHE-RNA em sangue e fezes, se possível	103

	Avaliação	No momento do diagnóstico	Antes de iniciar TAR	Frequência de seguimento	Observações	Ver Página
Tuberculose	RxT	+		Novo rastreio em caso de exposição	Considerar RxT de rotina em pessoas originárias de populações de elevada prevalência de TB. Algumas linhas orientadoras nacionais consideram etnia, contagem de CD4 e uso de TAR par definir a indicação de rastreio para infecção latente de tuberculose. O uso de PPD/IGRA depende da disponibilidade e do padrão local de tratamento. IGRA deve contudo ser realizado antes do PPD se se pretendem usar os dois, dado que existe a possibilidade de um falso-positivo IGRA após uso de PPD. Ver Diagnóstico e Tratamento da TB em Pessoas que vivem com a infeção por VIH	20, 114
	PPD se CD4 > 400 células/μL	+				
	IGRA em populações em alto risco (se disponível)	+				
Outros	Serologia virus da varicela zoster	+			Propor vacinações se indicado	79
	Serologia sarampo/rubéola	+			Propor vacinações se indicado	
	Serologia toxoplasmose	+				
	Serologia CMV	+				
	Antigénio de Cryptococcus	+/-			Considerar pesquisa de antigénio de Cryptococcus no soro em pessoas com contagem de CD4 < 100 células/μL	79
	Serologia Leishmaniose	+/-			Rastrear conforme histórico de viagens/ país de origem	
	Rastreio doenças tropicais (ex. serologia schistosoma)	+/-			Rastrear conforme histórico de viagens/ país de origem	
	Vírus Influenza	+		Anual	Em todas as pessoas que vivem com VIH, ver Vacinação	79
	Streptococos pneumoniae	+			Não existem recomendações para a realização de dose de potenciação, ver Vacinação	79
	Papiloma do vírus humano	+		Quando indicado	Vacinar todas as pessoas que vivem com VIH com 3 doses em idades entre os 9 e 40. Se infeção atual por HPV, a eficácia da vacina é discutível, ver Vacinação	79
COMORBILIDADES						
Hematologia	Hemograma	+	+	3-12 meses		
	Hemoglobinopatias	+			Rastrear pessoas em risco	
	G6PD	+			Rastrear pessoas em risco	
Composição corporal	IMC	+	+	Anual		53
Doença cardiovascular	Avaliação do risco (Escala Framingham ^(vi))	+	+	2 anos	Aplicar nos homens com > 40 anos e mulheres > 50 anos de idade e sem antecedentes de DCV	54
	ECG	+	+/-	Se indicado	Considerar a realização antes do início de medicamentos ARV associados a alterações da condução	
Hipertensão	PA	+	+	Anual		55-56
Lípidos	CT, HDL, LDL, TG ^(vi)	+	+	Anual	Repetir em jejum se for necessária intervenção farmacológica (i.e. ≥ 8h sem ingestão calórica)	60
Glicémia	Glicémia	+	+	Anual	Considerar teste de tolerância à glicose / HbA1c se os níveis de glicose em jejum estão entre 5.7-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL)	58-59
Doença pulmonar	Sintomas respiratórios e fatores de risco ^(xii)	+	+	Anual	Se reportada dificuldade respiratória severa com espirometria preservada, excluir hipertensão pulmonar e/ou falência cardíaca com ecocardiografia	89
	Espirometria			Se indicado	Executar espirometria a todas as pessoas com sintomatologia ^(xii)	
Doença hepática	Avaliação do risco ^(vi)	+	+	Anual		69-72
	ALT/AST, ALP, Bilirrubina	+	+	3-12 meses	Monitorização mais frequente, antes e durante o tratamento, com medicamentos hepatotóxicos	
	Estadiamento da fibrose hepática			12 meses	Na co-infeção VHC e/ou VHB (ex. Fibroscan, marcadores serológicos de fibrose)	69-72
	Ecografia hepática			6 meses	Pessoas com cirrose hepática ^(xiii)	69-72
Doença renal	Avaliação do risco ^(vi)	+	+	Anual	Monitorização mais frequente caso TFG < 90mL/min ou existam fatores de risco de IRC ^(xii) e/ou antes de iniciar tratamento com medicamentos nefrotóxicos ^(ix)	64-65
	TFG e CKD-EPI ^(vii)	+	+	3-12 meses		
	Análise à urina com tiras de teste rápido ^(viii)	+	+	Anual	Realizar P/CU ou A/CU ^(viii) a cada 6 meses se TFG < 60 ml/min ou declínio rápido de TFG ^(xv) , se proteinúria ≥ 1+ e/ou TFG < 60 ml/min	
Doença óssea	Perfil ósseo: cálcio, PO ₄ , ALP	+	+	6-12 meses		61-63
	Avaliação do risco ⁽ⁱ⁾ (FRAX ^(xi)) nas pessoas > 40 anos de idade)	+	+	2anos	Considerar DXA em casos particulares (ver pág. 61 para mais informações)	
Vitamina D	25(OH) vitamina D	+		Se indicado	Rastrear pessoas em risco	62
Défice neurocognitivo	Questionário de rastreio	+	+	Se indicado	Rastrear as pessoas sem outras condições inequívocas concomitantes. Se anormal ou sintomático, ver algoritmo na página 88 para avaliação mais específica.	88
Depressão	Questionário	+	+	Se indicado	Rastrear pessoas em risco	84-85
Cancro	Mamografia			1-3 anos	Mulheres entre 50-70 anos	52
	Teste PAP cervical ou citologia em meio líquido			1-3 anos	Mulheres que vivem com VIH com >21 anos	
	Toque rectal e anoscopia			1-3 anos	Em HSH e pessoas com displasia associada ao HPV. Evidência de benefício desconhecida.	
	Ecografia e α-fotoproteína			6 meses	Discutível; Pessoas com cirrose ou co-infeção por VHB com elevado risco de CHC ^(xiii)	
	Outros				Discutível	

Se PVVIH estiverem estáveis em TAR por 6 meses ou mais, sem qualquer outro factor significativo, médicos podem considerar o uso de outras modalidades alternativas, como email/telefone/outro meio electrónico (Graduate partnership programme, GPP).

Este forma de consulta poderá ter a mesma validade da consulta presencial se instituída de maneira apropriada enquanto protocolo clínico.

O projecto EmERGE com fundos comunitários está actualmente a analisar este tipo de intervenção <https://www.emergeproject.eu>

i Rever todos os medicamentos concomitantes que podem ter interação potencial com TAR ou agravar comorbilidades, ver:

[Interações medicamentosas entre antidepressivos e TAR](#)

[Interações medicamentosas entre antihipertensores e TAR](#)

[Interações medicamentosas entre analgésicos e TAR](#)

[Interações medicamentosas entre anticoagulantes / antiplaquetários e TAR](#)

[Interações medicamentosas entre antimaláricos e TAR](#)

[Interações medicamentosas entre broncodilatadores e TAR](#)

[Interações medicamentosas entre imunossuppressores \(para TOS\) e TAR](#)

[Interações medicamentosas entre antihipertensores pulmonares e TAR](#)

[Interações medicamentosas entre corticóides e TAR](#)

[Interações medicamentosas entre contraceptivos e TAR](#)

[Interações medicamentosas entre AAD e TAR](#)

e <http://www.hiv-druginteractions.org>

ii Em caso de CV indetetável e CD4 > 350 células/μl estável sob TAR, considerar monitorização da contagem de CD4 anual.

iii Uma equação de avaliação de risco para as pessoas que vivem com VIH está disponível em <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>. Atenção, em caso de prescrição concomitante de hipolipemiantes e/ou antihipertensores, a avaliação deve ser interpretada com prudência.

iv Uma calculadora para o colesterol LDL, nos casos em que os TG não estão elevados, está disponível em <https://www.mdcalc.com/ldl-calculated>

v Fatores de risco para DHC: álcool, hepatites virais, obesidade, diabetes, resistência à insulina, hiperlipidemia e medicamentos hepatotóxicos.

vi Fatores de risco para DRC: hipertensão, diabetes, DCV, antecedentes familiares, melano-dermia, hepatites virais, contagem baixa de CD4 recente, tabagismo, idade, medicamentos concomitantes nefrotóxicos.

vii TFG: utilizar a modificação abreviada da dieta na doença renal CKD-EPI baseando-se na creatinina sérica, género, idade e etnia porque a quantificação da TFG é validada > 60 mL/min. A modificação abreviada da dieta na doença renal (MDRD) ou a fórmula Cockcroft-Gault pode ser usada em alternativa; ver <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>

viii Alguns peritos recomendam a A/CU (taxa creatinina/ albumina) ou P/CU (taxa proteína creatinina) como teste de rastreio de proteinúria em todas as pessoas. A/CU deteta predominantemente a doença glomerular. Usar nas pessoas com diabetes. P/CU deteta a proteinúria secundária a doença glomerular e tubular. 64

ix Foram desenvolvidos diferentes modelos para calcular o grau de risco de IRC a 5 anos com o uso de TAR nefrotóxica, que integram fatores de risco relacionados ou não com a infeção por VIH [12], [13]

x Fatores de risco clássicos: idade, sexo feminino, hipogonadismo, antecedente familiar de fratura da anca, baixo IMC ($\leq 19 \text{ kg/m}^2$), défice de vitamina D, tabagismo, sedentarismo, história de fraturas de baixo impacto, abuso de álcool (> 3 unidades/dia), uso de esteróides (mínimo 5 mg por > 3 meses).

xi A ferramenta de avaliação do risco de fratura da OMS (FRAX®): <http://www.shef.ac.uk/FRAX>

xii Sintomatologia respiratória: sensação de falta de ar, tosse crónica produtiva. Fatores de risco: tabagismo, atividade laboral, poluição interior ou exterior e fatores prévios do hospedeiro como TB ou PCP, pneumonia recorrente e deficiência da deficiência da $\alpha 1$ -antitripsina. O diagnóstico de DPOC deve ser considerado em pessoas com mais 35 anos que têm um fator de risco (fumador ou ex-fumador) e que apresentam dispneia de esforço, tosse crónica, produção crónica de expectoração, episódios de bronquite frequentes no inverno ou pieira.

xiii O rastreio de CHC está indicado para todas as pessoas com cirrose co-infectadas com VHB ou VHC (mesmo aqueles em que a infeção por VHC foi curada e a replicação do VHB está clinicamente suprimida) num contexto em que o tratamento para CHC está disponível. Embora a relação custo-benefício do rastreio para pessoas com fibrose em estadio F3* é discutível, vigilância pode ser considerada com base na avaliação de risco individual (<https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/>). Em pessoas com VHB sem cirrose, o rastreio de CHC deverá seguir as orientações do EASL vigentes. Fatores de risco para CHC nesta população incluem história familiar de CHC, etnia (asiáticos, africanos), VHD e idade > 45 anos. As linhas orientadoras do EASL propõem o uso da escala PAGE-B em caucasianos para avaliar o risco de CHC, porém tal escala não foi validada para PVVIH, ver págs 52, 71 e 95

* Ver tabela de valores-limite dos testes não-invasivos para a detecção de fibrose e cirrose significativas, página 102. A combinação de biomarcadores séricos, medidas de rigidez hepática e hemogramas ou avaliações frequentes pode incrementar a precisão, ver <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>

Parte II Terapêutica antirretroviral de PVVIH

Esta seção fornece uma visão geral sobre aspectos importantes na gestão clínica de pessoas que vivem com VIH em início ou a manter a TAR. As recomendações são baseadas numa série de evidências, em particular, as de ensaios clínicos randomizados. Outros dados foram tidos em consideração, incluindo estudos de coorte, e quando a evidência era limitada a melhor prática foi escolhida através de consenso do painel. A seção de TAR é ampla e, com a recomendação de iniciar a TAR independentemente da contagem de CD4, há uma seção dirigida à preparação para iniciar e manter a TAR. As recomendações de tratamento baseiam-se em medicamentos aprovados na Europa e variam desde o tratamento inicial aos esquemas de substituição com e sem falência virológica. Destacamos duas áreas importantes do TAR: a gravidez e a TB. Os detalhes sobre o uso de PrEP, em implementação progressiva na Europa, também foram incluídos.

Avaliação do grau de preparação das pessoas que vivem com VIH para iniciar e manter TAR^(ix)

Objetivo: ajudar as pessoas a iniciar e a manter TAR	
O início da TAR é recomendado para todas as PVVIH independentemente da contagem de CD4 para reduzir a morbidade e mortalidade associadas a infecção por VIH, e prevenir a sua transmissão (ensaio clínico START, HPTN 052, Estudo PARTNER) [1-3]. A evidência acumulada indica que o início de TAR no dia do diagnóstico é possível e aceitável para as pessoas que vivem com VIH. No entanto, é crítico avaliar o grau de preparação antes de iniciar TAR para dar oportunidade às pessoas que vivem com VIH para expressarem a sua preferência e a não se sentirem pressionadas a iniciar TAR de imediato, a menos que indicado clinicamente. Para o sucesso de TAR é necessário que a pessoa esteja preparada para iniciar e aderir a um regime terapêutico ao longo do tempo. Na trajetória entre a consciência do problema e a manutenção de TAR, distinguem-se cinco etapas. Ao conhecer em que etapa está a pessoa, o profissional de saúde pode usar técnicas apropriadas para ajudar a iniciar e manter a TAR.	Usar a técnica de WEMS⁽ⁱ⁾ para identificar a etapa de preparação da pessoa e iniciar a discussão com perguntas abertas: “Eu gostava de falar sobre os medicamentos para o VIH.” <esperar> “Qual a sua opinião?” Identificar a etapa de preparação e intervir em conformidade, com base na resposta obtida.⁽ⁱⁱ⁾ O início imediato de TAR (dia do diagnóstico) deve ser considerado, em particular, nas seguintes situações: - Em caso de infeção primária por VIH, especialmente nos casos com instalação súbita (em horas) de sinais e sintomas de meningoencefalite. Nesta situação, o médico pode iniciar de imediato TAR após rastreio positivo para VIH e antes de obter o resultado confirmatório como o de CV-VIH. - A vontade da pessoa que vive com VIH de iniciar de imediato. - Nos contextos onde a perda de seguimento seja provável quando não se inicie TAR de imediato.

Etapas de preparação para iniciar a TAR	
Precontemplação: “Eu não preciso, eu sinto-me bem” “Eu não quero pensar nisso”	Apoio: Respeitar a atitude da pessoa. / Tentar compreender as suas crenças de saúde e tratamentos. / Estabelecer confiança. / Fornecer informação concisa e personalizada. / Agendar a próxima consulta.
Contemplação: “Eu estou a avaliar a situação e sinto-me confuso”	Apoio: Permitir ambivalências. / Ajudar as pessoas a ver os prós e os contras. / Avaliar as necessidades de informação e estimular a procura de informação. / Agendar a próxima consulta.
Preparação: “Eu quero começar, eu penso que os medicamentos me permitirão levar uma vida normal”	Apoio: Reforce a tomada de decisão. / Decidir em conjunto qual o melhor esquema terapêutico. / Educar a pessoa sobre adesão, resistência aos medicamentos e efeitos secundários. / Discutir a integração da medicação na vida diária. / Avaliar a autoeficácia da pessoa. Perguntar: Quão confiante se sente para tomar os medicamentos como acordado (especificar)? Considerar formação em adesão: • Treino na toma de medicação, se possível MEMS, ex. caixa de comprimidos eletrónica • Toma oral assistida com suporte educacional • Usar ajudas: lembretes telefónicos, caixas de comprimidos • Envolver outras pessoas para apoio, quando apropriado
Ação: “Eu vou começar agora”	‘Verificação final’: Uma vez estabelecido o plano de tratamento, será que a pessoa é capaz de tomar a TAR e se TAR está disponível?
Manutenção: “Eu vou continuar.” ou “Eu tenho dificuldades em manter a medicação a longo prazo.” Advertência: A pessoa pode voltar a uma etapa anterior e regredir da “manutenção” para a “precontemplação”	Avaliar: Adesão a cada 3-6 meses⁽ⁱⁱⁱ⁾ Avaliação da adesão: Para as pessoas com boa adesão terapêutica: elogiar o sucesso. Avaliar: A autoperceção da capacidade para aderir e continuar o tratamento. Perguntar: Nos próximos 3-6 meses, sente-se capaz de tomar a medicação? Para pessoas com baixa adesão terapêutica: usar técnicas em espelho^(iv) e fazer perguntas abertas para identificar crenças disfuncionais. Avaliar: Etapa de preparação e oferecer apoio de acordo com a etapa Avaliar: Barreiras e facilitadores^(v) Agendar a próxima consulta e recomeçar o apoio

Existem múltiplas barreiras conhecidas que influenciam a decisão de iniciar TAR e a adesão	
Detetar e falar sobre problemas e facilitadores	
Considerar avaliação sistemática de: • Depressão^(iv), ver páginas 84-85 • Problemas cognitivos^(viii), ver página 88 • Abuso de álcool^(viii) ou uso de drogas recreativas, ver página 51	Ponderar falar sobre: • Apoio social e divulgação do estatuto serológico • Seguro de saúde e continuidade da dispensa da medicação • Fatores relacionados com o tratamento
Reconhecer, discutir e atenuar os problemas, sempre que possível, de forma multidisciplinar.	

- i WEMS: Esperar (> 3 seg)/ Reformular/Devolver/Resumir [4]
- ii A pessoa que se apresenta na consulta pode estar em diferentes etapas de preparação para iniciar o tratamento: precontemplação, contemplação e preparação. A primeira etapa consiste em avaliar o nível e atuar em conformidade. No caso de diagnóstico tardio (< 350 CD4 células/μl), o início de TAR não deve ser adiado. A pessoa deve ser vigiada de forma mais frequente e apoiada. Agendar a próxima consulta num curto espaço de tempo (i.e. 1-2 semanas).
- iii Sugestões para questões de adesão: “Nas últimas 4 semanas quantas vezes se esqueceu de tomar a TAR: todos os dias, mais do que 1 vez por semana, 1 vez por semana, 1 vez a cada 2 semanas, 1 vez por mês

ou nunca?” / “Esqueceu-se de 1 toma mais do que 1 vez de seguida?” [5]

- iv Espelhar: devolver o que a pessoa disse ou demonstrou de forma não verbal (ex. raiva ou decepção) SEM introduzir novos assuntos com questões ou dando informação.
- v Adesão ao tratamento a longo-prazo[6]
- vi PHQ-2 ou PHQ-9 [7]. Meta-análise mostrou uma relação consistente entre a depressão e a não adesão à TAR que não se limita às pessoas com depressão clínica. Como tal a avaliação e a intervenção na redução da gravidade dos sintomas depressivos, mesmo em níveis subclínicos é importante. Perguntar: “Nas últimas 2 semanas com que frequência se sentiu incomodado com algum dos seguintes problemas? 1. Pouco interesse ou prazer em fazer coisas; 2. Sentir-se deprimido ou sem esperança. Respostas: Não (0) / Vários dias (1) / Mais de metade dos dias (2) / Quase todos os dias (3). Se a pessoa pontuar 2 ou mais, devem ser colocadas mais sete perguntas, ver [8]
- vii Perguntar: “Sente dificuldade em concentrar-se no seu dia-a-dia?” / “Sente que o seu raciocínio está lento?” / “Sente que tem problemas de memória?” / “Os seus familiares ou amigos já lhe disseram que tem problemas de memória ou dificuldade em se concentrar?” [9]
- viii Recomenda-se a ferramenta AUDIT-Fast para determinar o uso abusivo de álcool: “Com que frequência bebeu 6 ou mais unidades (se mulher), ou 8 ou mais (se homem), numa única vez no último ano?” Nunca = 0, Menos de 1 vez por mês = 1, Mensalmente = 2, Semanalmente = 3, Diário ou quase diário = 4. Parar se a pontuação é 0 (Nunca). Fazer mais perguntas se a pontuação é 1, 2, 3 ou 4; ver [10]
- ix Algoritmo adaptado de [11]

Recomendações para o início de TAR em pessoas com infecção crónica pelo VIH sem exposição anterior a ARV⁽ⁱ⁾

As recomendações têm em conta o nível de evidência, o grau de progressão da infeção por VIH e a presença de, ou alto risco de, desenvolvimento de vários tipos de patologias (comorbilidades).

A TAR é recomendada a todas as pessoas adultas com infecção crónica por VIH, independentemente da contagem das células CD4⁽ⁱⁱ⁾

ⁱ A TAR deve ser sempre recomendada independentemente do valor da contagem de células CD4. Em situações específicas (i.e baixa contagem de CD4 ou gravidez), existe uma maior urgência para iniciar TAR de imediato.

- Nas pessoas com IOs, o início da TAR pode ser adiado, ver página 104, para iniciar TAR na presença de IOs específicas. Para decidir o melhor momento do início de TAR em pessoas com tuberculose, ver página 20
- Uma exceção possível para o início imediato de TAR será nas pessoas com elevadas contagens de CD4 e CV-VIH<1000 cópias/ml, embora mesmo nessas o início imediato de TAR tenha demonstrado aumento da contagem de CD4, redução da inflamação e diminuição do risco de quadros clínicos como recidivas com CV-VIH elevadas e prevenção da transmissão do VIH.
- O teste de resistência genotípico prévio ao início de TAR está recomendado, idealmente no momento de diagnóstico; caso contrário, imediatamente antes de iniciar TAR.
- Se é necessário iniciar TAR antes dos resultados do teste de resistências genotípico, está recomendado a inclusão de medicamentos com elevada barreira genética no regime de primeira linha (ex. um IP/r, IP/c ou DTG ou BIC combinado com TDF/FTC, TAF/FTC, TDF/3TC ou ABC/3TC)
- Quer seja o início rápido, possivelmente no mesmo dia, da TAR proposto para os casos de diagnóstico recente ou adiado até a realização de exames complementares depende do enquadramento e circunstâncias clínicas, indicações médicas para início imediato de TAR e risco de perda de ligação. Para reduzir o risco de perda de seguimento, entre o diagnóstico e o início da TAR, as barreiras estruturais que atrasem o processo devem ser discutidas.

Esquemas iniciais de tratamento para adultos "naives"

Antes de selecionar um regime de TAR, é essencial rever:

- Se uma mulher **deseja engravidar**: [Medicamentos antirretrovirais não recomendados para mulheres que desejam engravidar](#)
- Se uma mulher está **grávida**: [Regimes antirretrovirais para mulheres grávidas sem exposição anterior a TAR](#)
- Se uma pessoa tem uma **infecção oportunista**: [Início de TAR em pessoas com infecções oportunistas](#)
- Se uma pessoa tem **TB**: [Regimes antirretrovirais em coinfeções TB/VIH](#)
- Se uma pessoa tem potenciais **comorbidades limitantes do tratamento**: [Seção de comorbidades, ajuste de dose para insuficiência renal e hepática](#)
- Se uma pessoa toma **outros medicamentos**: [Interações medicamentosas](#)
- Se uma pessoa tem **Dificuldades ao engolir**: [Administração de ARVs em pessoas com infecção crónica pelo VIH e dificuldades ao engolir](#)

A) Regimes recomendados (um dos seguintes deve ser selecionado) ***

Dentre todos os regimes recomendados para pessoas que vivem com a infeção pelo VIH que iniciam TAR, favorece-se o uso IInt não potenciado com uma elevada barreira genética (DTG ou BIC) como um terceiro agente preferencial. Definir os regimes antirretrovirais individualmente é essencial uma vez que outras classes de terceiros agentes (ex. IP/b) poderá ser indicado na ocorrência de resistências.

* Apenas fármacos actualmente licenciados para início de TAR pela EMA são consideradas (em ordem alfabética)

** Um número crescente de genéricos é hoje disponível, e o seu uso pode levar à uma grande poupança de recursos. O uso de medicamentos genéricos nos regimes deve então ser estimulado, mesmo que não sejam monoterapias, como foi demonstrado em estudos recentes que resultados virológicos semelhantes em PVVIH naïve que receberam um ou dois comprimidos 1 x dia

Esquemas	Principais requisitos	Orientações adicionais (notas)
Esquemas recomendados		
2 ITRN + IInt (PREFERENCIAL)		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo	I (ABC: HLA-B*57:01, risco cardiovascular)
TAF/FTC ou TDF/FTC ou TD-F/3TC + DTG		II (TDF: tipos de precursor. toxicidade renal e óssea. dose TAF) III ganho de peso
TAF/FTC/BIC		
TAF/FTC ou TDF/FTC ou TD-F/3TC + RAL 1 x dia ou 2 x dia		II (TDF: tipos de precursor. toxicidade renal e óssea. dose TAF) IV (dose RAL)
1 ITRN + IInt		
DTG + 3TC	HBsAg negativo CV-VIH < 500,000 cópias/mL contagem CD4 > 200 células/μL	
2 ITRN + ITRNN		
TAF/FTC ou TDF/FTC ou TD-F/3TC + DOR TDF/3TC/DOR		II (TDF: tipos de precursor. toxicidade renal e óssea. dose TAF) V (DOR: HIV-2)
TAF/FTC ou TDF/FTC ou TD-F/3TC + RPV TAF/FTC/RPV TDF/FTC/RPV	CD4 contagem > 200 células/μL CV-VIH < 100,000 cópias/mL Não com inibidor de bomba de prótons Com comida	II (TDF: tipos de precursor. toxicidade renal e óssea. dose TAF) VI (RPV: HIV-2)
2 ITRN + IP/r ou IP/c		
TAF/FTC ou TDF/FTC ou TD-F/3TC + DRV/c ou DRV/r TAF/FTC/DRV/c	Com comida	II (TDF: tipos de precursor. toxicidade renal e óssea. dose TAF) VII (DRV/r: risco cardiovascular)
esquemas alternativos		
2 ITRN + IInt		
ABC/3TC + RAL 1 x dia ou 2 x dia	HBsAg negativo HLA-B*57:01 negativo	I (ABC: HLA-B*57:01, risco cardiovascular) IV (dose RAL)
TDF/FTC/EVG/c TAF/FTC/EVG/c	Com comida	II (TDF: tipos de precursor. toxicidade renal e óssea) VIII (EVG/c: usar em insuficiência renal)
2 ITRN + ITRNN		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo CV-VIH < 100,000 cópias/mL Ao deitar ou 2 horas antes jantar	I (ABC: HLA-B*57:01, risco cardiovascular) IX (EFV: ideação suicida. HIV-2 ou HIV-1 subtipo 0)
TAF/FTC ou TDF/FTC ou TD-F/3TC + EFV TDF/FTC/EFV	Ao deitar ou 2 horas antes jantar	II TDF: tipos de precursor. toxicidade renal e óssea dose TAF IX (EFV: ideação suicida. HIV-2 ou HIV-1 subtipo 0)

2 ITRN + IP/r ou IP/c		
ABC/3TC + ATV/c ou ATV/r	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo CV-VIH < 100,000 cópias/mL Não com inibidor de bomba de prótons Com comida	I (ABC: HLA-B*57:01, risco cardiovascular) X (ATV/b & toxicidade renal)
ABC/3TC + DRV/c ou DRV/r	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo Com comida	I (ABC: HLA-B*57:01, risco cardiovascular) VII (DRV/r e risco cardiovascular)
TAF/FTC ou TDF/FTC ou TDF/3TC + ATV/c ou ATV/r	Não com inibidor de bomba de prótons Com comida	II (TDF: tipos de precursor, toxicidade renal e óssea, dose TAF) X (ATV/b: toxicidade renal)
Outras combinações		
RAL 400 mg 2 x dia + DRV/c ou DRV/r	HBsAg negativo CV-VIH < 100,000 cópias/mL CD4 > 200 células/μL Com comida	VII (DRV/r: risco cardiovascular)

Informação adicional:

- I ABC é contraindicado se HLA-B*57:01 positivo. Mesmo com HLA-B*57:01 negativo, aconselhamento sobre risco de reacção alérgica é recomendado. O uso de ABC deve ser reservado em pessoas com risco cardiovascular elevado (> 20%)
- II Em alguns países, o TDF é rotulado com 245 mg ao invés de 300 mg para referir a quantidade do pró-fármaco (tenofovir disoproxil) em lugar do sal de fumarato (tenofovir disoproxil fumarate). Opções genéricas de TDF encontram-se disponíveis, que ao invés de fumarato utilizam fosfato, maleato, e sais de succinato. Essas formas são permutáveis entre si.
Quando disponível, combinações com TDF podem ser substituídas pelas mesmas combinações com TAF. TAF é usado em 10 mg quando associados com fármacos que inibem P-gp, e a 25 mg quando associados com fármacos que não inibem P-gp
A decisão de usar TDF ou TAF depende das características individuais e disponibilidade dos fármacos. Até agora, há dados limitados quanto ao uso a longo-termo para TAF.
Se a combinação TAR não incluir potenciadores, TAF e TDF tem um risco a curto-prazo semelhante quanto a efeitos renais adversos o que leva a descontinuação e fraturas ósseas.
TAF*** deve ser considerado como primeira opção**** relativamente a TDF em indivíduos com:
 - comprovado ou elevado risco cardiovascular, ver página 64;
 - em associação com fármacos com nefrotoxicidade ou toxicidade a TDF anterior, ver página 65;
 - osteoporose / osteopénia progressiva, pontuação FRAX elevada ou fatores de risco, ver página 61;
 - historial de fraturas de fragilidade, ver páginas 61 e 63

*** Há dados escassos quanto ao uso de TAF com TFG < 30 mL/min

**** Opinião de especialistas dependente de dados clínicos

- III Dois ensaios randomizados controlados (na África do Sul e Camarões) demonstraram que, comparado com EFV, o tratamento com DTG em pessoas "naïve" estava associado com ganho de peso em combinação com TAF/FTC, TDF/FTC ou TDF/3TC. Tal efeito foi mais relevante em mulheres sob tratamento com DTG e TAF [12], [13]
- IV RAL pode ser usado como RAL 400 mg 2x dia ou RAL 1200 mg (dois comprimidos, 600 mg) 1 x dia. Nota: RAL 1 x dia não deve ser utilizado com indutores (i.e. fármacos para TB, antiepilépticos) ou catiões divalentes (i.e. Cálcio, magnésio, ferro), devendo ser ministrado RAL 2x dia
- V DOR não é activo contra VIH-2
- VI RPV não é activo contra VIH-2
- VII Um estudo isolado demonstrou um aumento do risco cardiovascular no uso cumulativo de DRV/r [14]
- VIII TDF/FTC/EVG/c usar apenas se TFG ≥ 70 mL/min. Recomenda-se que TDF/FTC/EVG/c não seja iniciado em pessoas com TFG < 90 mL/min a menos que seja o tratamento de eleição.
- IX EFV: não deve ser utilizado se há registo de história prévia de suicídio ou doença mental; não é activo contra VIH-2 e VIH-1 subtipo O
- X Toxicidade renal potencial com ATV/b

Infeção primária por VIH

Definição de infeção primária por VIH^(i-iv)

- Exposição de alto risco nos últimos 6 meses e
- Vírus detetável no plasma (antígeno p24 e/ou RNA do VIH) e/ou
- Evolução da reatividade do anticorpo para VIH (de negativo ou indeterminado para positivo)
- Com ou sem sinais clínicos.

Classificação da infeção primária por VIH^(i-iv)

- Infeção Aguda: deteção de VIH (Ag p24 e/ou RNA-VIH) na ausência de anticorpo para VIH.
- Infeção Recente: deteção de anticorpo VIH; até 6 meses após a infeção.

Iniciar o tratamento durante a infeção aguda^(v)

O tratamento da infeção aguda por VIH está recomendado para todas as pessoas. Algumas circunstâncias indicam a necessidade de tratamento imediato.

Circunstâncias em que o tratamento imediato está recomendado:

Infeção aguda
Sintomas graves ou prolongados
Doença neurológica
Idade ≥ 50 anos
Contagem de CD4 < 350 células/μL
Gravidez

A recomendação baseia-se na:

- Melhoras dos sintomas da infeção primária, quando presentes, particularmente os generalizados severos e/ou a doença neurológica
- Benefícios demonstrados do tratamento precoce:
 - virológicos: diminuição dos valores de ajuste da CV-VIH e da dimensão do reservatório viral; redução da evolução genética viral
 - imunológicos: diminuição da ativação imunológica e inflamação; preservação da função imunológica e integridade do tecido linfático; possível proteção neuro-gástrica, possível otimização do controle pós-tratamento e resposta a futuras estratégias de erradicação
- Intervalo habitualmente curto entre a identificação da infeção primária pelo VIH e a contagem de CD4 < 500 células/μL.
- Benefícios potenciais para a comunidade: reduzido risco de transmissão. A maioria das infeções são transmitidas por pessoas que desconhecem o seu estatuto relativo ao VIH. Dado que a PrEP permitirá um diagnóstico mais precoce, será muito relevante para a redução da transmissão o tratamento dessas pessoas o mais rápido possível.
- Redução da ansiedade e facilitação da notificação to contacts
As pessoas que vivem com VIH devem ser aconselhadas on indications e benefícios do tratamento precoce, apesar da ausência de melhores benefícios clínicos a longo termo demonstrados^(v)
Uma vez iniciado o tratamento, deve ser mantido. A interrupção subsequente não está recomendada.

Seleção do tratamento

- As pessoas que vivem com VIH devem ser consideradas prioritárias no recrutamento para ensaios clínicos ou estudos de investigação sobre estratégias de cura da infeção por VIH.
- Qualquer uso de PrEP ou PEP deve ser mencionado e tido em consideração no processo de seleção do regime inicial.
- Os testes de resistência estão recomendados em todos os casos após o diagnóstico, assim que possível. O teste de resistência genotípico é recomendado.
- O tratamento pode ter de ser iniciado antes da obtenção dos resultados dos testes de resistência. Nesses casos, preferencialmente deve-se iniciar com a inclusão de medicamentos como um IP/b ou um Int (DTG or BIC) com elevada barreira genética, de maneira a aumentar de forma geral a barreira à resistência do regime. Uma vantagem eventual ao selecionar DTG ou BIC é uma supressão viral mais rápida. O benefício ao combinar um IP/r com um Int necessita ainda de evidências. A combinação de TDF ou TAF, FTC, com DRV/b, DTG ou BIC, deverá portanto ser considerada, e o regime ajustado, se necessário, assim que os testes de resistência estiver disponível e a supressão da CV for atingida. Nos países onde estas combinações não estejam disponíveis, dados nacionais epidemiológicos sobre prevalência e padrões de transmissão de resistências aos medicamentos (se existentes e suficientemente representativos) podem ajudar na seleção das combinações mais adequadas.

Outras considerações

- Todas as pessoas que vivem com VIH devem ser rastreadas para outras IST (ex. sífilis, gonorreia, clamídia), VHB, VHC e HPV, páginas 7-8. A seroconversão para anticorpos pode ser tardia e a pesquisa de RNA viral pode ser necessária para identificar uma infeção por VHC aguda, página 101
 - Todas as mulheres que vivem com VIH em idade reprodutiva devem fazer teste de gravidez.
 - Todas as pessoas que vivem com VIH devem ser informadas sobre o elevado risco de transmissão, as medidas preventivas da transmissão e da importância de notificar os parceiros.
- i O RNA do VIH1 torna-se detetável no plasma por volta do 11º dia após a exposição, aproximadamente 7 dias antes do antígeno p24 e cerca de 12 dias antes dos anticorpos para VIH.
- ii Quando disponíveis, padrões de reatividade de Western Blot (WB) ou Immunoblot podem ser usados para definir os estádios de infeção:
- Estádio I: RNA VIH positivo apenas (em média, duração 5 dias); níveis de carga viral VIH em média 2 000 cópias/ml (IQR 300-20 000 cópias/ml) e são inferiores a 100 cópias/ml em aproximadamente 10% das PVVIH. Níveis baixos de carga viral devem ser interpretados com cuidado devido ao risco de falsos-positivos (por exemplo devido a contaminação).
 - Estádio II: Apenas positivos para RNA VIH e Ag p24 (5.3 dias em média). NB: os níveis de CV VIH são habitualmente superiores a 10 000 cópias/ml.
 - Estádio III: RNA VIH, Ag p24 e anticorpos VIH positivos por ELISA sem bandas específicas no WB (3.2 dias em média).
 - Estádio IV: igual ao Estádio III mas com padrão indeterminado WB (5.6 dias em média).
 - Estádio V: igual ao Estádio III, mas com padrão reativo WB sem reatividade p31 (69.5 dias em média).
 - Estádio VI: igual ao Estádio III mas com reatividade completa WB incluindo a banda p31 (indeterminado).
- iii Todas as pessoas com CV VIH detetável e com serologia negativa ou indeterminada devem repetir a pesquisa de anticorpos anti-VIH num teste subsequente. O intervalo de rastreio (até ao estádio V) é de 1 semana.
- iv Alguns centros de rastreio podem ter acesso a marcadores de sero-incidência (por exemplo, testes de avididade de anticorpos) que identificam uma infeção transmitida nos 3 a 6 meses anteriores. A confiança nestes testes varia e os resultados devem ser interpretados com cuidado quando são os únicos indicadores de infeção recente.
- v Possíveis desvantagens do início de tratamento na infeção aguda: não existe evidência firme e sustentada de que o tratamento durante a fase aguda da infeção resulta em benefício clínico a longo prazo (comparativamente a começar o tratamento depois da infeção aguda). Um pequeno subconjunto de pessoas que vivem com VIH pode controlar a infeção sem tratamento (controladores de elite).

Ver as aulas em vídeo online [When to start ART-Part 1](#), [When to start ART-Part 2](#), [What ART to start-Part 1](#) e [What ART to start-Part 2](#) do curso Clinical Management of HIV da EACS.

Estratégias de mudança terapêutica para pessoas com supressão virológica

Definição de supressão virológica

Os ensaios clínicos que exploraram estratégias de mudança terapêutica definiram supressão como CV VIH < 50 cópias/ml durante pelo menos 6 meses.

Indicações

1. **Toxicidade documentada** por um ou mais dos medicamentos antirretrovirais incluídos no regime. Exemplos desta mudança reativa: lipoatrofia (d4T e ZDV), efeitos adversos no SNC (EFV, DTG), diarreia (IP/r) e icterícia (ATV), tubulopatia renal proximal e diminuição da densidade óssea (TDF), ver [Classes de medicamentos e efeitos secundários de TAR](#).
2. **Prevenção de toxicidade a longo termo.** Exemplo desta mudança proativa: prevenção de lipoatrofia em pessoas medicadas com d4T ou ZDV e prevenção da tubulopatia renal proximal com TDF, ver [Classes de medicamentos e efeitos secundários de TAR](#). Isto pode incluir as receios da pessoa sobre segurança.
3. **Evitar interações medicamentosas**, página 26. Isto inclui mudanças de TAR no início do tratamento para VHC para evitar AADs, ver [Interações medicamentosas entre AADs e ARVs](#).
4. **Planejar gravidez**, ver [Medicamentos antirretrovirais não recomendados para mulheres que desejam ser mães ou engravidar enquanto em TAR](#).
5. **Envelhecimento e/ou comorbilidade** com possível impacto negativo dos medicamentos no esquema terapêutico, ex., risco de DCV, parâmetros metabólicos.
6. **Simplificação:** reduzir o número de comprimidos, ajustar a restrições alimentares, aumentar a adesão e reduzir a necessidade de monitorização.
7. **Proteção contra VHB:** infecção ou reactivação com a introdução de tenofovir no regime.
8. **Reforço do regime:** Aumentar a barreira genética de um regime a fim de prevenir resistências (ex. em pessoas com adesão reduzida)
9. **Redução de custos:** mudança para genéricos dentro do regime atual, se possível.

Princípios

Os médicos devem rever os possíveis efeitos adversos ou problemas de tolerabilidade dos esquemas terapêuticos atuais. O fato de a CV-VIH estar suprimida não faz com que a pessoa que vive com VIH esteja bem adaptada e a tolerar o esquema terapêutico.

1. Os objetivos da modificação do tratamento devem eliminar ou melhorar os efeitos adversos, facilitar o tratamento adequado das comorbilidades e aumentar a qualidade de vida. A primeira preocupação quando se muda o tratamento deve ser a manutenção da supressão virológica. Nas pessoas sem falências virológicas prévias e sem resistências arquivadas, as mudanças terapêuticas não comportam risco elevado de falência terapêutica se os clínicos selecionarem uma das combinações de 1ª linha recomendadas. A maioria dos ensaios clínicos que demonstraram não inferioridade do novo esquema após uma mudança excluíram ativamente pessoas com falências virológicas prévias.
2. A revisão completa de TAR com CV-VIH, problemas de tolerabilidade e resistência genotípica cumulativa devem ser realizada antes de qualquer troca de medicamentos.
3. Mudanças dentro da mesma classe de medicamentos (ex. TDF/FTC -> TAF/FTC, EFV -> RPV) são geralmente virológicamente seguras se equivalentes em potência e não há presença de resistência.
4. Mudanças transversais dentro de classes distintas de um único medicamento com a mesma barreira genética (por exemplo, EFV por RAL) é normalmente seguro na ausência de resistências ao novo medicamento.
5. Em casos de registo de falência virológica, com ou sem evidência de resistência, mudanças devem ser planeadas cuidadosamente quando resultam em uma menor barreira genética. Um IP/b pode ser mudado apenas para um ATV não potenciado, um ITRNN, IInts RAL e EVG apenas se a atividade completa dos 2 ITRN no novo esquema for apoiada por dados de resistência, histórico da TAR e resultados da CV-VIH anteriores (ver 2.) Dada a maior barreira genética de DTG e BIC, é ainda incerto se

uma mudança para regimes baseados nesses também pede atividade completa dos 2 ITRNs na combinação.

6. Antes de mudar, as opções de tratamento restantes em caso de potencial falência virológica do novo esquema devem ser consideradas. Isto exige conhecimento sobre o perfil de resistência do novo regime. Por exemplo, algumas mutações (ex. K65R ou M184I/V) podem afectar a atividade dos mais comuns STRs e excluir seu uso futuro. Particularmente, ao reduzir o número de medicamentos num regime ou a sua barreira genética, as probabilidades de elaborar um esquema totalmente supressor após a potencial falência na sequência da mudança deve ser ponderada.
7. Genotipagem de DNA proviral pode ser útil em pessoas com falências virológicas múltiplas, registo de resistências não disponível ou viremia baixa no momento da mudança. Os resultados devem ser considerados com cautela porque podem não detectar mutações de resistência prévias e detectar outras clinicamente irrelevantes. Assim sendo, a genotipagem de DNA proviral como rotina não é recomendada.
8. Quando considerando um novo esquema, os médicos devem rever cuidadosamente a possibilidade de existência de interações medicamentosas entre os antirretrovirais e a medicação concomitante que pode levar a uma disponibilidade do medicamento deficiente ou toxicidade, bem como o defasamento da indução ou bloqueio dos enzimas hepáticos na sequência da descontinuação do medicamento lesivo. Exemplos: toxicidade aumentada de TDF com um IP/b ou um aumento na disponibilidade de metformina com DTG.
9. Se a alteração terapêutica implica parar TDF e não iniciar TAF, os médicos devem verificar o estatuto serológico da infecção por VHB (evitar descontinuação de TDF nas pessoas com hepatite B crónica e avaliar a vacinação para VHB)
10. Após uma alteração terapêutica a pessoa deve ser avaliado em breve (ex. 4 semanas) para verificar a manutenção da supressão e avaliar possíveis toxicidades no novo esquema.
11. Se a pessoa que vive com VIH está medicada e tolera uma combinação que já não é considerada como melhor opção, não necessita de mudar, por exemplo, pessoas que toleram combinações com EFV.
12. Ver aula em vídeo online [How to Change ART](#) do curso Clinical Management of HIV da EACS

Terapêutica dupla

Terapêutica dupla com evidência em ensaios clínicos de larga escala randomizados ou meta-análise

DTG + RPV
3TC + DTG
3TC + (DRV/r ou DRV/c)
3TC + (ATV/r ou ATV/c)

Estas estratégias terapêuticas duplas não foram mais associadas a recidiva virológica, em ensaios clínicos, que a estratégias terapêuticas triplas. Houve alguns casos de aquisição de resistência com DTG + RPV.

Opções de terapêutica dual com evidências apenas em ensaios clínicos de pequena escala:

DRV/b+ RPV

Nas pessoas com supressão de CV VIH < 50 cópias/ml nos últimos 6 meses estas terapêuticas duplas devem ser ministradas apenas se

- a) não houver registo de resistência e
- b) houver ausência de coinfeção crónica por VHB

Estratégias não recomendadas

- a. Monoterapia com um IP/b
- b. Monoterapia com DTG
- c. Combinações duplas ou triplas de ITRNs
- d. Combinações duplas específicas, i.e. 1 ITRN + 1 ITRNN ou 1 ITRN + 1 IP não potenciado, 1 ITRN + RAL, MVC + RAL, IP/r ou IP/c + MVC, ATV/r ou ATV/c + RAL
- e. Terapêutica intermitente, interrupções sequenciais ou prolongadas do tratamento

Falência virológica

Definição	SUPRESSÃO INCOMPLETA: CV-VIH > 200 cópias/mL ao mês 6 ⁽ⁱ⁾ depois de iniciar terapia em PVVIH sem TAR anterior RECIDIVA: CV-VIH > 50 cópias/mL confirmada em pessoas com CV-VIH indetectável.
Medidas gerais	Avaliar a potência esperada do tratamento Avaliar a adesão, cumprimento, tolerabilidade, interações medicamentosas e alimentares e problemas psicossociais Realizar teste de resistências sob TAR no momento de falência virológica (disponível por rotina para níveis de CV VIH > 350-500 cópias/ml e em laboratórios especializados para níveis virêmicos inferiores) e pesquisar histórico de mutações de resistência Testar tropismo se MVC considerado Considerar TDM Rever histórico de uso de TAR Identificar opções de tratamento e medicamentos/combinações ativas ou potencialmente ativas
Gestão da falência virológica (FV)	Se CV VIH > 50 e < 200 cópias/ml: Avaliar adesão Avaliar CV-VIH após 1 a 2 meses ⁽ⁱⁱ⁾ Se o teste de genotipagem não é viável, considerar mudar a combinação com base na TAR anterior e histórico de resistências Se CV-VIH > 200 cópias/ml confirmada: Mudar o tratamento assim que possível. As mudanças podem depender dos resultados dos testes de resistência: Sem mutações de resistência: reavaliar adesão e realizar TDM Com mutações de resistência: mudar para um tratamento supressor com base no histórico de uso de ARV; aconselha-se discussão multidisciplinar entre peritos Objetivo do novo tratamento: CV-VIH < 50 cópias/ml em 6 meses

Em caso de mutações de resistência	Recomendações gerais: Usar pelo menos 2 e preferivelmente 3 medicamentos ativos no novo regime (incluindo medicamentos ativos de classes previamente usadas) considerando as mutações de resistência presentes e análise atual e prévias de GT O novo tratamento deve incluir pelo menos um IP/r totalmente ativo (ex. DRV/r) e um medicamento de uma classe não usada anteriormente, por exemplo IF, IInt ou antagonista CCR5 (apenas se o teste de tropismo identificar vírus R5) ou 1 ITRNN (ex. ETV) validado por um teste genotípico Por outro lado, uma combinação pode incluir DTG (quando totalmente ativo) mais 2 ITRNNs, dos quais pelo menos 1 é totalmente ativo. Adiar a mudança se estiverem disponíveis < de 2 medicamentos ativos, de acordo com os resultados de resistência, exceto nas pessoas com contagem CD4 < 100 células/μl ou com elevado risco de deterioração clínica e cujo objetivo seja preservar a função imunitária através de redução parcial da CV-VIH (redução > 1*log ₁₀) mediante a reutilização de medicamentos Se opções limitadas, considerar medicamentos novos ou experimentais e facilitar a inclusão em ensaios clínicos (mas evitar a monoterapia funcional). Aqueles com resultados promissores incluem o anticorpo humanizado ibalizumab e o inibidor de ligação fostemsavir (ainda não autorizado pela EMA) A interrupção do tratamento não está recomendada Considerar continuação de 3TC ou FTC em situações particulares mesmo com mutações de resistência documentadas (M184V/I) Se estão disponíveis muitas opções, os critérios para a seleção incluem: simplicidade do regime, avaliação dos riscos de toxicidade, interações medicamentosas e terapêutica de resgate futura
---	--

- i Nas pessoas com elevada CV-VIH de base (> 100 000-500 000 cópias/mL) atingir a supressão viral pode demorar mais do que 6 meses.
- ii Na ausência de resistência e em pessoas totalmente aderentes ao tratamento, pondere a viremia não-suprimível causada por proliferação celular^[15]

Ver aula em vídeo online [Adherence and Prevention of HIV Drug Resistance](#) do curso Clinical Management of HIV da EACS

Tratamento de grávidas com infeção pelo VIH ou que consideram a gravidez

Cenários para grávidas ou mulheres que planeiam engravidar

1. Mulheres que planeiam engravidar ou que engravidam sob TAR	Manter TAR, excepto se estiver sob um regime contra-indicado durante a gravidez (ver Tabelas 1 e 2)
2. Mulheres que engravidam sem história de tratamento (naïve)	Iniciar TAR assim que possível é altamente recomendado (ver Tabela 3)
3. Mulheres cujo seguimento se inicia tardiamente no segundo trimestre ou no terceiro trimestre	Iniciar ARV de imediato (ver Tabela 2) considerar RAL ou DTG como tratamento de eleição para obter declínio rápido da CV VIH e para assegurar CV-VIH indetetável durante o parto
4. Mulheres com CV-VIH indetetável no 3º trimestre	Realizar teste de resistência e considerar mudar para ou adicionar Ilnt (RAL ou DTG) para obter declínio rápido da CV VIH
5. Mulheres com CV-VIH > 50 cópias/mL na semana 34-36 de gravidez	Cesariana a ser planeada na semana 38, Ver parto e aleitamento, pág 19
6. Mulheres diagnosticada no parto	Ver parto e aleitamento, pág 19

Tabela 1. Medicamentos ARV não recomendados para mulheres que planeiam engravidar

FÁRMACO	Motivo
Ilnt	
DTG	Elevados riscos de defeitos do tubo neural se usado na periconcepção. Deve ser substituído por outro fármaco

Tabela 2. Medicamentos ARV não recomendados para mulheres que engravidam enquanto em TAR

FÁRMACO	Motivo
ITRN	
TAF	Dados insuficientes sobre segurança e eficácia na gravidez
Ilnt	
RAL qd	Dados insuficientes sobre segurança e eficácia na gravidez
BIC	Dados insuficientes sobre segurança e eficácia na gravidez
DTG	Elevados riscos de defeitos do tubo neural se usado na periconcepção
EVG/c	Níveis baixos durante a gravidez
ITRNN	
DOR	Dados insuficientes sobre segurança e eficácia na gravidez
IP	
ATV/c	Níveis baixos durante 2º e 3º trimestre
DRV/c	Níveis baixos durante 2º e 3º trimestre
OUTROS	
COBI	Níveis baixos durante 2º and 3º trimestre, níveis subterapêuticos de fármacos potenciados devem ser esperados

Tabela 3. Esquemas antirretrovirais para grávidas naïve

Pregnant women should be monitored monthly or bimonthly (depending on prior adherence and length of prior virological suppression) and as close as possible to the predicted delivery date. HIV-VL should be tested every two months of pregnancy and including 36 weeks of gestation.

Esquemas	Principais requisitos	Orientações adicionais (notas)
Esquemas recomendados		
2 ITRN + Ilnt (PREFERENCIAL)		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	Iniciar após 8 semanas de gestação HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo	I (ABC: HLA-B*57:01, pode adiar início de TAR) II (DTG: risco de defeitos de tubo neural durante periconcepção)
TDF/FTC ou TDF/3TC + DTG	Iniciar após 8 semanas de gestação	III (Tenofovir) II (DTG: risco de defeitos de tubo neural durante periconcepção)
TDF/FTC ou TDF/3TC + RAL 400 mg 2 x dia		III (Tenofovir) IV (RAL na gravidez, dose bdiária)
2 ITRN + IP/r		
TDF/FTC ou TDF/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg 2 x dia	Com comida	III (Tenofovir) V (dose DRV) VI (potenciação COBI)

Esquemas alternativos		
2 ITRN + Int		
ABC/3TC + RAL 400 mg 2 x dia	HBsAg negativo HLA-B*57:01 negativo	I (ABC: HLA-B*57:01, pode adiar início de TAR) IV (RAL na gravidez, dose bdiária)
2 ITRN + ITRNN		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo HIV-VL < 100,000 cópias/mL Ao deitar ou 2 horas antes jantar	I (ABC: HLA-B*57:01, pode adiar início de TAR) VII (EFV HIV-2 & subtipo O)
TDF/FTC ou TDF/3TC + EFV TDF/FTC/EFV	Ao deitar ou 2 horas antes jantar	III (Tenofovir) VII (EFV HIV-2 & subtipo O)
TDF/FTC ou TDF/3TC + RPV TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/ μ L HIV-VL <100,000 cópias/mL Não com inibidor de bomba de protões Com comida	II (Tenofovir) VIII (exposição à RPV durante 2º e 3º trimestre, HIV-2) IX (Interações)
2 ITRN + IP/r		
ABC/3TC + ATV/r	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo HIV-VL < 100,000 cópias/mL Não com inibidor de bomba de protões Planear bloqueadores de H2 recomendado Com comida	I (ABC: HLA-B*57:01, pode adiar início de TAR) VI (potenciação COBI) IX (Interações) X (hiperbilirrubinémia materna)
TDF/FTC ou TDF/3TC + ATV/r	Não com inibidor de bomba de protões Planear bloqueadores de H2 recomendado Com comida	VI (potenciação COBI) IX (Interações) X (hiperbilirrubinémia materna)
ABC/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg 2 x dia	HLA-B*57:01 negativo e HBsAg negativo Com comida	I (ABC: HLA-B*57:01, pode adiar início de TAR) V (dose DRV) VI (potenciação COBI)
Outros medicamentos não recomendados como terapia inicial em PVVIH mas com evidência de segurança durante gravidez		
AZT		XI (acesso) XII (toxicidade)
LPV/r	Aumento de dose recomendado no 3º trimestre de gravidez	XI (acesso) XIII(toxicidade)

Recomendações adicionais

- I: ABC é contra-indicado se HLA-B*57:01 positivo. Mesmo que HLA-B*57:01 negativo, aconselhamento para risco HSR é ainda obrigatório. Se os testes para HLA-B*57:01 levam a adiar o início da TAR, considerar outra base de tratamento recomendada
- II: Dados da coorte observacional Tsepamo indicam a ocorrência de defeitos do tubo neural em 3 em 1000 nascimentos entre mulheres em DTG, um pequeno mas significativo aumento comparado com todas as outras exposições a ARV [16]
- III: Alguns genéricos de TDF usam sais de fosfato, maleato, e succinato ao invés de fumarato. Eles podem ser intercambiáveis. Em alguns países, TDF é disponível como 245 mg ao invés de 300 mg para refletir a quantidade de medicamento precursor (tenofovir disoproxil) e não o sal de fumarato (tenofovir disoproxil fumarate)
- IV: Não houve evidência de defeitos de tudo neural em 1991 estudos prospectivos da exposição de RAL na gravidez, 456 das quais estavam em periconcepção. Não há dados quanto a RAL 1200 mg 1 x dia: não recomendado
- V: DRV/r 800/100 mg 1 x dia não é recomendado durante a gravidez pelos níveis reduzidos. DRV/c não é recomendado durante a gravidez devido à baixa exposição significativa de DRV e COBI no 2º e 3º trimestre da gravidez
- VI: Potenciação com COBI não é recomendado depois do 2º trimestre da gravidez (níveis insuficientes de fármacos)
- VII: EFV não é activo contra HIV-2 e HIV-1 subtipo O
- VIII: Menos exposição à RPV durante o 2º e 3º trimestre; considerar monitorizar CV mais frequentemente. RPV não é activo contra HIV-2
- IX: Às grávidas é frequentemente prescrito inibidores de bombas de protões ou anti-H2 para náuseas. Recomenda-se rever cuidadosamente medicamentos concomitantes a cada visita e informar as grávidas sobre potenciais interações
- X: ATV/r pode causar hiperbilirrubinémia materna, sem indicação de hiperbilirrubinémia neonatal
- XI: Nos países onde há acesso limitado aos medicamentos recomendados e alternativos, esquemas com 2 ITRN + LPV/r ou incluindo AZT como parte da base ITRN são aceitáveis para grávidas
- XII: AZT pode causar anemia materna, ponderar monitorização para toxicidade hematológica
- XIII: LPV/r tem maior toxicidade que outros IPs (náusea)

Parto:**Cenários:****1) Mulheres com CV-VIH > 50 cópias/mL à semana 34-36:**

- Cesariana a ser planeada na semana 38
- ZDV iv: durante parto e nascimento: 2 mg/kg dose de carga seguido por infusão contínua de 1 mg/kg/hour até nascimento
 - Cesarianas planeadas: iniciar iv ZDV 3 horas antes de intervenção
 - Cesarianas não planeadas: considerar administrar dose de carga e depois continuar para parto

2) Mulheres diagnosticadas com VIH durante o parto:

- Se possível, realizar cesariana
- ZDV iv: durante parto e nascimento: 2 mg/kg dose de carga seguido por infusão contínua de 1 mg/kg/hour até nascimento. Considerar administrar dose de carga e depois continuar para parto

PEP deve ser administrada a todos os recém-nascidos de mães com VIH de acordo com recomendações locais

Aleitamento

- Deve ser discutido com a grávida assim que possível durante a gravidez, conjuntamente com apoio e informação para a futura mãe
- **Aleitamento é desaconselhável**, dado que em contexto de maior capacidade financeira a forma ideal de prevenir a transmissão vertical e utilização de fórmulas lácteas para alimentar crianças de mães que vivem com VIH
 - Para reduzir o potencial desconforto físico e emocional associado ao ingurgitamento mamário, juntamente com o risco de aleitamento clandestino, deve-se utilizar cabergolina para suprimir a lactação depois do parto
- **Quando uma mulher escolhe amamentar, recomenda-se informação proveniente de uma equipe interdisciplinar que inclua um especialista em VIH, pediatra e obstetra/ginecologista**
 - Recomenda-se seguimento mensal durante todo o período de aleitamento com maior monitorização clínica e virológica de ambos mãe e filho. Quantificação da concentração do fármaco no leite pode ser feita para informar o médico
 - **CV-VIH materna > 50 cópias/mL deve acarretar a interrupção do aleitamento, usando cabergolina e apoio a partir da equipe interdisciplinar e um especialista de enfermagem**
 - Consulta imediata deve ser pela equipe interdisciplinar no caso de sinais e sintomas do mastite Immediate consulting by the interdisciplinary team should be provided in case of signs and symptoms of mastitis, infeções orogástricas da criança
 - Não existe evidência de suporte para recomendações de PrEP em crianças que são amamentadas
 - **Depois da interrupção do aleitamento, a criança deve ser submetida à rotina de diagnóstico recomendada a crianças expostas ao VIH**

TAR na co-infecção TB/VIH

Princípios

As pessoas com TB devem iniciar o tratamento padrão para a TB com rifampicina/isoniazida/pirazinamida/etambutol durante 2 meses seguidos de rifampicina/isoniazida durante 4 meses (a escolha dos medicamento e a duração do tratamento depende da suscetibilidade aos fármacos e do local de infecção), ver Diagnóstico e Tratamento da TB em pessoas que vivem com VIH

Todas as pessoas coinfectadas com TB/VIH devem iniciar TAR independentemente da contagem de CD4. A supervisão do tratamento e a avaliação da adesão são de extrema importância. Se a pessoa já está em TAR, verificar potenciais interações medicamentosas e se são significativas, considere substituir para um dos regimes recomendados para co-infecção TB/VIH

Proposta de calendário para o início de TAR na co-infecção TB/HIV de acordo com a contagem de células CD4

< 50 células/μL*: A partir do momento em que o tratamento para a TB seja tolerado e, se possível, dentro de 2 semanas.
≥ 50 células/μL: Pode ser adiado até à semana 8 a 12 do tratamento para a TB, particularmente quando existam dificuldades relacionadas com toxicidades, interações medicamentosas e adesão.
Ainda que um ensaio clínico randomizado tenha demonstrado que a TAR precoce (2 semanas após o diagnóstico) não reduz a mortalidade na meningite por TB, a decisão de iniciar TAR deve ser baseada na contagem de células CD4 nas pessoas coinfectadas TB/VIH [17]

* Ter em conta a possibilidade de síndrome inflamatória de reconstituição imunitária (SIRI) nas pessoas com início precoce de TAR e com contagens baixas de células CD4. Prednisona profilática po 4 semanas no início da TAR (prednisona 40 mg 1 x dia por 14 dias, seguida de 20 mg 1 x dia por 14 dias) pode prevenir SIRI associada a TB em pessoas com CD4 < 100 células/μL que recebam tratamento para TB [18]. Considerar o uso de corticosteróides no tratamento sintomático de SIRI, com dosagem e duração de acordo com a resposta ao tratamento.

Tabela 1. Regimes ARV em co-infecção TB/HIV

Estas recomendações são para PVVIH a iniciar TAR com infecção por Mycobacterium tuberculosis susceptível. Para tratar TBMR ou TBXDR, rever obrigatoriamente e cuidadosamente as interações medicamentosas e potenciais toxicidades antes do início da TAR

Esquemas	Principais requisitos	Orientações adicionais (notas)
Esquemas recomendados com rifampicina		
2 ITRN + ITRNN		
TDF/FTC ou TDF/3TC + EFV TDF/FTC/EFV	Ao deitar ou 2 horas antes jantar	I (tenofovir) II (EFV: ideação suicida. HIV2 or HIV-1 subtipo 0)
ABC/3TC +EFV	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo CV-VIH < 100,000 cópias/mL Ao deitar ou 2 horas antes jantarr	III (ABC: HLA-B*57:01) II (EFV: ideação suicida. HIV-2 or HIV-1 subtipo 0)
Esquemas alternativos com rifampicina		
2 ITRN + IIInt		
TDF/FTC ou TDF/3TC + DTG 2 x dia		I (tenofovir) IV (dose DTG)
TDF/FTC ou TDF/3TC + RAL 2 x dia		I (tenofovir) V (dose RAL)
ABC/3TC + RAL 2 x dia	HBsAg negativo HLA-B*57:01 negativo	III (ABC: HLA-B*57:01) V (dose RAL)
Outras combinações com rifabutina		
2 ITRN + IP/r		
TDF/FTC ou TDF/3TC + DRV/r, ATV/r ou LPV/r	Com comida	VI (dose rifabutina)
ABC/3TC + DRV/r, ATV/r, ou LPV/r	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo CV-VIH < 100,000 cópias/mL Com comida	III (ABC: HLA-B*57:01) VI (dose rifabutina)

Recomendações adicionais

- I Estão disponíveis formulações genéricas de TDF, que ao invés de fumarato usam sais de fosfato, maleato, e succinato. São intercambiáveis. Em certos países, TDF está disponível como 245 mg ao invés de 300 mg para refletir a quantidade de precursor (tenofovir disoproxil) ao invés do sal de fumarato (tenofovir disoproxil fumarato)
- II EFV: não deve ser usado se houver histórico de tentativas de suicídio ou doença mental; não é ativo contra HIV-2 HIV-1 subtipo O
- III ABC é contra-indicado se HLA-B*57:01 positivo. Mesmo que HLA-B*57:01 seja negativo, aconselhamento quanto ao risco de HSR ainda é mandatório. ABC dev ser usado com precaução em PVVIH com um risco para DCV alto (> 20%)
- IV DTG deve ser usado em dose de 50 mg 2 x dia quando co-administrado com rifampicina
- V RAL 400 ou 800 mg 2 x dia. Um estudo de fase 3 de larga escala mostrou não haver inferioridade relativamente a RAL 400 2 x dia à semana 24 mas isso não se verificou à semana 48. Quanto a 800 mg 2 x dia apenas dados limitados de um estudo de fase 2 mostraram potencial aumentado para hepatotoxicidade [19]
- VI Ver tabela 2 para recomendações para dosagem de ARV e rifabutina, pág. 21

Tabela 2. Interações medicamentosas relevantes em TAR co-administrada com rifampicina e rifabutina

	Rifampina	Rifabutina
ITRN		
TDF	Sem efeito significativo	Sem efeito significativo
TAF	Administrar TAF 2 x dia Nota: TAF 1 x dia resulta em níveis intracelulares de tenofovir difosfato ainda mais elevados que os atingidos com TDF. Dados clínicos adicionais são necessários para avaliar a eficácia de TAF 1x dia na presença de rifampicina	Diminuição de TAF esperada. Baseado em estudo de interações TAF-rifampicina, considerar administração de TAF 2 x dia
ITRNN		
EFV 600 mg ou alternativa 400 mg	Níveis EFV ↓ em 20–30% EFV dose padrão independente de peso Rifampicina na dose padrão	Níveis Rifabutin ↓ em 38% Dose aumentada de Rifabutina a 450 mg diária EFV dose padrão
NVP	Níveis NVP ↓ 20–55% Sem alterações na rifampicina Não recomendado	Use dose padrão mas dosos escassos não recomendado
ETR	Sem dados	Use dose padrão mas dosos escassos não recomendado
RPV	Níveis RPV ↓ 90% Não usar	Níveis RPV ↓ 50% Dose dupla RPV/mês não recomendado
DOR	Níveis DOR ↓ 56% com rifampicina constante Não usar	Aumentar DOR para 100 mg 2x dia. Manter dosagem 2x dia pelo menos outras 2 semanas seguido de cessação de rifabutina devido a efeito de indução persistente
IPs		
ATV	80% ↓ níveis ATV Não usar	Reduzir rifabutina para 150 mg 3 vezes por semana
ATV/r	↓ nível ATV Não usar	Reduzir rifabutina para 150 mg 1 x dia
DRV/r	Sem dados Não usar	Reduzir rifabutina para 150 mg 1 x dia
LPV/r	75% ↓ nível LPV Doses mais elevadas causam hepatotoxicidade Conselho não usar (Se não houver outra opção usar 400 mg 2 x dia RTV ou dose dupla LPV potenciado)	Reduzir rifabutina para 150 mg 1 x dia
IP/c	Sem dados Não usar	Sem dados Não usar
Int		
EVG/c	Níveis EVG ↓ Não usar	Reduzir rifabutina para 150 mg 3 vezes por semana
RAL	Níveis RAL ↓ 60% 400 ou 800 mg 2 x dia pode ser usado mas com precaução	Use doses padrão
DTG	Use 50 mg 2 x dia	Use doses padrão
BIC	Decrease trough levels by 80% Não usar	Decrease by 38% Não usar
Inibidores CCR5		
MVC	Usar com precaução Níveis MVC ↓ Dose dupla MVC até 600 mg 2 x dia	Use doses padrão
IF		
ENF (T20)	Sem interação Use doses padrão	Sem interação Use doses padrão

Regimes sem rifamicinas

Tuberculose pode ser tratada com regimes que não possuem rifamicinas. O uso destas deve ser considerado apenas em pessoas com grave toxicidade nas quais a dessensibilização não foi bem sucedida, ou naquelas com isolados resistentes a rifamicinas. Apesar desses regimes terem menos interações medicamentosas, são inferiores aos baseados em rifampicina enquanto tratamento plenamente sensível aos fármacos.

Quando co-administrados com estreptomicina no intervalo de um ano, os tratamentos sem rifamicinas mostraram taxas de recidiva mais altas acima dos 15%. Piores resultados também foram registados em casos em que a rifampicina é usada nos 2 primeiros meses antes do regime ser substituído por isoniazida e etambutol na fase de continuação

Nos países onde nem DTG ou rifabutina estão disponíveis, as seguintes combinações podem representar uma alternativa a curto-prazo até o tratamento para TB ser completado

- Rifampicina mais dose dupla de LPV/r ou com RTV super potenciada (400 mg 2 x dia) + LPV
- Para outros esquemas baseados em 2 IRTN mais NVP, RPV, DOR, ETV ou MVC, recomenda-se a consulta de um perito em VIH

Profilaxia pós-exposição (PPE)

A PPE está recomendada nos casos em que:

Risco	Natureza da exposição	Estatuto serológico para o VIH da pessoa fonte
Sangue	Picada subcutânea ou intramuscular com agulha iv ou im ou outro dispositivo intravascular	Pessoa com infeção por VIH ou com estatuto serológico recente desconhecido, mas na presença de fatores de risco para a transmissão do VIH
	Lesão percutânea com instrumento cortoperfurante (ex. lanceta, agulha im ou sc, agulha de sutura) Contato > 15 min com mucosa ou lesão cutânea	VIH positiva
Secreções genitais	Sexo anal ou vaginal e não estar em PrEP ou baixa adesão a PrEP	Pessoa com CV detetável ou com estatuto serológico desconhecido mas na presença de fatores de risco para a transmissão do VIH. Se a pessoa fonte estiver sob TAR, a PPE deve ser iniciada, a CV-VIH repetida e, se indetectável, a PPE pode ser interrompida
	Sexo oral com ejaculação e não estar em PrEP ou baixa adesão a PrEP	Pessoa com CV detetável

- Teste rápido para anticorpo VHC e VIH da pessoa fonte estão recomendados (se estatuto serológico para VIH desconhecido)
- Se a pessoa fonte vive com VIH e está sob TAR, pedir teste de resistência se CV VIH detetável
- Individualizar a PPE de acordo com histórico de tratamento da pessoa fonte e resultados dos teste de resistência prévios
- Na exposição sexual, se a fonte VIH positiva tem CV-VIH documentada indetectável já não está recomendado o início de PPE.
- A PPE deve ser idealmente iniciada em < 4 horas após a exposição e nunca após às 48/72 horas.
- Duração de PPE: 4 semanas (pode ser descontinuado por não haver indicação)
- Regime padrão da PPE: TDF/FTC ou TAF/FTC (alternativa: ZDV/3TC) + RAL 2 vezes ao dia, ou +DRV/r 1x/dia. TDF/FTC ou TAF/FTC+ DTG 1x/dia ou TAF/FTC/BIC pode também ser considerado como uma alternativa.
- Rastreio completo de IST em caso de exposição sexual.
- Aconselhamento em estratégias contraceptivas de urgência para exposição sexual
- Seguimento:
 - Serologias para VIH + VHB e VHC, teste de gravidez (mulheres) nas primeiras 48 horas da exposição
 - Reavaliação da indicação da PPE por um médico especializado em VIH entre as 48-72 horas da exposição
 - Avaliação da tolerabilidade à PPE
 - Transaminases, PCR e serologia VHC ao 1 mês se pessoa fonte tiver infecção pelo VHC (confirmada ou suspeita)
 - Repetir a serologia para VIH no fim da PPE e um mês depois
 - Discutir possibilidade de iniciar PrEP

Profilaxia pré-exposição (PrEP)

1. A PrEP deve ser usada em pessoas em alto risco de infecção por VIH quando não usem de forma consistente o preservativo. Antes de iniciar PrEP, o estatuto serológico para VHB deve ser documentado.

- Recomendado para os HSH negativos e pessoas transgênero cujo uso de preservativo é inconsistente com parceiros ocasionais ou com parceiros VIH positivos que não estão sob tratamento. with HIV-positive partners who are not on treatment. Uma IST recente, o uso de PPE ou *chemsex* são marcadores de risco aumentado de infecção por VIH
- Pode ser considerada para mulheres e homens heterossexuais VIH negativos com uso inconsistente de preservativo e múltiplos parceiros sexuais, entre os quais seja provável haver alguém que vive com a infecção por VIH e não está sob tratamento

2. A PrEP é uma intervenção médica que oferece elevada proteção contra o VIH, mas que não protege contra outras IST e que deve ser usada em combinação com outras intervenções preventivas. A PrEP deve ser supervisionada por um médico com experiência em saúde sexual e uso de medicamento antirretrovirais, possivelmente como parte de um acompanhamento partilhado.

Estão recomendados os seguintes procedimentos:

- Documentar resultado negativo para teste para VIH de 4ª geração (p24) uma semana antes de iniciar PrEP. Em caso de suspeita de infecção aguda por VIH, um teste de CV- VIH deve ser realizado, página 14. Durante a PrEP, um teste para VIH de 4ª geração deve ser repetido um mês depois de iniciar e a cada 3 meses depois disso. Interromper a PrEP imediatamente no caso de aparecimento de sinais clínicos de seroconversão pelo VIH e no caso de teste reativo para VIH e referenciar a pessoa para uma consulta de especialidade para avaliação.

- Antes de iniciar PrEP o estatuto serológico para VHB deve ser documentado. Se agHBs positivo, ver [Avaliação clínica e tratamento da co-infecção pelo VHB e VHC em pessoas que vivem com VIH](#).
- Informar que a PrEP não previne outras IST; rastrear IST (sífilis, clamídia, gonorreia, VHA, VHC) aquando do início da PrEP e regularmente durante o uso, páginas 6-8
- Informar que a PrEP pode afetar os rins e os ossos, ver páginas 61 e 63-65. Avaliar a função renal antes de iniciar PrEP e avaliar função renal e a densidade mineral óssea de acordo com a Linhas Orientadoras para o uso de TDF.
- Informar que a PrEP, como qualquer outro método de prevenção, só funciona se utilizada corretamente. O aconselhamento para a adesão é recomendado.
- Informar que a PrEP pode ser prescrita a longo prazo mas que cada prescrição consecutiva de PrEP deve ser por um período máximo de 3 meses (90 comprimidos) para assegurar monitorização apropriada.

Ver aulas em vídeo online [PrEP-Part 1](#) e [PrEP-Part 2](#) do curso Clinical Management of HIV da EACS

3. Combinação terapêutica para PrEP

- TDF/FTC 300*/200 mg 1 comprimido ao dia. PrEP deve ser iniciada 7 dias antes da 1ª exposição, tanto em homens quanto em mulheres, e deve ser tomada até 7 dias depois da última exposição.
- Um ensaio clínico com toma diária de TAF/FTC em HSH e mulheres transgênero não demonstrou qualquer inferioridade quanto a toma diária de TDF/FTC. Não há dados disponíveis para outros grupos de alto risco [20]
- Apenas nos HSH, a PrEP pode ser administrada de maneira intermitente, com um regime baseado em eventos sexuais (dose dupla de TDF/ FTC 2-24h antes do ato sexual, seguido de 2 doses únicas de TDF/ FTC 24 e 48 horas após a 1ª dose). Não há dados quanto a eficácia de PrEP intermitente com TDF/ FTC em mulheres.
- O uso de formulações genéricas de TDF/FTC, onde e se disponíveis, pode melhorar a custo-efetividade da PrEP, essencial para o seu uso como abordagem de saúde pública.

* Em certos países o TDF é rotulado com 245mg em vez de 300mg para refletir a quantidade de pró-farmaco (tenofovir disoproxil) em lugar do sal de fumarato (tenofovir disoproxil fumarato).

Classes de medicamentos e efeitos secundários de TAR

	Pele	Sistema Digestivo	Hepáticos	CV	Músculo-esqueléticos	Genito-urinários	Sistema Nervoso	Gordura corporal	Metabólicos	Outros
ITRN										
ABC	Rash	Náusea* Diarreia*		DIC						*Reação de hiperssensibilidade sistêmica (RHS) (HLA B*5701 dependente)
ZDV ⁽ⁱⁱ⁾	Pigmen- tação das unhas	Náusea	Esteatose		Miopatia, Rabdo- miólise			Lipoatrofia	Dislipidemia, Hiperlacta- témia	Anemia
3TC										
FTC										
TDF ⁽ⁱⁱⁱ⁾			Hepatite		↓ DMO, Osteomalácia ↑ Risco Fratura	↓ TFG, Síndrome de Fanconi		↓ lípidos plasmáticos		
TAF ⁽ⁱⁱⁱ⁾									Aumento de peso	
ITRNN										
EFV	Rash		Hepatite				Depressão, alterações do sono, cefaleia, ideação suicida		Dislipi- démia, Ginecomás- tia	↓ 25 (OH) vitamina D plasmática
ETV	Rash									
NVP	Rash*		Hepatite*							*RHS (dependente da con- tagem de CD4 e género)
RPV	Rash		Hepatite			↓ TFG ^(iv)	Depressão, perturbações do sono, cefa- leias			
DOR										
IP										
ATV ^(v)		Náusea Diarreia ^(vi)	Hiperbilir- rubinémia, Icterícia Colelitíase			↓ TFG, Nefrolitíase			Dislipi- démia	
DRV ^(v)	Rash			DIC		Nefrolitíase			Dislipi- démia	
LPV				DIC		↓ TFG			Dislipi- démia	
Potenciadores										
RTV		Náusea Diarreia				↓ TFG ^(iv)			Dislipi- démia	
COBI		Náusea Diarreia				↓ TFG ^(iv)			Dislipi- démia	

IF										
ENF	Induração do local injeção									Hipersensibilidade
IIInt										
RAL		Náusea			Miopatia Rabdomiólise		Alterações do sono, Cefaleias			Síndrome de hipersensibilidade sistêmica Aumento de peso
DTG	Rash	Náusea				↓ TFG ^(iv)	Alterações do sono, Cefaleias			Síndrome de hipersensibilidade sistêmica (< 1%) Aumento de peso
EVG/c		Náusea Diarreia				↓ TFG ^(iv)	Alterações do sono, Cefaleias			Aumento de peso
BIC						↓ TFG ^(iv)	Alterações do sono, Cefaleias			Aumento de peso
Inibidores CCR5										
MVC			Hepatite							

- i "Efeitos frequentes" (efeitos esperados em pelo menos 10% das pessoas tratadas), em **Negrito**
 "Efeitos graves" (efeitos que podem por a vida de uma pessoa em risco e representar uma emergência médica), em **vermelho**
 "Efeitos pouco frequentes e sem gravidade", em **preto**
- ii Ainda disponível, mas geralmente não recomendado devido à toxicidade.
- iii TDF foi classificado como pró-farmaco do tenofovir. TAF reduziu os efeitos adversos do tenofovir nos rins e ossos, mas não existe experiência a longo prazo, ver páginas 61, 64-65
- iv Devido à inibição da secreção tubular de creatinina sem afetar a filtração glomerular.
- v ATV pode ser usado sem potenciação ou potenciado com uma dose baixa de RTV ou COBI. Os efeitos adversos relacionados com o ATV são mais frequentes quando é potenciado. O DRV pode ser potenciado com uma dose pequena de RTV ou COBI. Tanto o RTV como o COBI como potenciadores podem causar efeitos secundários minor digestivos e aumento de lípidos (doses baixas de RTV mais do que COBI). DIC foi reportada com apenas DRV potenciado com ritonavir (não há dados com DRV potenciado com cobicistato, porém com menores efeitos lipídicos)
- vi Atualmente ainda disponíveis mas raramente usados. Requerem potenciação com RTV.
- vii A frequência e gravidade diferem entre os ARVs individuais.
- viii O síndrome DRESS (erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos) foi reportado, até à data apenas em 6 casos
- * Refere-se aos efeitos observados nas reações de hipersensibilidade.

Notas:

- os efeitos adversos incluídos na tabela anterior não são exaustivos mas representam os efeitos com relação causal mais importantes. Náusea, diarreia e rash são frequentemente observados em pessoas sob TAR e estes sintomas são indicados na tabela para os medicamentos com possível relação causal conforme a experiência clínica sugere.
- D4T, ddI, FPV, IDV, SQV e TPR foram removidos. Por favor verifique a v9.1 da EACS para detalhes, http://www.eacsociety.org/files/2018_guide-lines-9.1-english.pdf

Ver aula em vídeo online [Adverse Effects and Monitoring of ART](#) do curso Clinical Management of HIV da EACS

Parte III interações medicamentosas e Outros aspectos da prescrição em PVVIH

Os ARVs estão reconhecidamente entre os agentes terapêuticos com mais interações medicamentosas potenciais, sendo tanto os alvos (afetados por outros fármacos) como os catalizadores (que alteram outros fármacos) de tais interações. Considerando a TAR sendo de longa duração, as interações são praticamente inevitáveis em PVVIH com comorbidades. Portanto, a probabilidade de interações medicamentosas deve ser sistematicamente levada em consideração na escolha de um esquema de TAR ou quando um novo medicamento é co-administrado com a TAR existente, sobretudo relativamente ao ajuste de dose e realizar monitorização clínica sempre que se justifique..

Os perfis de interações medicamentosas entre os ARV e os fármacos co-administrados dentro de uma dada classe terapêutica estão apresentados nas secções correspondentes às comorbidades e co-infecção por hepatites virais.

Informação detalhada quanto às interações medicamentosas pode ser obtida no site da Universidade de Liverpool: <http://www.hiv-druginteractions.org> e <http://www.hep-druginteractions.org>

Interações medicamentosas entre TAR e outros medicamentos

Fármacos não ARV		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Fármacos cardiovasculares	atorvastatina	↑822%	↑	↑290%	↑	↑490%	↓2%	↓43%	↓37%	↓	↑4% D10%	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluvastatina	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	pravastatina	↑	↑	↑	↑81%	↔	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rosuvastatina	↑242%	↑213%	↑93%	↑48%	↑108%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	simvastatina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	amlodipina	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	diltiazem	↑a	↑a	↑	↑	↑a	E	↓69%	↓E	↓	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metoprolol	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	verapamil	↑a	↑a	↑	↑	↑a	E	↓	↓E	↓	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E
	varfarina	↑	↑ or ↓	↑	↓	↓	↔	↑ or ↓	↑	↑ or ↓	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fármacos sistema nervoso central	bupropiona	↔	↓	↔	↓	↓57%	↔	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	carbamaze-pina	↑D	↑D	↑D	↑	↑D b	D	↓27% D36%	D	↓D	D	D	D	D49%	↑ D	D b	↑	↔	↔	D	↔
	citalopram	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔c	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	diazepam	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lamotrigina	↔	↓32% ^d	↔	↓	↓50%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓1%	↔	↔	↔	↔	↔
	midazolam (oral)	↑	↑	↑	↑	↑	↓18%	↓	↓	↓	↔	↑18%	↑15%	↔	↑	↓8%	↔	↔	↔	↔	↔
	mirtazapina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	paroxetina	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↑3%	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fenitoína	D	↓D	D	↓D	↓D b	D	↓D	D	D	D	D	D	D	D	D b	D	↔	↔	D	↔
	pimozida	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↑	↓	↓	↔c	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sertralina	↑	↓	↑	↓49%	↓	↔	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	triazolam	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anti-infecciosos	claritromicina	↑Ea	↑Ea	↑E	↑	↑a	↑	↓39%	↓39% E42%	↓31% E26%	E c	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	E	E
	fluconazol	↑?	↔	↑?	↔	↔	↑	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	E?	↔
	itraconazol	↑E	↑E	↑E	↑E	↑E	↑	↓39%	↓E	↓61%	E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	E	E
	rifabutina	↑D	↑	↑D	↑E50%	↑	D50%	↓38%	↓17% D37%	↑17%	D42%	e	D38%	↔	↑D	E19%	↔	↔	↔	D f	↔
	rifampicina	D	D72%	D	D57%	D75%	D82%	D26%	D	D58%	D80%	D	D75%	D54% ^g	D	D40% ^b	D	↔	↔	D f	D12%
	voriconazol	↑↓ E	↑↓ D	↑E	↓	↑↓ E	↑	↓E	↑14% E36%	↓E	E	E	E61%	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Variados	antiácidos	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	D	D	D h	↔	↔	↔	↔	↔
	IBPs	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔
	bloqueadores H2	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔
	alfuzosina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	beclometasona inal.	↑i	↑i	↑?i	↓11%	↑i	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑i	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	budesonide (inhaled)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	buprenorfina	↑	↑67% ^j	↑	↓11% ^j	↑~2%	↔	↓50%	↓25%	↓9%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↑~5%	↔	↑~5%
	deriv. ergotamina	↑	↑	↑	↑	↑	E	↑	↑	↓	E	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	etinilestradiol	↑1% ^k	↓19% ^l	↓30%	↓44% ^k	↓42% ^k	↓2%	m	↑22%	↓20%	↑14%	↓<1%	↑4%	↑3%	↓25% ⁿ	↓2%	↔	↑11%	↔	↑11%	↔
	fluticasona inal	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metadona	↑? a	↔a	↑?	↓16%	↓53% ^a	↓5%	↓52%	↑6%	↓~50%	↓16%	↔	↔	↓2%	↑7%	↔	↓	↔	↔	↔	↑~5%
	salmeterol inal	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔c	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sildenafil (dis-função erétil)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ext. óleo de erva São João	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D o	D	D	↔	↔	↔	D	↔
	vareniclina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔



Legenda de cores

	sem interação de relevância clínica
	Estes medicamentos não devem ser co-administrados
	potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas.
	potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Informação adicional:

Para interações medicamentosas adicionais e dados mais detalhados sobre interações farmacocinéticas e ajustes de dose, ver <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Legenda

↑	potencial elevação de exposição ao medicamento não ARV
↓	potencial diminuição de exposição ao medicamento não ARV
↔	sem efeito significativo

D potencial diminuição de exposição a ARV

E potencial elevação de exposição a ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1x dia)

DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se à diminuição/aumento da AUC dos ARV e não ARV observados nos estudos de interações medicamentosas.

* Esta tabela sumariza as interações medicamentosas entre os fármacos usados no tratamento da infeção por VIH e alguns medicamentos coadjuvantes frequentemente prescritos, bem como algumas interações medicamentosas com relevância clínica. Esta tabela não é exaustiva. Para interações medicamentosas adicionais e dados mais detalhados sobre interações farmacocinéticas e ajustes de dose, ver <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Interações com ZDV

Clarithromicina, rifampicina (diminui em exposição a ZDV)

Fluconazol, metadona (aumenta em exposição a ZDV)

Carbamazepina (aumenta em exposição a Carbamazepina)

Fenitoína (diminui em exposição a Fenitoína)

Comentários:

- a Monitorização do traçado ECG recomendada
- b Co-administração com LPV/r 800/100 1x dia ou RAL 1200 mg 1x dia não é recomendada. Se uso é inevitável, dar LPV/r 400/100 mg 2x dia ou RAL 400 mg 2 x dia, com monitorização da resposta
- c O fabricante de RPV recomenda cuidado quando co-administrado com outro fármaco que possa prolongar o intervalo QT
- d Sem alterações farmacocinéticas com ATV não potenciado
- e Não ajustar a dose de MVC na ausência de IP. Com IP (exceto para TPV/r; FPV/r), administrar MVC a 150 mg 2 x dia.
- f Interação pode ser suplantada com dose de TAF 25 mg 2 x dia
- g Usar 50mg de DTG 2 x dia em pessoas que vivem com VIH naive ou naives para IInt. Em pessoas com história de uso de IInt, com resistências associadas aos IInt ou suspeita clínica de resistência deve ser usada uma alternativa à rifampicina
- h Antiácidos com Al e Mg não são recomendados com RAL 400 mg 2 x dia ou 1200 mg 1 x dia. Se a co-administração é inevitável, antiácidos com carbonato de cálcio podem ser usados apenas com RAL 400 mg 2 x dia.
- i Observado aumento da concentração dos metabólitos ativos com RTV simples 100 mg 2 x dia mas sem efeito significativo na função suprarrenal. É necessária precaução, usar dose de corticosteroide mais baixa possível e monitorizar os efeitos secundários para corticosteróides.
- j Concentrações aumentadas de norbuprenorfina
- k Medidas adicionais ou alternativas de contraceção são recomendadas ou, se usada para terapia de substituição hormonal, vigiar sinais de défice de estrogénio.
- l Aumento do etinilestradiol com ATV não potenciado
- m Sem efeito no etinilestradiol como contraceptivo oral combinado, mas etinilestradiol diminuiu quando administrado como anel vaginal. Progestina diminuiu em abos métodos. Uso com EFV não é recomendado
- n O RCM europeu indica que um contraceptivo hormonal deve conter pelo menos 30 µg etinilestradiol
- o O RCM europeu recomenda DTG 50 mg 2 x dia em PVVIH sem resistência a IInt. O RCM americano recomenda que a co-administração deve ser evitada visto não haver suficientes dados para recomendações de dosagem.

Interações medicamentosas entre antidepressivos e TAR

Antidepressivos		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
ISRS	citalopram	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	escitalopram	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluoxetina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluvoxamina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	paroxetina	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↑3%	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sertralina	↑	↓	↑	↓49%	↓	↔	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↑9%	↔
IRSN	duloxetina	↑	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	venlafaxina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	D	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ATC	amitriptilina	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clomipramina	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	desipramina	↑a	↑a	↑	↑	↑5%a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	doxepina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	imipramina	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nortriptilina	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	trimipramina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ATeC	maprotilina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mianserina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mirtazapina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Outros	bupropiona	↔	↓	↔	↓	↓57%	↔	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lamotrigina	↔	↓32% ^c	↔	↓	↓50%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓1%	↔	↔	↔	↔	↔
	nefazodona	↑	↑	↑	↑	↑	E	↓E	↓E	↓E	E	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	ext. óleo de erva de São João	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	D	↔
	trazodona	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

sem interação com relevância clínica

estes medicamentos não devem ser co-administrados

Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas

Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

↑

Potencial elevação da exposição ao antidepressivo

↓

Potencial diminuição da exposição ao antidepressivo

↔

sem efeito significativo

D

Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV

E

Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas.

- ISRS

inibidores seletivos de recaptção da serotonina
- IRSN

inibidores de recaptção da serotonina e noradrenalina
- ATC

antidepressivos tricíclicos
- ATeC

antidepressivos tetracíclicos

Interações com ZDV

Sem interações clinicamente relevantes esperadas entre ZDV e antidepressivos

Comentários

a

recomenda-se monitorização do traçado ECG

b

ambos os medicamentos podem provocar o prolongamento do intervalo QT, precaução

c

Sem alterações farmacocinéticas com ATV não potenciado

d

O RCM europeu recomenda DTG 50 mg 2x dia em pessoas sem resistência a Int. O RCM americano recomenda que a coadministração deve ser evitada uma vez que não existem dados suficientes para uma recomendações sobre ajuste de dose

Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Interações medicamentosas entre antihipertensores e TAR

Antihipertensores		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
IECAs	captopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ARA	candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	eprosartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	irbesartan	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	losartan	↔	↓a	↔	↓a	↓a	↔	↑b	↑b	↔	↔	↔	↔	↔	↓a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	valsartan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bloqueadores β	atenolol	↑c	↔c	↑	↔	↔c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑E	↔	↔
	bisoprolol	↑c	↑c	↑	↑	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	carvedilol	↑c	↑↓c	↑	↑↓	↑↓c	↔	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metoprolol	↑c	↑c	↑	↑	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	propranolol	↑c	↑c	↑	↑	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bloqueadores do canal de cálcio	amlodipina	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	diltiazem	↑d	↑d	↑	↑	↑e	E	↓69%	↓E	↓	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	felodipina	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lacidipina	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lercanidipina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nicardipina	↑d	↑d	↑	↑	↑e	E	↓	↓E	↓	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nifedipina	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nisoldipina	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	verapamil	↑d	↑d	↑	↑	↑e	E	↓	↓E	↓	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E
Diuréticos	amilorida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑E	↔	↔
	bendroflumetiazida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clortalidona	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	furosemida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E
	hidroclorotiazida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	indapamida	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	torasemida	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Outros	doxazosina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sacubitril	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑
	espironolactona	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada da ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição ao antihipertensor
- ↓ Potencial diminuição da exposição ao antihipertensor
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas.

Interações com ZDV

Sem interações clinicamente relevantes esperadas entre ZDV e antihipertensores

Comentários

- a [medicamento original] diminui mas [metabólitos ativos] aumentam
- b [medicamento original] aumenta mas [metabólitos ativos] diminuem
- c risco de prolongamento do intervalo PR
- d recomenda-se monitorização do traçado ECG
- e Usar com precaução uma vez que tanto o LPV como os antagonistas dos canais de cálcio prolongam o intervalo PR. Recomenda-se monitorização clínica.

Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Nota: embora algumas interações medicamentosas sejam preditivas da necessidade de ajuste de dose com base na farmacocinética, a experiência clínica com um antihipertensor específico e ARV podem determinar que o ajuste de dose à priori não seja mandatário.



Interações medicamentosas entre analgésicos e TAR

Analgésicos		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Analgésicos não opiáceos	aspirina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b
	celecoxib	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b
	diclofenac	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E b
	ibuprofen	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b
	ác. mefenâmico	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b
	naproxeno	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b
	nimesulide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b
	paracetamol	↔	↓3%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	piroxicam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b
Analgésicos opiáceos	alfentanil	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	buprenorfina	↑	↑67% ^c	↑	↓11% ^c	↑~2%	↔	↓50%	↓25%	↓9%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↑~5%	↔	↑~5%
	codeína	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	dihidrocodeína	↑	↓↑	↑	↓↑	↓↑	↔	↓↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fentanyl	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metadona	↑ ^e	↔ ^e	↑ ^e	↓16%	↓53% ^e	↓5%	↓52%	↑6%	↓~50%	↓16%	↔	↔	↓2%	↑7%	↔	↓	↔	↔	↔	↑~5%
	morfina	↔ ^f	↓ ^f	↔ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↔	↑	↔ ^f	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^f	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	oxycodona	↑	↑	↑	↑	↑160%	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	petidina	↑	↓	↑	↓	↓	↔	↓ ^g	↓ ^g	↓ ^g	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sufentanil	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	tramadol	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↔	↓ ^h	↔	↓ ^h	↔	↔	↔	↔	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição ao analgésico
- ↓ Potencial diminuição da exposição ao analgésico
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)

DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas.

Interações com ZDV

Ibuprofeno, naproxeno (toxicidade hematológica cumulativa potencial)
Metadona (aumento moderado na exposição ao ZDV, vigia para toxicidade)

Comentários

- a Significado clínico desconhecido. Usar a dose mínima recomendada em particular nas pessoas com fatores de risco para DCV, em risco de desenvolver complicações gastrointestinais, com insuficiência renal ou hepática e idosos.
- b Potencial risco de nefrotoxicidade, que pode aumentar caso uso prolongado de AINEs, exista condição pré-existente de disfunção renal, a pessoa tenha baixo peso ou receba outros medicamentos que aumentem a concentração plasmática do TDF. O uso concomitante de AINEs e TDF requer monitorização da função renal.
- c Concentrações aumentadas de norbuprenorfina
- d Potencial diminuição potencial do efeito analgésico devido a redução da conversão do metabólito ativo
- e Ambos os medicamentos podem potencialmente prolongar o intervalo QT; recomenda-se a monitorização do traçado ECG
- f O efeitos dos opiáceos no SNC pode ser potenciado com a inibição de P-gp pela RTV, COBI e ETV
- g [medicamento original] diminui e aumenta [metabólito neurotóxico]
- h [medicamento original] diminui e sem alteração em [metabólitos ativos]

Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Interações medicamentosas entre anticoagulantes/antiplaquetários e TAR

Anticoagulantes & Antiplaquetários		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Anticoagulantes	acenocoumarol	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑ou↓	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	apixabano	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	argatrobano	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	dabigatrano	↑	↑	↑	↑	↑?	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	dalteparina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	edoxabano	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	enoxaparina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fondaparinux	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	heparina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	femprocoumona	↑	↑ou↓b	↑	↑ou↓	↑ou↓	↔	↓	↑ou↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ou↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rivaroxabano	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	varfarina	↑	↑ou↓b	↑	↓	↓	↔	↑ou↓	↑	↑ou↓	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Agentes Antiplaquetários	aspirina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clopidogrel	↓c	↓c	↓c	↓c	↓c	↔	↓c	↓c	↑d E	↔	↔	↔	↔	↓c	↔	↔e	↔	↔	↔	↔
	dipiridamol	↑	↓f	↔	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	prasugrel	↓g	↓g	↓g	↓g	↓g	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓g	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ticagrelor	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição ao anticoagulante/antiplaquetário
- ↓ Potencial diminuição da exposição ao anticoagulante/antiplaquetário
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Interações com ZDV

Sem interações clinicamente relevantes esperadas entre ZDV e anticoagulantes/antiplaquetários

Comentários

- a RCM nos EUA sugere uso de apixabano na dose reduzida (2.5 mg 2 x dia) se necessário
- b ATV não potenciado indica o aumento de anticoagulante, vigia INR e ajustar a dose de acordo
- c Diminuição da conversão para metabólito ativo levando a não-reposta ao clopidogrel. Considerar uma alternativa ao clopidogrel.
- d Aumento da quantidade de metabólito ativo através da indução de CYP3A4 e CYP2B6
- e Sem interação farmacocinética esperada, porém, abacavir demonstrou potenciar a activação de plaquetas in vitro e pode reduzir o efeito farmacodinâmico do clopidogrel
- f ATV não potenciado pode aumentar a exposição de dipiridamol devido à inibição de UGT1A1
- g Metabólito ativo reduzido, mas sem uma redução significativa na actividade de prasugrel

Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)



Interações medicamentosas entre broncodilatadores (para DPOC) e TAR

Broncodilatadores		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
LAMA	Brometo de acilidínio	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Brometo de glicopirrónio	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Brometo de tiotrópio	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Brometo de umeclidínio	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
SAMA	ipratrópio	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
LABA	formoterol	↔a	↔a	↔	↔	↔a	↔	↔	↔	↔	↔a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	indacaterol	↑b	↑b	↑b	↑b	↑b	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	olodaterol	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	salmeterol	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔a	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	vilanterol	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
SABA	salbutamol (albuterol)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
MX	aminofilina	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	teofilina	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PDE4	roflumilaste	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ICS	beclometa-sona	↑d	↑d	↑? d	↓11%	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	budesonida	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluticasona	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição ao broncodilatador
- ↓ Potencial diminuição da exposição ao broncodilatador
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas.

- ICS corticóides por via inalada
- LABA β2 agonistas de longa duração
- LAMA antagonista muscarínico de longa duração
- MX metilxantinas
- PD4 inibidores 4 de fosfodiesterases
- SABA β2 agonistas de curta duração
- SAMA antagonista muscarínico de curta duração

Interações com ZDV

Sem interações clinicamente relevantes esperadas entre ZDV e broncodilatadores

Comentários

- a precaução pois ambos os medicamentos podem potencialmente prolongar o intervalo QT
- b a exposição pode elevar-se para o dobro mas este aumento não aumenta o risco de problemas segundo dados de segurança do indacaterol
- c recomenda-se a monitorização do traçado ECG
- d foi observado aumento da concentração do metabólito ativo em monoterapia com RTV 100 mg 2 x dia mas sem aumento significativo na função suprarrenal. Usar a dose mínima de corticosteroide e monitorizar efeitos adversos com precaução.

Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)



Interações medicamentosas entre contraceptivos/terapêutica hormonal de substituição e TAR

	Contraceptivos	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Es	etinilestradiol (COC, AT, AV)	↑11% ^a	↓19% ^b	↓30%	↓44% ^a	↓42% ^a	↓2%	c	↑22%	↓20%	↑14%	↓<1%	↑4%	↑3%	↓25% ^d	↓2%	↔	↑11%	↔	↑11%	↔
Progestinas	desogestrel (COC)	↑	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	desogestrel (CPI)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	drospirenona (COC)	↑130%	↑ ^{e,b}	↑58% ^f	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	etonogestrel (Implante)	↑	↑	↑	↑	↑52%	↔	↓63% ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	etonogestrel (AV)	↑	↑~80% ^h	↑	↑ ^h	↑ ^h	↔	↓~79% ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	gestodene (COC)	↑	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	levonorgestrel (COC)	↓8%	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↑21%	↓ ^g	↓	↑	↔	↓2%	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	levonorgestrel (IP)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓57% ^g	↓	↑14%	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	levonorgestrel (DIU)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	levonorgestrel (CPI)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓ ^g	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	medroxi-progesterona (IPI)	↔	↔	↔	↔	↑~70%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	norelgestromin (AT)	↑	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑83% ^f	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	noretisterona (COC)	↑	↑ ^{e,i}	↑	↓14% ^f	↓17% ^f	↔	↓ ^g	↓5%	↓19%	↓11%	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	noretisterona (IPI)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	noretisterona (CPI)	↑	↑50%	↑	↑50%	↑50%	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	norgestimate (COC)	↑	↑85% ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓64% ^g	↓	↓	↔	↔	↑8%	↓2%	↑126% ^{d,e}	↑14%	↔	↔	↔	↔	↔
	norgestrel (COC)	↑	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓ ^g	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Outros	levonorgestrel (CE)	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↔	↓58% ^k	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mifepristone	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	E j	↓	↓	↓	E j	E j	E j	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ulipristal	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↔	↓ ^j	↓ ^j	↓ ^j	↔	↔	↔	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição à hormona
- ↓ Potencial diminuição da exposição à hormona
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)

DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas

- Es** estrogénios
- COC** contraceptivo oral combinado
- CE** contracepção de emergência
- DIU** dispositivo intra-uterino
- IPI** injectável de progestina isolado
- CPI** comprimido de progestina isolado
- AT** adesivo transérmico
- AV** anel vaginal

Interações com ZDV

Sem interações clinicamente relevantes esperadas entre ZDV e contraceptivos

Comentários:

- a** Estão recomendados meios contraceptivos adicionais ou alternativos ou, se usado como terapêutica hormonal de substituição, monitorizar sinais de deficiência de estrogénio

- b** O ATV não potenciado aumentou a AUC do etinilestradiol em 48%. Não usar mais do que 30 µg de etinilestradiol quando co-administrado com ATV não potenciado e pelo menos 35 µg de etinilestradiol quando co-administrado com ATV/r
- c** Dependendo do método contraceptivo usado, a concentração de etinilestradiol parece não ter efeito significativo (COC) ou diminuto (AV). Os níveis de progestina co-administrada estavam muito diminuídos. Usar EFV não está recomendado porque pode comprometer a eficácia da contraceção
- d** O RCM Europeu refere que um contraceptivo deve conter pelo menos 30 µg de etinilestradiol
- e** Quando usado na pílula combinada, o componente de estrogénio é reduzido a uma pequena parte
- f** Quando usado na pílula combinada, o componente de estrogénio é reduzido significativamente, deve ser usado com precaução e estão indicados métodos contraceptivos adicionais
- g** É esperada que a exposição à progestina seja diminuída com o uso de EFV e consequentemente a eficácia da contraceção seja afectada. Deve ser usado um método de barreira eficaz adicionalmente à contraceção oral
- h** Espera-se diminuição da exposição em combinação com o etinilestradiol (0.015 mg/dia). Recomendação precaução e medidas contraceptivas adicionais, uma vez que não existe possibilidade de ajuste de dose do etinilestradiol
- i** O ATV não potenciado aumentou a AUC da noretisterona em 110%. Não usar mais do que 30 µg de etinilestradiol quando co-administrado com ATV não potenciado e pelo menos 35 µg de etinilestradiol quando co-administrado com ATV/r
- j** Consequências clínicas improváveis, uma vez que a hormona é administrada em dose única
- k** Usar como contraceção de emergência dose única de 3 mg. Atenção, o uso do dobro da dose padrão está fora da indicação do fabricante e a evidência sobre a eficácia é limitada.
- l** Não está recomendado, contraceção não hormonal de emergência (DIU de cobre) deve ser considerada

Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Interações medicamentosas entre corticóides e TAR

Corticosteróides		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Inalado, oral, tópico e/ou injectado	beclometasona inalada	↑a	↑a	↑?a	↓11%b	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	betametasona	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	D	↓	↓	↓	D	D	D	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	budesonida inalada	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ciclesonida inalada	↑d	↑d	↑d	↑d	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clobetasol tópico	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑c,e	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	dexametasona	↑c D	↑c D	↑c D	↑c D	↑c D	D	↓ D	↓ D	↓ D	D	D	D	↔	↑c D	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	flunisolida inalada	↑f	↑f	↑f	↑f	↑f	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑f	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluocinolona tópica	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑c,e	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluticasona inalada	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	hidrocortisona (oral)	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	hidrocortisona tópica	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metilprednisolona	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mometasona inalada	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	prednisolona oral	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	prednisona	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	E 11%	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	triamcinolona	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição aos corticosteróides
- ↓ Potencial diminuição da exposição aos corticosteróides
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)

DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas

Interações com ZDV

Sem interações clinicamente relevantes esperadas entre ZDV e corticosteróide

Comentários

- a A co-administração de RTV (100mg 2 x dia) aumentou as concentrações do metabolito ativo (beclometasona-17-monopropionato) mas não foi observado qualquer efeito significativo sobre a função da supra-renal. Justifica-se mesmo assim precaução, uso da menor dose possível de corticóide e monitorização de efeitos adversos
- b O DRV/r diminuiu a exposição ao metabolito ativo (beclometasona-17-monopropionato), não foi observado qualquer efeito significativo sobre a função da supra-renal
- c Risco de níveis elevados de corticóide, síndrome de Cushing e supressão da supra-renal. Este risco está presente na administração oral, injectável, tópica, inalada e sob a forma de gotas oftálmicas
- d Não é necessário ajuste de dose mas recomenda-se monitorização apertada, sobretudo para sinais de síndrome de Cushing quando for usada uma dose elevada ou administração prolongada
- e O grau de absorção percutânea é determinado por múltiplos fatores, como o grau de inflamação e alteração cutâneas, duração, frequência e superfície de aplicação, uso de roupa protetora
- f Usar a menor dose de flunisolida possível com monitorização dos efeitos secundários

Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Interações medicamentosas entre antimaláricos e TAR

Fármacos antimaláricos		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Fármacos de primeira e segunda linhas	amodiaquina	↑	↑	↔	↑	↑	↔	↑a	↓?	↓29% a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	artemisinina	↑	↑	↑	↑	↑	D	↓	↓D	↓D	D	D	D	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	atovaquona	↔	↓10%	↔	↓b	↓74% b	↔	↓75% b	↓E55% b	↓b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	cloroquina	↔c,d	↔c,d	↔d	↔d	↔c,d	↔	↔e	↔f	↔f	↔g	↔	↔	↔	↔d	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clindamicina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	doxiciclina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↓?	↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lumefantrina	↑c	↑c	↑	↑175%	↑382% c	↔	↓~40%	↓	↓D46%	↔g	↔	↔	↑10%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mefloquina	↑c	↑c	↑	↑	↓28% c	↔	↓	↓	↓	↔g	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	piperaquina	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	E	↓	↓	↓	Eg	E	E	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	primaquina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔h	↔h	↔h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	proguanil	↔	↓41% b	↔	↓b	↓38% b	↔	↓44% b	↓E55% b	↓b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	pirimetamina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔	↔
	quinino	↑c	↑c	↑	↑	↓56% c	↔	↓	↓	↓	↔g	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sulfadoxina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição aos antimaláricos
- ↓ Potencial diminuição da exposição aos antimaláricos
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas

Interações com ZDV

Amodiaquina, atovaquona, primaquina, pirimetamina, sulfadoxina (potencial de hematotoxicidade cumulativa)

Comentários

- a toxicidade hepática
- b considerar aumentar dose, tomar com comida rica em lípidos
- c recomenda-se monitorização de traçado ECG
- d Concentrações de cloroquina podem aumentar, mas moderadamente. Não é necessário ajuste de dose, mas deve-se monitorizar a toxicidade
- e Concentrações de cloroquina podem aumentar/diminuir. Não é necessário ajuste de dose mas recomenda-se vigiar toxicidade e eficácia.
- f Concentrações de cloroquina podem diminuir, de forma moderadamente. Não é necessário ajuste de dose mas recomenda-se vigiar eficácia
- g ambos os medicamentos prolongam o intervalo QT (apenas se dose RPV supratrapéutica)
- h aumento de metabólitos hematotóxicos

Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)



Interações medicamentosas entre antihipertensores pulmonares e TAR

Antihipertensores Pulmonares		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
ERA	ambrisentan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	bosentan	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	D	↓	↓	↓b	D	D	D	D	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	macitentan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PDE5	sildenafil	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↓3%	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	tadalafil	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
sGC	riociguat	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PA	epoprostenol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	iloprost	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	treprostinilo	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
IPr	selexipag	↔c	↔c	↔c	↔c	↑120%d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔c	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

sem interação com relevância clínica

estes medicamentos não devem ser co-administrados

Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas

Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

↑

Potencial elevação da exposição aos antihipertensores pulmonares

↓

Potencial diminuição da exposição aos antihipertensores pulmonares

↔

sem efeito significativo

D

Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV

E

Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

ERA antagonistas do receptor endotelina
IPr agonistas do receptor da IP
PA análogos de prostaciclina
PDE5 inibidores de fosfodiesterase tipo 5
sGC estimuladores de guanilato ciclase solúvel

Interações com ZDV

Sem interações clinicamente relevantes esperadas entre ZDV e antihipertensores pulmonares

Comentários

a

Co-administração não é recomendada na rotulagem europeia, mas a norte-americana sugere os seguintes ajustes de dose:
Ao iniciar bosentan em pessoas sob IP/r, IP/c ou EVG/c usar dose de 62.5 mg 1 x dia ou dias alternados. Interromper o uso até às 36 hrs antes de iniciar IP/r, IP/c ou EVG/c e retomar até pelo menos 10 dias depois com 62.5 mg 1 x dia ou dias alternados

b

Potencial de hematotoxicidade cumulativa

c

Aumento da exposição ao medicamento mas com manutenção da exposição aos metabólitos ativos

d

Esta mudança provavelmente é clinicamente irrelevante

Informação adicional
Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Interações medicamentosas entre imunossupressores (para TOS) e TAR

Imunossupressores		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
CS	prednisona	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	E11%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	azatioprina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
AM	micofenolato	↔	↓a	↔	↓a	↓a	↔	↓a	↔	↓a D13%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↔	↔	↔	↑Eb
	ciclosporina	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	E	↓a	↓a	↓a	E	E	E	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	E	Eb
CNI	tacrolimus*	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔b
	everolimus	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
mTOR	sirolimus	↑	↑	↑	↑	↑	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔b
	globulina antitímocito	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Other	basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição aos imunossupressores
- ↓ Potencial diminuição da exposição aos imunossupressores
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

Interações com ZDV

Azatioprina (risco potencial de hematotoxicidade cumulativa).
Micofenolata (potencial alteração nos níveis de micofenolato, vigiar concentrações plasmáticas)

Comentários

- a recomendada TDM dos imunossupressores
- b vigiar função renal

Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)
* disponível na formulação de libertação prolongada

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas com imunossupressores.

AM antimetabólitos
CNI inibidores calcineurina
CS corticosteróides
mTOR inibidores de mTOR

Interações medicamentosas entre antivirais de ação direta (AAD) e TAR

Fármacos VHC		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
AADs	daclatasvir	↑31% a	↑110% a	↑	↑41%	↑15%	↔	↓32% b	↓	↓	↔	↔	↔	↓2% E33%	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↑10% E10%
	elbasvir/ grazoprevir	↑	↑376% ↑958%	↑	↑66% ↑650%	↑271% ↑1186%	↓4% ↑7%	↓54% ↓83%	↓	↓	↑7% ↓2%	↔	↔	↓2% ↓19%	↑118% ↑436%	↓19% ↓11%	↔	↔	↔	↔	↓7% ↓14%
	glecaprevir/ pibrentasvir	↑	↑553% ↑64%	↑	↑397% -	↑338% ↑146%	↔	↓	↓	↓	E 84%	E	E	↔	↑205% ↑57% E47%	E47%	↔	↔	↔	↔	E29%
	paritaprevir/r/ ombitasvir/ dasabuvir	↑	↑94% ↓17% ↓18% c	↑	D d	↑117% ↑17% ↓7%	E	f	↓	↓E	E 225% g	E	E	↓16% ↓5% ↓2%	↑	E134%	↓18% ↓9% ↓9%	↓16% ↓1% ↓15%	↓18% ↓9% ↓9%	E	↓16% ↓1% ↓15%
	paritaprevir/r/ ombitasvir	↑	↑187% c	↑	↑e	↑510% -	E	f	↓	↓E	E g	E	E	↔	↑	E20%	↔	↔	↔	E	↔
	simeprevir	↑	↑	↑	↑159%	↑	↔	↓71%	↓	↓	↑6% E12%	↔	↔	↔	↑	↓11% E8%	↔	↔	↔	↔	↓14% E18%
	sofosbuvir	↔	↔	↑	↑34%	↔	↔	↓6%	↔	↔	↑9%	↔	↔	↔	↔	↓5% D27%	↔	↓6%	↔	↔	↓6%
	sofosbuvir/ ledipasvir	↑ h	↑8% ↑113% h	↑ h	↑34% ↑39% h	↔ h	↑4% ↓8%	↓6% ↓34%	↔	↔	↑10% ↑8% h	E	↑7% ↓13%	↔	↑36% ↑78% h	↓5% ↓9% D~20%	↑21% ↑18% D 10%	↔	↑21% ↑18% D 6%	E32%	E h
	sofosbuvir/ velpatasvir	↔ h	↑22% ↑142% h	↔ h	↓28% ↓16% h	↓29% ↓2% h	↔	↓3% ↓53%	↓	↓	↑16% ↓1%	E	↔	↓8% ↓9%	↑ h	↑24% ↓2%	↔	↔	↔	↔	E h
sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	↑	↑40% ↑93% ↑331%	↑ h	↓28% ↓5% ↑143% i	↑	↔	↓	↓	↓	↔	E	↑9% ↓4% ↓9%	↔	↑22% ↑16% ↑171% h	↔	↔	↔	↔	E	E h	

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- Estes medicamentos não devem ser coadministrados
- potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas.
- potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais.

Legenda

- ↑ potencial elevação da exposição aos AAD
- ↓ potencial diminuição da exposição aos AAD
- ↔ sem efeito significativo
- D potencial diminuição da concentração plasmática do medicamento ARV
- E potencial aumento da concentração plasmática do medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se à diminuição da área sob a curva dos AAD e ARV observados nos estudos de interação medicamentosa. Primeiro/segundo número referem-se às mudanças AUC para EBR/GZR ou GLE/PIB ou SOF/LDV ou SOF/VEL. Primeiro/segundo/terceiro números referem-se às mudanças AUC para SOF/VEL/VOX

Interações com ZDV
Sem interações clinicamente relevantes esperadas entre ZDV e AAD

- Comentários:**
- a A dose de DCV deve ser reduzida para 30 mg/dia quando administrado com ATV/r ou EVG/c. Não há necessidade de reduzir a dose com ATV sem potenciação.
 - b A dose de DCV deve ser aumentada para 90 mg/dia.
 - c De acordo com estudos, usar apenas com o ATV (ATV aumenta a exposição ao PTV devido à inibição do CYP3A4 e do OATP1B1/3, não está recomendado sem o DSV).
 - d A co-administração diminui as concentrações do DRV em vale, em aproximadamente 50%. Apesar da co-administração do DRV com DRV com OBV/PTV/r + DSV não estar recomendada no RCM da FDA, a EMA aconselha a que o DRV (doseado em 800 mg 1 x dia e administrado ao mesmo tempo que DRV com OBV/PTV/r + DSV) seja usado na ausência de resistências importantes aos IPs e deve ser administrado sem RTV.
 - e Não está recomendado devido ao aumento da exposição ao PTV quando co-administrado com o DRV 800 mg e com OBV, PTV, RTV (Viekirax). Nota: exposições do PTV superiores foram avaliadas em estudos de fase 2 e não era expectável que tivessem um impacto clínico significativo na segurança.
 - f Problemas graves de tolerabilidade.
 - g Não está recomendado, exceto quando os benefícios ultrapassam os riscos relacionados com o prolongamento do intervalo QT, com elevadas concentrações de RPV. A co-administração deve ser considerada apenas nas pessoas sem prolongamento do intervalo QT conhecido e sem outros medicamentos que prolonguem o intervalo QT.
 - h Recomenda-se a monitorização frequente da função renal devido ao aumento de concentração de tenofovir em regimes com TDF.
 - i Estudos recomendam DRV/r 1 x dia. DRV 2 x dia não foi estudado e deve ser usado com precaução dado que as concentrações de VOX podem sofrer aumento maior (isto poderá ter ainda maior significância em pacientes cirróticos). Monitorização da função renal é recomendada devido ao aumento das concentrações de tenofovir se regime for baseado em TDF

Informação adicional
Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Administração de medicamentos ARV em pessoas com dificuldades na deglutição

Medicamento	Formulação	Esmagar comprimidos	Abrir cápsulas	Observações
ITRN				
ABC	comprimido (300 mg) solução (20 mg/mL)	sim		sabor amargo; comprimidos esmagados podem ser adicionados a pequenas quantidades de comida ou bebidas pastosas, os quais devem ser consumidos de imediato
FTC	cápsula (200 mg) solução (10 mg/mL)	não	sim	dissolver em ≥ 30 ml água, contém 460 µmol/ml de sódio bioequivalência: 240 mg solução = 200 mg cápsula, ajustar dose de acordo
3TC	comprimido (150, 300 mg) solução (10 mg/mL) ^(vi)	sim		comprimidos esmagados podem ser adicionados a pequenas quantidades de comida ou bebidas pastosas, os quais devem ser consumidos de imediato
TDF	comprimido (300 ⁽ⁱⁱ⁾ mg)	sim		preferível: dissolver em água/ sumo de laranja/uva, ≥ 1 dl (sabor amargo)
ZDV	cápsula (250 mg) xarope (10 mg/mL)	não	não	pegajoso, sabor amargo preferível: usar xarope ou solução iv 6 mg/kg por dia em glucose 5%
TAF/FTC	comprimido (25/200 mg e 10/200 mg) ^(vi)	sim		Esmagar comprimidos não é recomendado na informação do fármaco. Entretanto, baseado nos dados da combinação de dose fixa (TAF/FTC/DRV/c), esmagar os comprimidos não tem impacto significativo na farmacocinética de TAF/FTC (a referir: a biodisponibilidade de TAF é reduzida em 20% (esmagar) mas essa redução provavelmente não é clinicamente significativa) ^(viii)
TDF/FTC	comprimido (300 ⁽ⁱⁱ⁾ /200 mg)	sim		preferível: dissolver em água/ sumo de laranja/uva, ≥ 1 dl (sabor amargo)
ABC/3TC	comprimido (600/300 mg)	não		usar soluções dos medicamentos separados
ZDV/3TC	comprimido (300/150 mg)	sim		dispersar em ≥ 15 ml água em alternativa: usar soluções dos medicamentos separados
ABC/3TC/ZDV	comprimido (300/150/300 mg)	não		usar soluções separadas dos medicamentos
ITRNN				
DOR	comprimido (100 mg)	não		comprimido deve ser ingerido inteiro
TDF/3TC/DOR	comprimido (300/300/100 mg)	não		comprimido deve ser ingerido inteiro
EFV	comprimido (600 mg)	sim		difícil de dissolver; solução tem baixa biodisponibilidade; se > 40 kg usar 720 mg
	cápsula (50, 100, 200 mg)	não	sim	
	solução (30 mg/mL)			
ETV	comprimido (200 mg)	não		dispersar em ≥ 5 ml água; o copo deve ser enxaguado várias vezes com água que deve ser bebida para garantir o consumo total da dose.
NVP	comprimido (200, 400 mg) ⁽ⁱⁱ⁾ suspensão (10 mg/mL)	sim ⁽ⁱⁱ⁾		Dissolver em água
RPV	tablet (25 mg)	não		esmagar os comprimidos e dispersar em líquidos não é recomendado; RPV é insolúvel em água num elevado espectro de pH.
TDF/FTC/EFV	comprimido (300 ⁽ⁱⁱ⁾ /200/600 mg)	não		
TAF/FTC/RPV	comprimido (25/200/25 mg) ^(vi)	não		comprimido deve ser ingerido inteiro e não deve ser mastigado, esmagado ou partido
TDF/FTC/RPV	comprimido (300 ⁽ⁱⁱ⁾ /200/25 mg)	não		esmagar os comprimidos e dispersar em líquidos não é recomendado; RPV é insolúvel em água num elevado espectro de pH.
IP				
ATV	cápsula (150, 200, 300 mg)	não	não	difícil de abrir; tomar à refeição
ATV/c	comprimido (300/150 mg)	não		comprimido deve ser ingerido inteiro e não deve ser mastigado, partido, cortado ou esmagado
DRV	comprimido (75, 150, 400, 600, 800 mg) solução (100 mg/mL)	sim		tomar com comida; comprimidos esmagados podem ser adicionados a pequenas quantidades de comida ou líquido pastoso, que devem ser consumidos de imediato
DRV/c	comprimido (800/150 mg)	sim		Esmagar comprimidos não é recomendado na informação do fármaco. Entretanto, baseado nos dados da combinação de dose fixa (TAF/FTC/DRV/c), esmagar os comprimidos não tem impacto significativo na farmacocinética de DRV/c ^(viii)
LPV/r	comprimido (200/50 mg) solução (80/20 mg/mL)	não		contém 42% álcool, não dissolver em água (risco de precipitação), dissolver no leite (não em água); tomar à refeição, sabor amargo: diluir com leite achocolatado
RTV	comprimido (100 mg) solução (80 mg/mL)	não		contém 43% álcool, não dissolver a solução (risco de precipitação), dissolver em leite (não em água); sabor amargo; tomar à refeição
TAF/FTC/DRV/c	comprimido (10/200/800/150 mg) ^(vi)	sim		Esmagar comprimidos não tem impacto significativo na farmacocinética dos componentes do comprimido (a referir: a biodisponibilidade de TAF é reduzida em 20% (esmagar) mas essa redução provavelmente não é clinicamente significativa)TAF bioavailability is not changed when splitting the pill ^(viii)
Outros				
DTG	comprimido (50 mg)	sim		os comprimidos podem ser partidos ou esmagados e adicionados a pequenas quantidades de comida ou líquido pastoso, que devem ser consumidos de imediato
MVC	comprimido (150, 300 mg)	sim		embora o fabricante não especifique informação cinética, não é esperado que esmagar os comprimidos afete negativamente a biodisponibilidade

Medicamento	Formulação	Esmagar comprimidos	Abrir cápsulas	Observações
RAL ⁽ⁱⁱⁱ⁾	comprimido (400 mg) pastilha (25, 100 mg)	sim		a biodisponibilidade das pastilhas mastigáveis é maior: 300 mg de pastilhas mastigáveis (= 400 mg comprimido)
RPV/DTG	tablet (25/50 mg)	não		comprimido deve ser ingerido inteiro e não deve ser mastigado, esmagado ou partido
TAF/FTC/BIC	comprimido (25/200/50 mg) ^(iv)	não		comprimido deve ser ingerido inteiro e não deve ser mastigado, esmagado ou partido
TAF/FTC/EVG/c	comprimido (10/200/150/150 mg) ^(v)	sim		Esmagar comprimidos não é recomendado na informação do fármaco. Entretanto, baseado nos dados da combinação de dose fixa tablet TAF/FTC/DRV/c, esmagar os comprimidos não tem impacto significativo na farmacocinética de TAF/FTC (a referir: a biodisponibilidade de TAF é reduzida em 20% (esmagar) mas essa redução provavelmente não é clinicamente significativa) ^(vi) . De igual modo, esmagar o comprimido de /TDF/FTC/ EVG/c não tem efeito significativo na farmacocinética de EVG/c ^(iv)
TDF/FTC/EVG/c	comprimido (300 ⁽ⁱ⁾ /200/150/150 mg)	sim		Esmagar comprimidos não modifica significativamente os perfis farmacocinéticos ^(iv)
ABC/3TC/DTG ^(vi)	comprimido (600/300/50 mg)	sim		os comprimidos podem ser partidos ou esmagados e adicionados a pequenas quantidades de comida ou líquido pastoso, que devem ser consumidos de imediato
Profilaxia/tratamento de infeções oportunistas				
azitromicina	comprimido (250, 500 mg) suspensão (40 mg/mL)	não		
cotrimoxazol	comprimido (400/80 mg, forte 800/160 mg) solução (40/8 mg/mL)	sim; forte é mais difícil		diluir a solução 3-5 vezes com água (elevada osmolalidade)
fluconazol	cápsula (50, 200 mg) suspensão (40 mg/mL)	não	sim	
pirimetamina	comprimido (25 mg)	sim		tomar com comida
valganciclovir	comprimido (450 mg) solução (50 mg/mL)	não	não	difícil de dissolver
rifampicina	comprimido (450, 600 mg)	sim		em jejum
	cápsula (150, 300 mg)	não	sim	
	suspensão (20 mg/mL)			
rifabutina	cápsula (150 mg)	não	sim	dissolver com sumo de maçã, xarope (insolúvel na água)
isoniazida	comprimido (100, 150 mg)	sim		em jejum
pirazinamida	comprimido (500 mg)	sim		
etambutol	comprimido (100, 400 mg)	sim		difícil de dissolver; preferível: usar solução endovenosa
rifampicina/isoniazida	comprimido (150/100, 150/75 mg)	sim		em jejum
Rifater (rifampicina, isoniazida, pirazinamida)	comprimido (120/50/300 mg)	sim		em jejum
Rimstar (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol)	tablet (150/75/400/275 mg)	yes		em jejum
ribavirina	cápsula (200 mg)	não	sim	dissolver em sumo de laranja, tomar com comida.

Para recomendações sobre profilaxia/tratamento de IO, ver [Parte VI Infeções oportunistas](#)

- i Em certos países o TDF é rotulado com 245mg em vez de 300mg para refletir a quantidade de pró-fármaco (tenofovir disoproxil) em lugar do sal de fumarato (tenofovir disoproxil fumarato).
- ii Efeito de libertação prolongada perdido. Nota: Tomar dose diária de NVP 400 mg de libertação imediata pode conduzir a nível subterapêutico em pessoas com peso corporal ≥ 90 kg se comparado à toma de NVP 200 mg 2 x dia. Logo, a toma de NVP 2 x dia deve ser usada nas pessoas com peso corporal ≥ 90 kg.
- iii Esmagar os comprimidos não está recomendado na informação do fabricante, contudo a absorção do RAL não ficou comprometida quando esmagado e dissolvido em 60 ml de água tépida e administrado por tubo de gastrostomia [2]. Ademais, verificou-se que a absorção de RAL é maior em pessoas que vivem com VIH a tomar RAL 400 mg 2 x dia quando mastigam o comprimido comparativamente a engolir o comprimido inteiro [3]

- iv Esmagar os comprimidos não está recomendado na informação do fabricante, contudo os perfis farmacocinéticos do TDF/FTC/EVG/c não foram significativamente alterados quando o comprimido de dose única fixa combinada (Stribild) foi esmagado e administrado com comida ou por sonda nasogástrica comparativamente à toma de comprimido inteiro [4]
- v TAF é usado a 10 mg quando co-administrado com medicamentos que inibem a P-gp. TAF é usado a 25 mg quando co-administrado com medicamentos que não inibem a P-gp.
- vi Os perfis farmacocinéticos de DTG / ABC / 3TC não foram modificados de forma clinicamente significativa quando o comprimido de combinação de dose fixa (Triumeq) foi esmagado e administrado em suspensão em água ou por sonda nasogástrica (nota: esmagar os comprimidos leu a um aumento de 26% na exposição ao DTG) [5]
- vii A biodisponibilidade da solução 3TC mostrou-se significativamente reduzida numa relação dose dependente de sorbitol presente em outras formulações líquidas (ex. ABC, NVP, cotrimoxazole) [6]
- viii Esmagar os comprimidos não está recomendado na informação do fabricante, contudo os perfis farmacocinéticos do TAF/FTC/ DRV/c não foram significativamente alterados quando o comprimido de dose única fixa combinada (Symtuza) foi administrado esmagado ou dividido comparativamente à toma do comprimido inteiro [7]

Ajuste de dose dos medicamentos ARV na insuficiência Hepática

ITRN	
ABC	Child-Pugh Classe A: 200 mg 2 x dia (usar solução oral) Child-Pugh Classe B ou C: contraindicado
FTC	Sem ajuste de dose
3TC	Sem ajuste de dose
TAF	Sem ajuste de dose
TAF/FTC	Sem ajuste de dose
TDF	Sem ajuste de dose
TDF/FTC	Sem ajuste de dose
ZDV	Reduzir dose cerca de 50% ou aumentar o intervalo entre doses para o dobro se Child-Pugh Classe C
ITRNN	
EFV	Sem ajuste de dose; usar com precaução em pessoas com insuficiência hepática
TDF/FTC/EFV	
ETV	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: sem dados
NVP	Child-Pugh Classe B ou C: contraindicado
RPV	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: sem dados
TAF/FTC/RPV	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: sem dados
TDF/FTC/RPV	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: sem dados
TDF/3TC/DOR	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: sem dados
DOR	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: sem dados

IP	
ATV	Child-Pugh Classe A: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe B: 300 mg 1 x dia Child-Pugh Classe C: não recomendado
ATV/c	Child-Pugh Classe A: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe B ou C: não recomendado
COBI	Ver recomendações para IP primário
DRV	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: não recomendado
DRV/c	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: não recomendado
TAF/FTC/DRV/c	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: não recomendado
LPV/r	Sem recomendação de dose; usar com precaução em pessoas com insuficiência hepática
RTV	Ver recomendações para IP primário
IF	
ENF	Sem ajuste de dose
Inibidor CCR5	
MVC	Sem recomendação de dose. As concentrações provavelmente vão aumentar em pessoas com insuficiência hepática.
Int	
RAL	Sem ajuste de dose
EVG	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: sem dados
DTG	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: sem dados
BIC	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: sem dados, não recomendado
TAF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: sem dados
TDF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: sem dados
ABC/3TC/DTG	Usar medicamentos separadamente e referir para ajuste de dose
TAF/FTC/BIC	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose

Nota: A disfunção hepática é um bom indicador para a monitorização farmacológica (TDM) uma vez que a experiência clínica com ajuste de dose é limitada.

Ajuste de dose dos medicamentos ARV na insuficiência Renal

Taxa de filtração glomerular ou TFGe ⁽ⁱⁱ⁾ (ml/min)						Hemodiálise ⁽ⁱⁱⁱ⁾
		≥ 50	30-49	10-29	< 10	
ITRN						
Componentes individuais						
ABC ⁽ⁱⁱⁱ⁾		300 mg cada 12h ou 600 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose			
FTC ^(iv)		200 mg cada 24h	200 mg cada 48h	200 mg cada 72h	200 mg cada 96h	200 mg cada 96h ^(iv)
3TC ^(iv)		300 mg cada 24h	150 mg cada 24h	100 mg cada 24h ^(vi)	50-25 mg cada 24h ^(vi)	50-25mg cada 24h ^(iv, vi)
TDF ^(vii)		300 ^(viii) mg cada 24h	300 ^(viii) mg cada 48h	Não recomendado (300 ^(viii) mg cada 72- 96h, se não houver alternativa	Não recomendado (300 ^(viii) mg cada 7 dias, se não houver alternativa)	300 ^(viii) mg cada 7 dias ^(iv)
TAF ^(ix,x)		25 ^(xi) mg cada 24h			sem dados	dados limitados
ZDV		300 mg q12h	Sem necessidade de ajuste de dose		100 mg cada 8h	100 mg cada 8h ^(iv)
Combinações						
ABC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ /3TC ^(iv)		600/300 mg cada 24h	Usar medicamentos individuais			
ZDV/3TC		300/150 mg cada 12h				
ABC/3TC/ZDV		300/150/300mg cada 12h				
TAF ^(ix) /FTC ^(iv)		25 ^(xi) /200 mg cada 24h		Usar medicamentos individuais ^(xv)		
TDF ^(vii) /FTC ^(iv)		300 ^(viii) /200 mg cada 24h	300 ^(viii) /200mg cada 48h	Usar medicamentos individuais		
ITRNN						
EFV		600 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose			
ETV		200 mg cada 12h				
NVP		200 mg cada12h				
RPV		25 mg cada 24h				
TAF ^(ix) /FTC ^(iv) /RPV		25 ^(xi) /200/25 mg cada 24h		Usar medicamentos individuais ^(xv)		
TDF ^(vii) /FTC ^(iv) /RPV		300 ^(viii) /200/25 mg cada 24h	Usar medicamentos individuais			
DOR		100 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose; < 10: sem dados de farmacocinética			
TDF ^(viii) /3TC ^(iv) /DOR		300 ^(viii) /300/100 mg cada 24h	Usar medicamentos individuais			
IPs ^(vii)						
ATV/c		300/150 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
ATV/r		300/100 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
DRV/r		800/100 mg cada 24h 600/100 mg cada 12h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
DRV/c		800/150 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
TAF ^(ix) /FTC ^(iv) /DRV/c		10/200/800/150 mg cada 24h	Usar medicamentos individuais			
LPV/r		400/100 mg cada 12h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
Outros ART						
RAL		1 x 400 mg com- primido cada 12h ou 2 x 600 mg com- primido cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
DTG		50 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
3TC ^(iv) /DTG		300/50 mg cada 24h	Usar medicamentos individuais			
ABC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ /3TC ^(iv) /DTG		600/300/50 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xvi)			
RPV/DTG		25/50 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
TAF ^(ix) /FTC ^(iv) /BIC		25/200/50 mg cada 24h	Não recomendado (sem dados sobre farmacocinética para BIC para TFGe < 15 mL/min)			
TAF ^(ix) /FTC ^(iv) /EVG/c		10/200/150/150 mg cada 24h	Não recomendado ^(xii)			
TDF ^(vii) /FTC ^(iv) /EVG/c		300 ^(viii) /200/150/150 mg cada 24h Não iniciar se TFGe < 70 mL/min	Não recomendado			

- i TFG: usar a fórmula CKD-EPI. A modificação abreviada da dieta na doença renal (MDRD) ou a equação Cockcroft-Gault (CG) podem ser usadas como alternativas; ver [https:// www.chip.dk/Tools-Standards/ Clinical-risk-scores](https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores)
- ii A dosagem para hemodiálise pode ser usada na Diálise Peritoneal Contínua Ambulatória (DPCA). Entretanto, a eliminação de drogas na DPCA depende das condições usadas. Assim sendo, TDM é recomendada
- iii Risco cardiovascular potencial de ABC pode aumentar risco cardiovascular associado com falência renal
- iv Após diálise
- v Acúmulo considerável quando há déficit de função renal. Embora, a afinidade para DNA polimerase mitocondrial seja baixa e a toxicidade clínica em doentes com déficit renal grave seja rara, toxicidade mitocondrial a longo prazo é possível e deve ser monitorizada (polineuropatia, pancreatite, acidose láctica, lipodistrofia, distúrbios metabólicos)
- vi Dose de carga de 150 mg
- vii O uso de TDF e IPs potenciados estão associados a nefrotoxicidade; considerar TAR alternativa se DRC pré-existente, fatores de risco para DRC e/ou TFG diminuída, ver [Nefrotoxicidade associada à TAR e Doença renal: definição, diagnóstico e tratamento](#)
- viii Em certos países o TDF é rotulado com 245mg em vez de 300mg para refletir a quantidade de pró-fármaco (tenofovir disoproxil) em lugar do sal de fumarato (tenofovir disoproxil fumarato).
- ix Dados clínicos escassos registaram acumulação limitada na hemodiálise. Porém, não há dados a longo-termo quanto à função renal residual e toxicidade óssea. Sem dados para TFG < 10 mL/min e ausência de hemodiálise.
- x Licenciado apenas para hepatite B
- xi 10 mg se co-administrado com potenciador (inibidor da P-gp)
- xii TAF/FTC/EVG/c enquanto monoterapia deve ser geralmente evitado em PVVIH com doença renal terminal a realizar diálise crônica. Entretanto, TAF/FTC/EVG/c pode ser usado com cuidado se os potenciais benefícios ultrapassam os riscos. Um estudo clínico demonstrou a segurança de TAF/FTC/EVG/c para PVVIH em diálise crônica [27]
- xiii Poucos dados em doentes com déficit renal disponíveis, análise farmacocinética indica não haver a necessidade de ajuste de dose. Ver RCM para recomendações específicas, usar com precaução se TFG <30 ml/min. Se co-administrado com um potenciador usar 10 mg (inibição da glicoproteína P, P-gp)
- xiv TAF/FTC e TAF/FTC/RPV enquanto monoterapia deve ser geralmente evitado em PVVIH com doença renal terminal a realizar diálise crônica. Entretanto, TAF/FTC/EVG/c pode ser usado com cuidado se os potenciais benefícios ultrapassam os riscos.
- xv ABC/3TC/DTG enquanto monoterapia deve ser geralmente evitado em PVVIH com doença renal terminal a realizar diálise crônica. Uma série de estudos de caso descobriu que o uso de ABC/3TC/DTG parece ser uma opção segura e eficaz em PVVIH em diálise crônica [28]

Medicamentos não ARV selecionados que necessitam de ajuste de dose na insuficiência Renal

Medicamentos e classes terapêuticas	Limite de CL _{CRT} "clearance da creatina) para ajuste ^{a,b}	Informação adicional ^c
ANTIBACTERIANOS ^d		
Fluoroquinolonas		
Ciprofloxacina	≤ 60 mL/min	
Levofloxacina	≤ 50 mL/min	
Ofloxacina	≤ 50 mL/min	
Cefalosporinas		
Cefpodoxima	≤ 40 mL/min	
Ceftazidima	≤ 50 mL/min	
Cefepima	≤ 50 mL/min	
Penicilinas		
Amoxicilina/clavulanato	≤ 30 mL/min	
Benzilpenicilina (parenteral)	≤ 60 mL/min	
Piperacilina/tazobactam	≤ 40 mL/min	
Aminoglicosídeos		
Amicacina	≤ 70 mL/min	Oto- e nefrotoxicidade dose-dependente. Evitar na insuficiência renal se houver alternativas disponíveis, se não realizar TDM
Gentamicina	≤ 70 mL/min	
Tobramicina	≤ 70 mL/min	
Outros		
Nitrofurantoína		
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 30 mL/min	
Vancomicina	≤ 50 mL/min	Nefrotoxicidade dose-dependente. TDM recomendada
Antimicóticos		
Fluconazol	≤ 50 mL/min	Sem necessidade de ajuste de dose na monoterapia
Antivirais		
Ribavirina	≤ 50 mL/min	
Valaciclovir	variável	Ajuste de dose depende de indicação e das características individuais (< 30, < 50 ou < 75 mL/min)
Antimicobacterianos		
Etambutol	≤ 30 mL/min	
Antitrombóticos		
Apixabano	< 50 mL/min	Ajuste de dose depende de indicação e das características individuais. Pode ser necessário para CL _{CRT} < 50 mL/min. Evitar se CL _{CRT} < 15 mL/min
Dabigatran	≤ 50 mL/min	Contra-indicado se CL _{CRT} < 30 mL/min
Edoxabano	≤ 50 mL/min	Evitar se CL _{CRT} < 15 mL/min
Enoxaparina	< 30 mL/min	Ajuste de dose depende de indicação e das características individuais.
Rivaroxabano	< 50 mL/min	Ajuste de dose depende de indicação e das características individuais. Pode ser necessário para CL _{CRT} < 50 mL/min. Sem recomendação para ajuste se dose for 10 mg 1 x dia. Evitar se CL _{CRT} < 15 mL/min
BLOQUEADORES BETA		
Atenolol	≤ 35 mL/min	
Sotalol	≤ 60 mL/min	
INIBIDORES ECA		
Enalapril	≤ 80 mL/min	Ajuste de dose para início de toma
Lisinopril	≤ 80 mL/min	Ajuste de dose para início de toma
Perindopril	< 60 mL/min	
Ramipril	< 60 mL/min	
AGENTes CARDIOTÓNICOS		
Digoxina	≤ 100 mL/min	Ajuste de dose para manutenção e dose de carga. Evitar em insuficiência renal se alternativas
ANTIDIABÉTICOS		
Biguanida		
Metformina	< 60 mL/min	Contra-indicado se CL _{CRT} < 30 mL/min
Agonistas GLP1		
Exenatide	≤ 50 mL/min	Evitar se CL _{CRT} < 30 mL/min
Inibidores DPP4		

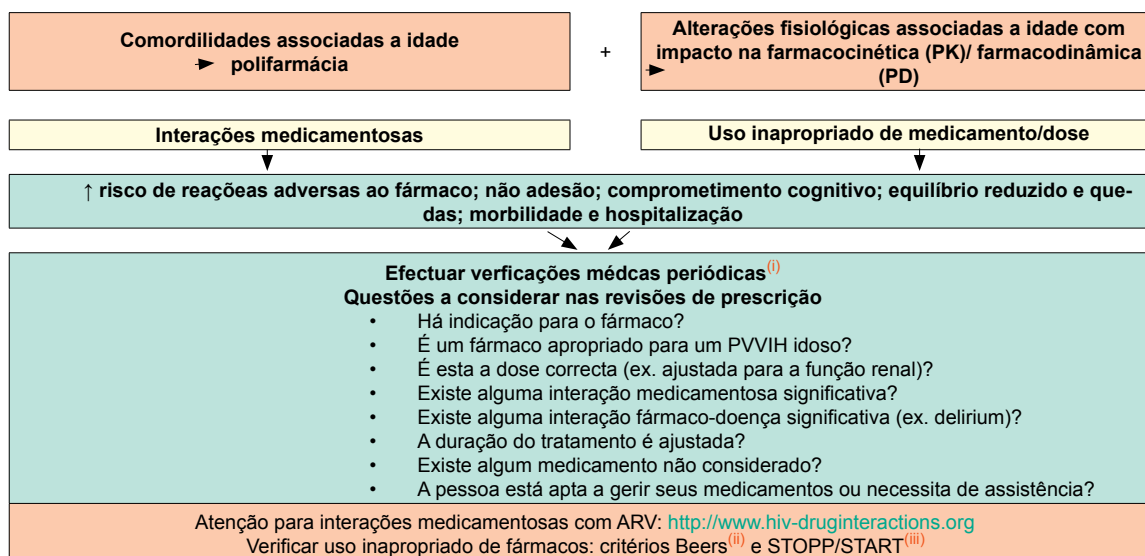
Alogliptina	≤ 50 mL/min	
Saxagliptina	< 45 mL/min	
Sitagliptina	< 45 mL/min	
Vildagliptina	< 50 mL/min	
Inibidores SGLT2		
Canagliflozina	< 60 mL/min	Não deve ser iniciado se CL _{CRT} < 60 mL/min. Ajuste de dose se CL _{CRT} é inferior a 60 mL/min durante tratamento, interromper se CL _{CRT} < 45 mL/min (não eficaz)
Dapagliflozina	-	Não deve ser iniciado se CL _{CRT} < 60 mL/min. Stop if CL _{CRT} < 45 mL/min (não eficaz)
Empagliflozina	< 60 mL/min	Não deve ser iniciado se CL _{CRT} < 60 mL/min. Ajuste de dose se CL _{CRT} é inferior a 60 mL/min durante tratamento, interromper se CL _{CRT} < 45 mL/min (não eficaz)
MEDICAÇÃO GOTA		
Alopurinol	≤ 50 mL/min	
Colchicina	≤ 50 mL/min	Toxicidade dose-dependente. Monitorização de rotina para reações adversas é recomendada
FÁRMACOS ANTIPARKINSON		
Pramipexol	≤ 50 mL/min	Ajuste de dose dependente de indicação
ANALGÉSICOS		
AINES	-	Evitar uso crónico em pessoas com em qualquer estágio de insuficiência renal
Morfina	-	Risco de depressão respiratória em pessoas com insuficiência renal por acumulação de 6-morfina-glucuronido (metabolito altamente ativo). Evitar se houver alternativas; ou titulação para controle de dor adequado com monitorização apertada para sinais de sobredosagem
Oxycodona	< 50 mL/min	Dose inicial: reduzi ao início e posterior titulação para ajustar ap controle da dor e monitorização apertada para sinais de sobredosagem
Tramadol	< 30 mL/min	Aumentar intervalos de dose para 8-12 horas. Dose diária máxima 200 mg
ANTIEPILÉPTICOS		
Gabapentina	< 80 mL/min	
Levetiracetam	< 80 mL/min	
Pregabalina	< 60 mL/min	
PSICOLÉPTICO		
Lítio	< 90 mL/min	Dose reduzida e titulação lenta. TDM recomendada. Evitar se CL _{CRT} < 30 mL/min
DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (DMARDs)		
Metotrexato (dose baixa)	< 60 mL/min	Toxicidade dose-dependente. Contra-indicado se CL _{CRT} < 30 mL/min

Legenda

- a Função renal estimada por ajustado e dose sobretudo com base na fórmula de Cockcroft (CL_{CRT}: creatinine clearance)
- b Para pessoas com o "clearance" da creatinina < 15 mL/min ou pessoas em hemodiálise, um nefrologista deve ser consultado
- c O folheto informativo deve ser consultado para ajustes de dose específicos
- d Sem ajuste de dose na carga de antibacterianos

[1], [8], [9]

Prescrição em PVVIH idosas



Adaptado de [10], [11], [12]

i-iii Os critérios Beers and STOPP são instrumentos definidos por peritos em farmacoterapia geriátrica para avaliar e reduzir a carga de prescrição inadequada em idosos. Medicação desajustada pode incluir, por exemplo, aquela que pode levar a interações fármaco-doença em alguns idosos com certas patologias, associada com riscos maiores de reações adversas em idosos, que leva ao aumento previsível no risco de quedas ou a que deve ser evitada em caso de disfunção de órgãos. Os critérios START consistem de indicadores baseados em evidências de potencial omissão de na prescrição em idosos com condições clínicas específicas.

Top 10 de classes de fármacos a evitar em PVVIH idosas

Classe de fármaco	Problemas/alternativas
Anti-histamínicos de 1ª geração ex., clemastina, difenidramina, doxilamina, hidroxizina	Propriedades anticolinérgicas fortes, risco de défice cognitivo, delírio, quedas, reações anticolinérgicas periféricas adversas (boca seca, obstipação, visão turva, retenção urinária). Alternativas: cetirizina, desloratadina, loratadina
Antidepressivos tricíclicos ex., amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina	Propriedades anticolinérgicas fortes, risco de défice cognitivo, delírio, quedas, reações anticolinérgicas periféricas adversas (boca seca, obstipação, visão turva, retenção urinária). Alternativas: citalopram, escitalopram, mirtazapina, venlafaxina
Benzodiazepinas Benzodiazepinas de longa e curta ação ex., clonazepam, diazepam, midazolam Hipnóticos Não-benzodiazepínicos ex., zolpidem, zopiclone	Idosos são mais sensíveis ao efeito, riscos de queda, fraturas, delírio, défice cognitivo, dependência. Usar com precaução, na dose mais baixa e por curto período de tempo. Alternativas: abordagem não farmacológica de distúrbios/ higiene do sono.
Antipsicóticos atípicos ex., clozapina, olanzapina, quetiapina	Reações anticolinérgicas adversas, risco aumentado de increased risk of AVC e mortalidade (todos os antipsicóticos). Alternativas: aripiprazol, ziprasidona
Agentes urológicos espasmolíticos ex., oxibutrina, solifenacina, tolterodina	Propriedades anticolinérgicas fortes, risco de défice cognitivo, delírio, quedas, reações anticolinérgicas periféricas adversas (boca seca, obstipação, visão turva, retenção urinária). Alternativas: abordagem não farmacológica (exercícios do assoalho pélvico).
Laxantes estimulantes ex., senna, bisacodil	Exposição prolongada pode causar distúrbios intestinais. Alternativas: fibras, hidratação, laxantes osmóticos
AINES ex., diclofenac, indometacina, cetorolac, naproxeno	Evitar uso regular e de longo-termo devido a riscos de sangramento gastrointestinal, falência renal, agravamento de insuficiência cardíaca. Alternativas: paracetamol, opióides fracos
Digoxina Dose > 0.125 mg/dia	Evitar doses maiores de que 0.125 mg/dia devido ao risco de toxicidade. Alternativas for fibrilhação auricular: bloqueadores beta
Sulfonilureias de longa ação ex., glibenclamida, clorpropamida	Pode causar hipoglicémia prolongada grave. Alternativas: metformina ou outras classes de antidiabéticos
Antigripais Maioria contém anti-histamínicos (ex., difenidramina) e descongestionantes (ex., fenilefrina, pseudoefedrina)	Anti-histamínicos de 1ª geração podem causar reações anticolinérgicas centrais ou periféricas adversas como previamente descritas. Descongestionantes orais podem causar hipertensão. Evitar.

Legenda

AINES anti-inflamatórios não-esteróides

[1]

Recomendações de dosagem para Terapia hormonal usada em doses elevadas para transição de género

		Medicamentos VIH	Dose inicial	Dose média	Dose máxima
Es-trogénios	Estradiol oral	Sem efeitos previstos a	2 mg/dia	4 mg/dia	8 mg/dia
		Inibe metabolismo b	1 mg/dia	2 mg/dia	4 mg/dia
		Induz metabolismo c	Aumentar dose de estradiol de acordo com os efeitos clínicos e monitorização de níveis hormonais.		
	Estradiol gel (escolha para >40 anos e/ou fumadores)	Sem efeitos previstos a	0.75 mg 2x dia	0.75 mg 3 x dia	1.5 mg 3 x dia
		Inibe metabolismo b	0.5 mg 2 xdia	0.5 mg 3 x dia	1 mg 3 x dia
		Induz metabolismo c	Aumentar dose de estradiol de acordo com os efeitos clínicos e monitorização de níveis hormonais.		
	Estradiol adesivo (escolha para >40 anos e/ou fumadores)	Sem efeitos previstos a	25 µg/dia	50-100 µg/dia	150 µg/dia
		Inibe metabolismo b	25 µg/dia*	37.5-75 µg/dia	100 µg/dia
		Induz metabolismo c	Aumentar dose de estradiol de acordo com os efeitos clínicos e monitorização de níveis hormonais..		
	Estrogénio conjugado†	Sem efeitos previstos a	1.25-2.5 mg/dia	5 mg/dia	10 mg/dia
		Inibe metabolismo b	0.625-1.25 mg/dia	2.5 mg/dia	5 mg/dia
		Induz metabolismo c	Aumentar dose de estradiol de acordo com os efeitos clínicos e monitorização de níveis hormonais..		
	Etinilestradiol	Sem efeitos previstos a	Sem interações esperadas, mas não recomendado devido às complicações trombóticas		
		Inibe metabolismo b	Não recomendado		
		Induz metabolismo c	Não recomendado		
Bloqueadores de Androgénio ‡	Espironolactona	Sem efeitos previstos a	50 mg/dia	150 mg/dia	400 mg/dia
		Inibe metabolismo d	Sem interações esperadas. Sem ajuste de dose necessário.		
		Induz metabolismo e	Sem interações esperadas. Sem ajuste de dose necessário.		
	Finasterida	Sem efeitos previstos a	2.5 mg/dia	2.5 mg/dia	5 mg/dia
		Inibe metabolismo d	Finasterida tem uma margem de segurança ampla. Sem ajuste de dose necessário.		
		Induz metabolismo e	Aumentar dose de finasterida de acordo com efeitos clínicos e monitorização de níveis hormonais.		
	Acetato de ciproterona	Sem efeitos previstos a	50 mg/dia	150 mg/dia	150 mg/dia
		Inibe metabolismo d	25 mg/dia	75 mg/dia	75 mg/dia
		Induz metabolismo e	Aumentar dose de ciproterona de acordo com efeitos clínicos e monitorização de níveis hormonais.		
	Goserelina	Sem efeitos previstos a	3.6 mg/mês	3.6 mg/mês	3.6 mg/mês
		Inibe metabolismo d	Sem interações esperadas. Sem ajuste de dose necessário.		
		Induz metabolismo e	Sem interações esperadas. Sem ajuste de dose necessário.		
	Acetato de Leuporelina	Sem efeitos previstos a	3.75 mg/mês	3.75 mg/mês	3.75 mg/mês
		Inibe metabolismo d	Sem interações esperadas. Sem ajuste de dose necessário.		
		Induz metabolismo e	Sem interações esperadas. Sem ajuste de dose necessário.		
	Triptorelina	Sem efeitos previstos a	3.75 mg/mês	3.75 mg/mês	3.75 mg/mês
		Inibe metabolismo d	Sem interações esperadas. Sem ajuste de dose necessário.		
		Induz metabolismo e	Sem interações esperadas. Sem ajuste de dose necessário.		
Androgénio	Testosterona gel tópico 1%	Sem efeitos previstos a	12.5-25 mg pela manhã	50 mg pela manhã	100 mg pela manhã
		Inibe metabolismo d	12.5-25 mg pela manhã	25-50 mg pela manhã	50-100 mg pela manhã
		Induz metabolismo e	Aumentar dose de testosterona de acordo com efeitos clínicos e monitorização de níveis hormonais.		
	Enantato ou cipionato de testosterona	Sem efeitos previstos a	Não aplicável	50-100 mg/semana	Não aplicável
		Inibe metabolismo d	Não aplicável	25-50 mg/semana	Não aplicável
		Induz metabolismo e	Aumentar dose de testosterona de acordo com efeitos clínicos e monitorização de níveis hormonais.		
	Undecanoato de testosterona	Sem efeitos previstos a	Não aplicável	750 mg IM, repetir após 4 semanas e depois cada 10 semanas	Não aplicável
		Inibe metabolismo d	Não aplicável	375-500 mg IM, repetir após 4 semanas e depois cada 10 semanas	Não aplicável
		Induz metabolismo e	Aumentar dose de testosterona de acordo com efeitos clínicos e monitorização de níveis hormonais.		
	Ésteres mistos de testosterona	Sem efeitos previstos a	Não aplicável	250 mg/2-3 semanas	Não aplicável
		Inibe metabolismo d	Não aplicável	125 mg/2-3 semanas	Não aplicável
		Induz metabolismo e	Aumentar dose de testosterona de acordo com efeitos clínicos e monitorização de níveis hormonais.		

Observações

- a** ARVs sem qualquer efeito previsto: DOR, RPV, MVC, BIC, DTG, RAL, ABC, FTC, 3TC, TAF, TDF, ZDV
- b** ARVs previstos inibir o metabolismo do estrogénio: ATV apenas, ATV/c, DRV/c, EVG/c
- c** ARVs previstos induzir o metabolismo do estrogénio: ATV/r, DRV/r, LPV/r, EFV, ETV, NVP
- d** ARVs previstos inibir bloqueador de androgénio e seu metabolismo: ATV apenas, ATV/c, DRV/c, EVG/c, ATV/r, DRV/r, LPV/r
- e** ARVs previstos induzir bloqueador de androgénio e seu metabolismo: EFV, ETV, NVP
- * Adesivo transdérmico tipo matriz pode ser cortado e reduzir a quantidade de hormona administrada/dia
- † Estrogénio conjugado é associado com riscos tromboembólicos elevados e portanto deve ser evitado

‡ Terapia de privação de androgénio pode prolongar o intervalo QT. Precaução deve ser tomada no uso com ARVs que podem ter mesmo efeito (i.e., ATV apenas, ATV/r, ATV/c, LPV/r, RPV)

Recomendações para mudança de dose

- Mudança de dose na presença de inibidores do metabolismo de estrogénio baseiam-se na suposição que a magnitude das interações esperadas sejam menores com as aplicações transdérmicas ou tópicas comparadas com as administrações orais quando o metabolismo de primeira passagem é evitado
- Mudança de dose na presença de inibidores do metabolismo de testosterona baseiam-se na suposição que a magnitude das interações esperadas sejam menores com as aplicações tópicas e intramusculares comparadas com as administrações orais quando o metabolismo de primeira passagem é evitado [13] [14] [15] [16]

Parte IV Prevenção e tratamento de comorbilidades em pessoas que vivem com VIH

O tratamento adequado de PVVIH vai além de fornecer acesso à TAR eficaz, com atenção crescente quanto à gestão apropriada das comorbilidades para assegurar os melhores resultados no tratamento. Comorbilidades identificadas que afectam PVVIH com maior incidência incluem doença cardiovascular, pulmonar, hepática, metabólica, neoplásica, renal, óssea, alterações do sistema nervoso central e disfunção sexual. Muitas dessas enfermidades têm um impacto significativo nas populações conforme envelhecem. Ao reconhecer que pessoas idosas correspondem a uma parte importante de muitas populações a viver com o VIH, esta versão das Linhas Orientadoras inclui valores limites de idade VIH-específicos para o rastreio de muitas das comorbilidades bem como a introdução de uma nova seção que compreende orientações para o rastreio de fragilidades em pessoas mais idosas com o VIH.

Os potenciais contributos para a patogénese comórbida incluem uma maior prevalência de fatores de risco reconhecidos, possível toxicidade por exposição a ARV, e a própria infeção por VIH (ou co-infeções por CMV e VHC) que contribuem para a disfunção/desregulação imunológica, inflamação/ativação imunitária crónica. Ao considerar isto, uma atenção especial deve ser tida quanto à cessação tabágica, que contribui para muitas das comorbilidades descritas.

Os profissionais de saúde para além dos peritos, envolvidos nos cuidados das pessoas que vivem com o VIH não familiarizados com o uso de TAR, deverão consultar especialistas em VIH antes de iniciar ou modificar qualquer terapêutica para comorbilidades. Uma vez que os intervalos entre consultas de especialidade estão a aumentar exponencialmente, PVVIH poderão necessitar de acompanhamento mais frequente pelo seu médico de família e encoraja-se a criação de esquemas de cuidados partilhados formais para otimizar o tratamento de comorbilidades e prevenir interações medicamentosas indesejáveis.

Por outro lado, muitos especialistas não são peritos em tratamento de comorbilidades e deverão aconselhamento diferenciado quando apropriado para a prevenção e tratamento de tais enfermidades. Tais situações são referenciadas em outras partes deste documento.

Conforme envelhecem, as pessoas que vivem com VIH podem apresentar comorbilidades múltiplas, que podem contribuir para a fragilidade e incapacidade. Tais circunstâncias podem requerer abordagem geriátrica multidisciplinar e uma avaliação multidisciplinar direcionada a combinar o conjunto de capacidades médicas, psicossociais e funcionais e as limitações das PVVIH. Sugestões para essa estratégia incluem-se nesta versão. Uma área que precisa de maior exploração é como as comorbilidades afectam a qualidade de vida em geral e uma avaliação apropriada para mitigar tal impacto. Este será um assunto a ser analisado pelo painel nas Linhas Orientadoras no futuro.

Estas recomendações serão atualizadas regularmente, de acordo com futuras conclusões dos eventuais resultados da investigação clínica. As versões online em <http://www.eacsociety.org> e a aplicação EACS Guidelines contêm informação mais detalhada e ligações a outros websites relevantes; atualizados regularmente.

As recomendações actuais realçam as comorbilidades mais frequentes na prestação de cuidados a pessoas que vivem com o VIH e aquelas para as quais aspectos específicos devem ser considerados.

Abuso e dependência de drogas

Caraterísticas de fármacos usados como terapêutica de substituição opióide (TSO)⁽ⁱ⁾

Tópico	Metadona	Buprenorfina
Dose necessária para prevenir sintomas de abstinência de acordo com o grau de dependência dos opióides	Relação linear (de 10 a 300 mg por dia)	Relação linear apenas para pessoas com baixo grau de dependência – efeito de teto (dose máxima diária de 24 mg)
Interação com a TAR	As concentrações plasmáticas da metadona diminuem se forem usadas com ITRNN ou IPs: • NVP & EFV: ↓ 50% • ETV: ↓ < 10%⁽ⁱⁱ⁾ • LPV/r: ↓ 50% • SQV/r, DRV/r, FPV/r: ↓ 15-25% • ATV, IDV: ↓ < 10%	As concentrações plasmáticas de buprenorfina (B) e o metabólito ativo norbuprenorfina (N) diminuem se forem usadas com ITRNN e aumentam em conjunto com alguns IPs: • EFV: ↓ up to 50% (B) and 70% (N) • ETV: ↓ 25% (B) • ATV/r, IDV, SQV/r: ↑ 50-100% (B&N) • DRV/r: ↑ 50% (N) • CAVE: NOTA: B reduz ATV; não usar sem potenciação com ritonavir ou cobicistato • EVG/c, ↑ 35-42% (B&N) (BIC, DTG, RAL, RPV & LPV/r não alteram o metabolismo de B & N)
	NOTA: a combinação com TAR que diminua as concentrações plasmáticas provoca sintomas de abstinência e há risco de toxicidade se esses TAR forem interrompidos – o oposto se a TAR aumentar a concentração plasmática	
Risco de sobredosagem	Sim	Não, se usada conjuntamente com a naloxona
Causadores de prolongamento do intervalo QT	Sim (relação dose/ dependente) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Não
Risco de obstipação	Elevado	Elevado
Forma de administração	Comprimido ou líquido	Comprimido sublingual
Risco de dano adicional em pessoas com alterações hepáticas	Sim	Sim

ⁱ Ver [Interações medicamentosas entre analgésicos e TAR](#)

ⁱⁱ Apesar do ETV causar redução da concentração plasmática de metadona, o enantiómero activo de metadona está, de facto, aumentado em 6% pela acção do ETV.

ⁱⁱⁱ Recomenda-se monitorização do ECG no caso de doses diárias de metadona superiores a 50 mg; dever-se-á ter especial cuidado com o uso concomitante de outros fármacos que provoquem prolongamento do intervalo QT (ex. alguns IPs como SQV/r, o albuterol (USAN) ou salbutamol (INN), amiodarona, amitriptilina, astemizole, cloroquina, clomipramina e a moxifloxacina).

Neoplasias malignas: métodos de rastreio⁽ⁱ⁾

Problema	Pessoas	Procedimento	Evidência de benefício	Intervalo de rastreio	Notas adicionais
Carcinoma canal anal	HSH e pessoas com displasia associada ao HPV ⁽ⁱⁱ⁾	Toque retal +/- citologia anal	Desconhecido; defendido por alguns especialistas	1-3 anos	Se a citologia anal anómala, realizar anuscopia
Carcinoma da mama	Mulheres 50-70 anos	Mamografia	↓ a mortalidade por cancro da mama	1-3 anos	
Carcinoma do cólo do útero	Mulheres com VIH > 21 anos	Citologia convencional ou em meio líquido	↓ a mortalidade por cancro do cólo do útero	1-3 anos	A genotipagem do HPV pode complementar o rastreio por citologia convencional ou em meio líquido
Cancro colo-retal	Pessoas 50-80 anos com esperança de vida > 10 anos	Pesquisa anual de sangue oculto nas fezes, ou sigmoidoscopia todos 5 anos, ou colonoscopia total todos 10 anos	↓ a mortalidade por cancro colorretal	1-3 anos	
Carcinoma Hepatocelular (CHC)	Doentes com VHC e cirrose, co-infetados com VHB & VHB positivos não cirróticos, rastreio para CHC deve seguir as orientações* atuais da EASL ver páginas 7, 71 e 95 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Ecografia e alfa-feto-proteína	O diagnóstico precoce permite uma melhor erradicação cirúrgica	a cada 6 meses	* Factores de risco para CHC nestas populações incluem histórico familiar, etnia (Asiáticos, Africanos), VHD e idade > 45 anos. As orientações da EASL propõem o uso da escala PAGE-B em caucasianos para avaliar o risco de CHC, porém essa escala ainda não foi validada em pessoas com VIH
Carcinoma da próstata	Homens > 50 anos com esperança de vida > 10 anos	Antigénio específico da Próstata PSA ^(iv)	O uso do PSA é controverso	2-4 anos	Prós: ↑ diagnóstico precoce e ↓ ligeira da mortalidade associada ao cancro; Contras: sobretratamento, efeitos adversos do tratamento na qualidade de vida

- i Recomendações de rastreio a partir da população geral. Estes rastreios deverão ser efetuados, preferencialmente, integrando programas de rastreio de base populacional. O exame cuidadoso da pele deve ser efetuado regularmente para detetar neoplasias, tais como o sarcoma de Kaposi, basalioma e o melanoma maligno.
- ii Inclui a neoplasia anal intraepitelial (AIN), neoplasia do pénis intraepitelial (PIN), neoplasia intraepitelial do colo útero (CIN), neoplasia vaginal intraepitelial (VAIN) e neoplasia vulvar intraepitelial (VIN).
- iii O rastreio de CHC está indicado em todas as pessoas com cirrose por co-infecção por VHC ou VHB (mesmo que a infecção por VHC tenha sido curada e a replicação do VHB esteja clinicamente suprimida) num cenário onde o tratamento para o CHC esteja disponível. Embora a relação custo-benefício do rastreio do CHC nas pessoas com fibrose em estadios F3 seja discutível, a vigilância pode ser considerada de acordo com a avaliação do risco caso a caso (<https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/>). Nas pessoas com co-infecção por VHB não cirróticas deve-se efetuar o rastreio de CHC dev seguir as linhas orientadoras recentes da EASL. Os fatores de risco para o CHC nesta população incluem histórico familiar de CHC, etnia (asiático, africanos) VHD e idade > 45 anos. As linhas orientadoras da EASL propõem o uso da escala PAGE-B em caucasianos, mas esta não foi validada em pessoas com a infecção por VIH, 71 e 95
- iv Apesar do rastreio do carcinoma da próstata com PSA poder reduzir a mortalidade específica deste cancro, a redução do risco absoluto é muito pequena. Dadas as limitações no desenho e comunicação dos ensaios clínicos randomizados, permanecem dúvidas substanciais que os benefícios do rastreio sejam minimizados pelo potencial decréscimo da qualidade de vida, incluído acentuado risco de sobrediagnóstico e complicações do tratamento. Ver vídeos online [Epidemiology of cancers and HIV-Part 1](#), [Epidemiology of cancers and HIV-Part 2](#), [Clinical Management of cancers and HIV-Part 1](#) and [Clinical Management of cancers and HIV-Part 2](#) Do curso Clinical Management of HIV da EACS

Intervenções no estilo-de-vida⁽ⁱ⁾

Aconselhamento dietético	• As alterações à dieta não devem interferir com as necessidades dietéticas para uma absorção adequada dos fármacos TAR (ie. manter o consumo necessário de calorias para RPV). • Manter o consumo calórico balanceado com o gasto energético • Limitar o consumo de lípidos saturados, colesterol e carboidratos refinados • Reduzir o consumo total de lípidos a < 30% e o colesterol na dieta a < 300 mg/dia • Reforçar o consumo de vegetais, fruta e cereais com fibra • Diminuir o consumo de bebidas e alimentos com açúcar adicionado • Preparar refeições com pouco ou nenhum sal. O consumo adequado de sódio em adultos foi estimado aproximadamente em 1.5 g/dia (que corresponde a 3.8 g sal/dia⁽ⁱⁱ⁾) • Reforçar o consumo de peixe, carne de aves (sem pele) e carne magra. • Considerar referenciação para nutricionista, realizar um diário de alimentos e bebidas durante uma semana para descobrir calorias “escondidas”. • Evitar compulsões alimentares (dietas em yo-yo) • Em pessoas desnutridas e com dislipidemia relacionada com o VIH, tratar a desnutrição primeiro e depois referenciar a um nutricionista. • Pessoas obesas devem ser motivadas a perder peso. Dietas de privação não estão recomendadas (potencial para diminuir as respostas imunológicas). A desnutrição deve ser abordada sempre que presente. IMC normal: 18.5-24.9; Excesso de peso: 25.0-29.9; Obesidade: >30.0 Kg/m²	• As seguintes questões ajudam a determinar o consumo médio de álcool: 1. Com que frequência consome álcool? nunca, < 1/mês, 2-4x/mês, 2-3x/semana, >4x/semana 2. Se consome álcool, qual a quantidade? 1-2, 3-4, 5-6, 7-9, > 10 bebidas 3. Quantas vezes consome mais do que 6 bebidas alcoólicas de uma só vez? < 1/mês, 1x/mês, 1x/semana, diariamente • O consumo de álcool deve ser restringido a uma bebida diária para mulheres e duas para homens (<20-40 g/dia) • Em particular, pessoas com doença hepática, ver NAFLD, má adesão terapêutica, aumento insuficiente de células CD4, tumores, história de tuberculose, diarreia ou outras patologias associadas a elevado consumo de álcool devem ser motivadas a diminuir ou suspender o consumo de álcool.
	Promoção de exercício físico • Promover um estilo de vida ativo para prevenir a obesidade, a hipertensão e a diabetes. • Encorajar a atividade física moderada (subir escadas, andar ou ir de bicicleta para o trabalho, nadar, fazer marcha etc.) • Encorajar exercício regular de intensidade moderada em detrimento de exercício vigoroso • Alcançar boa condição cardiovascular (ex. 30 minutos de marcha apressada > 5 dias por semana) • Manter a força muscular e a flexibilidade articular	

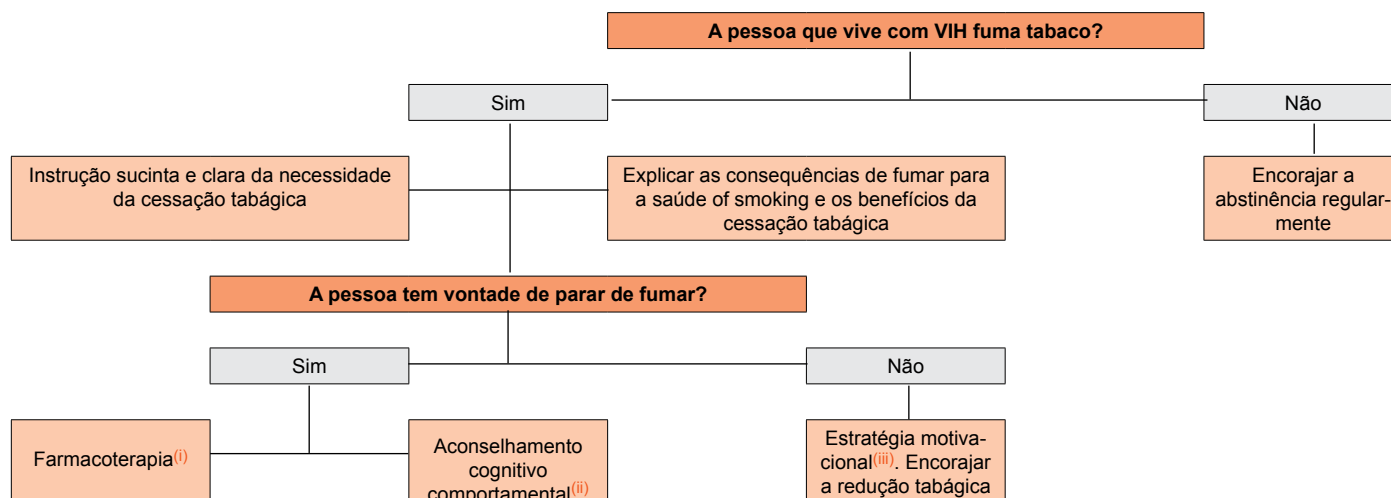
ⁱ Baseado nas recomendações da IIS Preventive Services Task Force

i Baseado nas recomendações da US Preventive Services Task Force

ii [1]

Cessação tabágica

As pessoas que vivem com VIH e que fumam devem ser alertadas para os importantes ganhos de saúde da cessação tabágica, que incluem a redução do risco das doenças relacionadas com o tabaco, reduzir a progressão da doença relacionada com o tabaco, e aumentar a esperança média de vida em 10 anos.



Adaptado de [2] e [3]

i Farmacoterapia: a terapêutica de substituição com nicotina (sistema transdérmico, pastilhas elásticas e spray), vareniclina e bupropion estão aprovadas pela EMA. Bupropion está contra-indicado na epilepsia e a vareniclina pode provocar depressão. Bupropion pode interagir com os IPs e ITRNNs, ver [Interações medicamentosas entre TAR e outros medicamentos](#).

ii Aconselhamento cognitivo-comportamental: utilizar as referências específicas disponíveis. Tanto a intervenção individual, como em grupo, devem adequar-se e satisfazer as pessoas que vivem com VIH. O programa deve consistir em quatro ou mais sessões com a duração de 30 minutos durante 3-4 meses.

iii Estratégia motivacional: Identificar os potenciais riscos para a saúde e estratificar tantos os riscos a curto-prazo (ex. exacerbação da DPOC) e longo-prazo (ex. infertilidade, cancro). Evidenciar os benefícios pessoais da cessação tabágica   pessoa que vive com VIH. Identificar as barreiras e obstáculos que podem impedir o sucesso da tentativa de cessação tabágica. As intervenções para a cessação tabágica devem ser realizadas de forma regular, enquanto a pessoa não demonstra vontade ou preparação suficiente para deixar de fumar

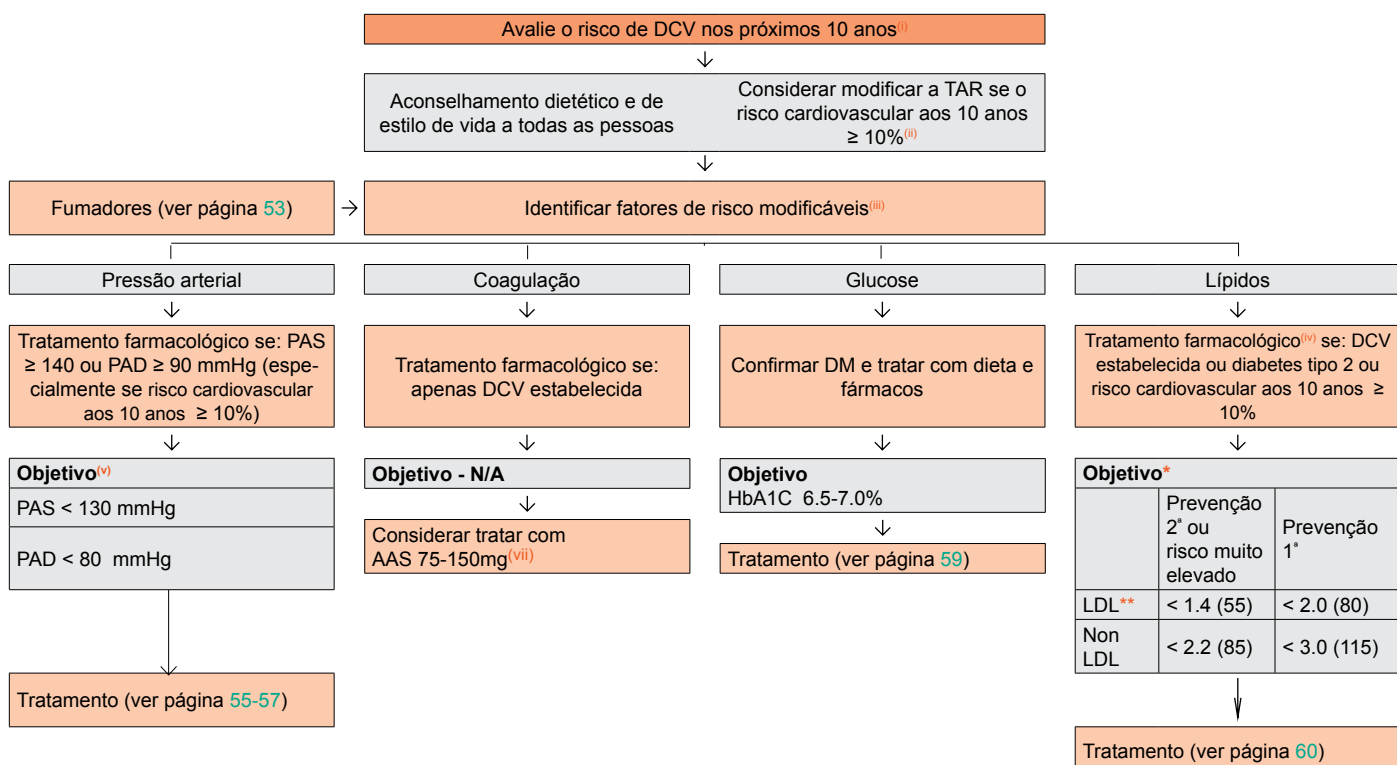
Neste momento, nem a EMA nem a FDA aprova cigarros electrónicos como estratégia para a cessação tabágica. Nas pessoas que vivem com o VIH não há dados para os resultados de longo-termo e não   possível incluir mais recomendações específicas. O EACS segue a comunicação emitida pelo CDC em 2018 [4]

- Os cigarros electrónicos podem beneficiar adultos fumadores não grávidas se usados como um substituto integral para os cigarros regulares e outros produtos de tabaco fumado.
- Os cigarros electrónicos não são seguros para os que não usam produtos tabágicos hoje em dia.
- Os cigarros electrónicos podem ser úteis para uns e prejudiciais para outros, se, entretanto, são eficientes na cessação é algo a ser estabelecido.
- Os cigarros electrónicos não devem ser recomendados para quem nunca fumou ou usou outros produtos tabágicos ou os próprios.
- Os cigarros electrónicos podem ser benefícios como substitutos integrais do tabaco, mas não são considerados seguros se não estiver em causa o uso de produtos tabágicos.



Prevenção de doença cardiovascular (DCV)

Princípios: A intensidade dos para prevenir a DCV depende do risco cardiovascular de base, que pode ser estimado⁽ⁱ⁾. Há vários esforços preventivos e requerem o envolvimento de um especialista na área, particularmente se o risco é elevado ou quando há história de DCV.



* Podem ser usadas amostras em jejum ou não ** e ≥ 50% redução a partir de valores de base

- i Usar a equação de Framingham ou outro sistema recomendado por entidades nacionais; existe uma equação de risco desenvolvida a partir de populações que vivem com VIH: ver em <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>. De modo a garantir que as várias intervenções são iniciadas atempadamente, a avaliação e as considerações associadas presentes neste esquema devem ser repetidas anualmente, ver página 7.
- ii Possíveis modificações de TAR, incluem:
 - (1) Substituir com um ITRNN, o IInt ou outro IP/r que cause menos alterações metabólicas e/ou menores riscos de DCV, ver página 11
 - (2) Considerar substituir ZDV ou ABC por TDF ou usar um regime poupador da classe de ITRN.
- iii De todos os fatores de risco modificáveis, o tratamento farmacológico deve ser reservado para determinados subgrupos nos quais os benefícios são considerados superiores ao potencial dano. Refira-se que existe benefício a partir de intervenções combinadas em determinados grupos-alvo. Por cada 10 mmHg de PAS a menos, por cada 39 mg/dL de colesterol total a menos ou com o uso de AAS, cada um destes fatores reduz o risco cardiovascular em 20-25%; o efeito é cumulativo. Estudos observacionais sugerem que a cessação tabágica resulta numa queda do risco cardiovascular em 50% - e é cumulativo às restantes intervenções.

- iv Ver discussão sobre tratamento farmacológico de pessoas em baixo risco cardiovascular em ESC/EAC Guidelines for the Management of Dyslipidaemias EHJ September 2019 [5]
- v Idade 65+: Objectivo 130-139 PAS
Idade 18-65: 120-129 PAS
- vi Os valores alvo são para serem usados como orientações e não definitivos – expressos em mmol/L e em mg/dL entre parêntesis. No caso da medição do LDL não puder ser efetuada por hipertrigliceridemia, o objectivo para “não-HDL-c” (CT menos HDL-c) deverá ser usado. Os valores alvo para os TG são normalmente < 1.7 (65) porém a contribuição isolada dos TG para o risco de DCV é incerta.
- vii Em quadros agudos (Pós-IM, isquemia, AVC ou colocação de endoprótese) anticoagulantes duplos são recomendada em até 1 ano

Ver aula em vídeo online [CVD](#), [CKD](#), [Endocrinology](#) do curso Clinical Management of HIV da EACS

Hipertensão arterial: diagnóstico, classificação e tratamento

Outros fatores de risco, lesão de órgão-alvo assintomática ou doença	Pressão arterial (mmHg)	Pressão arterial (mmHg)	Pressão arterial (mmHg)	Pressão arterial (mmHg)
	PAS normal elevada: 130-139 ou PAD 85-89	Hipertensão Grau 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	Hipertensão Grau 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	Hipertensão Grau 3 PAS > 180 ou PAD ≥ 110
Sem outros fatores de risco	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ - Sem intervenção farmacológica	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ durante vários meses - Adicionar antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ durante várias semanas - Adicionar antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ - Uso Imediato de antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾
1- 2 fatores de risco	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ - Sem intervenção farmacológica	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ durante várias semanas - Adicionar antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ durante várias semanas - Adicionar antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ - Uso Imediato de antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾
≥ 3 fatores de risco	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ - Sem intervenção farmacológica	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ durante várias semanas - Adicionar antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ - Antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ - Uso Imediato de antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾
Lesão de órgão-alvo, DRC estágio 3 ou diabetes	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ - Considerar antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ - Antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ - Antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾	- Mudança de hábitos⁽ⁱ⁾ - Uso Imediato de antihipertensores com o alvo < 130/80⁽ⁱⁱ⁾

PAS Pressão arterial sistólica

PAD Pressão arterial diastólica

Deverão ser usadas medições repetidas de PA para a estratificação

ⁱ Para as recomendações dos estilos de vida, ver página 53

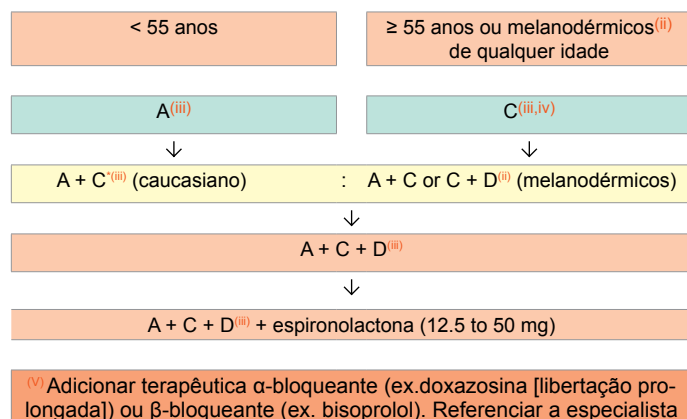
ⁱⁱ Idade 18-65: 120-129

Idade 65+: Objectivo 130-139

Tabela adaptada de [6] e 2018 ESC/ESH orientações para tratamento da hipertensão arterial [7]

Hipertensão arterial: uso sequencial de medicamentos

Escolher fármacos⁽ⁱ⁾ para pessoas recém diagnosticadas com hipertensão arterial



- A Inibidores da ECA (ex. perindopril, lisinopril ou ramipril) ou antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA's) de baixo custo (ex. losartan, candesartan)
 - C Bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos (ex. amlodipina). No caso de baixa tolerância ou contra-indicados na presença de insuficiência cardíaca, podem ser usados os fármacos D. Nos casos em que um fármaco C é preferível mas não tolerado, podem ser usados o verapamil ou o diltiazem (nota: ajustar a dose cuidadosamente quando administrado com IP, uma vez que estes podem aumentar as concentrações plasmáticas dos bloqueadores dos canais de cálcio, causando potenciais reações tóxicas)
 - D Diuréticos tiazídicos, ex. indapamida ou clortalidona, como primeira linha. Isso exclui tiazidas (ex. hidroclorotiazida (HCTZ), bendroflumetazida etc.). Porém, se diuréticos tiazídicos de baixa dose não estiverem disponíveis, tiazidas podem ser usadas como terapêutica alternativa
 - i Dois fármacos hipertensores (idealmente administrados como comprimido único, quando disponível) são largamente recomendados tanto como terapia de primeira linha (A + C ou A + D) quanto de segunda particularmente se a PAS inicial em pré-tratamento é ≥ 160 mmHg
 - ii Raça negra são pessoas com descendência Africana ou Caribenha e não de etnia mista, Asiáticos ou Chineses. A+C ou C+D são indicados para tal uso.
 - iii Aguardar 4-6 semanas para avaliar se o alvo é atingido, ver página 57, caso contrário, ir para o passo seguinte.
 - iv Alguns bloqueadores dos canais de cálcio interagem de forma marginal com a farmacocinética dos ARVs, ver [Interações medicamentosas entre antihipertensores e TAR](#)
 - v Necessidade de 4-5 fármacos para tratar hipertensão requer aconselhamento com especialista
- * Use A+D se C não é tolerado

Interações medicamentosas entre antihipertensores e TAR

Antihipertensores		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
IECAs	captopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ARA	candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	eprosartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	irbesartan	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	losartan	↔	↓a	↔	↓a	↓a	↔	↑b	↑b	↔	↔	↔	↔	↔	↓a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	valsartan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bloqueadores β	atenolol	↑c	↔c	↑	↔	↔c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑E	↔	↔
	bisoprolol	↑c	↑c	↑	↑	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	carvedilol	↑c	↑↓c	↑	↑↓	↑↓c	↔	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metoprolol	↑c	↑c	↑	↑	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	propranolol	↑c	↑c	↑	↑	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bloqueadores do canal de cálcio	amlodipina	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	diltiazem	↑d	↑d	↑	↑	↑e	E	↓69%	↓E	↓	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	felodipina	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lacidipina	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lercanidipina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nicardipina	↑d	↑d	↑	↑	↑e	E	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nifedipina	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nisoldipina	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	verapamil	↑d	↑d	↑	↑	↑e	E	↓	↓E	↓	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E
Diuréticos	amilorida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑E	↔	↔
	bendroflumetiazida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clortalidona	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	furosemida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E
	hidroclorotiazida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	indapamida	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	torasemida	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Outros	doxazosina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sacubitril	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑
	espironolactona	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição aos antihipertensores
- ↓ Potencial diminuição da exposição aos antihipertensores
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas com imunossuppressores.

Interações com ZDV

Sem interações clinicamente relevantes esperadas entre ZDV e antihipertensores

Comentários

- a [medicamento original] diminui mas [metabólitos ativos] aumentam
- b [medicamento original] aumenta mas [metabólitos ativos] diminuem
- c risco de prolongamento do intervalo PR
- d recomenda-se monitorização do traçado ECG
- e Usar com precaução uma vez que tanto o LPV como os antagonistas dos canais de cálcio prolongam o intervalo PR. Recomenda-se monitorização clínica.

Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Nota: embora algumas interações medicamentosas sejam preditivas da necessidade de ajuste de dose com base na farmacocinética, a experiência clínica com um antihipertensor específico e ARV podem determinar que o ajuste de dose à priori não seja mandatório.

Diabetes tipo 2: diagnóstico

Critérios de diagnóstico⁽ⁱ⁾

	Glicémia em jejum mmol/L (mg/dL) ⁽ⁱⁱ⁾	Prova da tolerância oral à glicose (PTGO) valor às 2h mmol/L (mg/dL) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	HbA1c ^(iv) (mmol/mol)
Diabetes	≥ 7.0 (126) OU→	≥ 11.1 (200)	≥ 6.5% (≥ 48)
Alteração da tolerância à glicose	< 7.0 (126) E→	7.8 – 11.0 (140-199)	Pré-diabetes 5.7-6.4% (39-47)
Alteração da glicémia em jejum	5.7– 6.9 E (100-125)	< 7.8 (140)	

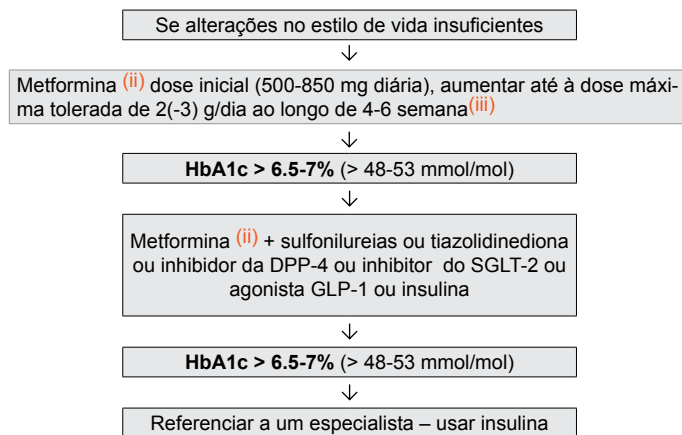
ⁱ Tal como definido pela OMS, [8] E [9]

ⁱⁱ A alteração laboratorial deverá ser confirmada numa nova análise, antes de se efetuar o diagnóstico

ⁱⁱⁱ Recomendado em PVVIH com glicémia em jejum de 5.7-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL) uma vez que poderá identificar pessoas com diabetes patente

^{iv} Não usar a HbA1c na presença de hemoglobinopatias, aumento da destruição/reposição dos eritrócitos ou doença hepática ou renal grave. Detetam-se valores falsamente elevados com a suplementação com ferro, vitamina C e E e em idades avançadas (idade > 70: HbA1c + 0.4%). Valores de HbA1c em pessoas que vivem com VIH sob tratamento, particularmente com ABC, tendem a subestimar a presença de diabetes tipo 2. Tanto a alteração da tolerância à glicose como a alteração da glicémia em jejum aumentam a mortalidade e a morbilidade por DCV e aumentam em 4 a 6 vezes o risco de aparecimento de diabetes. Estas pessoas deverão ser aconselhadas a modificações nos hábitos de vida e os seus fatores de risco para DCV identificados e tratados.

Diabetes tipo 2⁽ⁱ⁾: tratamento



Objetivos do tratamento:

Prevenção da hiper/hipoglicémia, controlo da glicémia (HbA1c < 6.5-7%) sem causar hipoglicémia, glicémia em jejum 4-6mmol/L (73-110 mg/dL), prevenção de complicações a longo prazo.

- Lípidos séricos normais, ver página 60, e PA < 130/80 mmHg, ver página 55
- AAS (75-150 mg/dia) deve ser considerado em diabéticos com elevado risco cardiovascular, ver página 54
- O rastreio da nefropatia, polineuropatia e retinopatia deverá ser efetuado tal como em diabéticos sem VIH
- A referência a um diabetologista é recomendada

ⁱ A diabetes tipo 1 deverá ser tratada de acordo com as orientações nacionais

ⁱⁱ Metformina pode piorar a lipoatrofia.

Não há dados para nenhum antidiabético oral quanto à prevenção da DVC em pessoas que vivem com VIH. As incretinas (inibidores da DDP-4 [ex linagliptina, saxagliptina (reduzir dose quando utilizada com potenciador), sitagliptina e vildagliptina], antagonistas da GLP-1E [liraglutida exatínida] e os inibidores da SGLT-2 [ex dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina] não foram avaliados em pessoa que vive com VIH, mas alguns (ex empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina e liraglutida) mostraram diminuição da mortalidade por DCV. A escolha dos fármacos depende de um conjunto de fatores individuais e específicos da doença; não são expectáveis interações medicamento-sas significativas nem impacto no valor dos linfócitos CD4. A utilização da pioglitazona tem sido questionada devido aos seus efeitos adversos. As metas de HbA1C podem ser mais elevadas (7.5%) nas PVVIH mais velhas com diabetes tipo 2 de longa duração e evidência de DCV.

ⁱⁱⁱ Considerar doses mais baixas em PVVIH com DRC ligeira a moderada ou PVVIH sob DTG.

Dislipidémia

Conceitos básicos: Valores elevados de LDL-c aumentam o risco de DCV e a redução dos seus valores reduz, consequentemente, esse risco (ver a tabela abaixo para fármacos usados com esta indicação); o contrário é, provavelmente, verdade para a HDL-c mas a evidência de ensaios clínicos é menos clara. O risco de DCV de valores elevados de triglicérides é ainda menos claro, uma vez que os triglicérides nunca demonstraram ser um fator independente de aumento desse risco. Para além disso, o benefício clínico de tratar valores moderadamente elevados de triglicérides não está estabelecido; valores muito elevado de triglicérides (> 10 mmol/L ou 900 mg/dL) aumentam o risco de pancreatite.

Menos calorias, mais exercício, redução do peso e cessação tabágica levam ao aumento da HDL. Comer peixe, reduzir calorias e diminuir o consumo de gordura saturada e álcool, reduz os níveis de triglicérides. Redução da ingestão de lípidos saturados melhora o valor do LDLc; se não for eficaz considerar então uso de terapêutica hipolipemiante, ver página 54. As estatinas devem ser usadas na doença vascular estabelecida e na diabetes tipo 2 ou na presença de elevado risco cardiovascular, independentemente dos valores dos lípidos.

Fármacos usados para reduzir as LDL

Classe farmacológica	Fármaco	Dose	Efeitos secundários	Precauções no uso de Estatinas com ARV	
				uso com IP/r	uso com ITRNN
Estatina ^(i, ix)	atorvastatina ⁽ⁱⁱⁱ⁾	10-80 mg 1 x dia	Sintomas gastrointestinais, cefaleias, insónia, rabdomiólise (raro) e hepatite tóxica	Iniciar com doses baixas ^(v) (max: 40 mg)	Considerar doses mais elevadas ^(vi)
	fluvastatina ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg 1 x dia		Considerar dose mais elevada ^(vi)	Considerar dose mais elevada ^(vi)
	pravastatina ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg 1 x dia		Considerar dose mais elevada ^(vi, vii)	Considerar dose mais elevada ^(vi)
	rosuvastatina ⁽ⁱⁱ⁾	5-40 mg 1 x dia		Iniciar com doses baixas ^(v) (max: 20 mg)	Iniciar com doses baixas ^(v)
	simvastatina ⁽ⁱⁱ⁾	10-40 mg 1 x dia		Contra-indicado	
↓ Inibidor da absorção intestinal de colesterol ^(i, viii)	ezetimiba ^(iv)	10 mg 1 x dia	Sintomas gastrointestinais	Não são conhecidas interações medicamentosas com ARV	
Inibidores PCSK9 ^(x)	evolcumab	140 mg 2 weekly or 420 mg monthly	Nenhum	Não são esperadas interações medicamentosas	

- i** A terapêutica de 1ª linha são as estatinas; diferentes estatinas têm capacidades intrínsecas diferentes de baixar as LDL-c
- ii, iii, iv** Valores alvo para as LDL-c, ver página 54. Quando os valores alvo forem difíceis de atingir, referenciar a um especialista. Valores de redução esperados para as LDL-c: **ii** 1.5-2.5 mmol/L (60-100 mg/dL), **iii** 0.8-1.5 mmol/L (35-60 mg/dL), **iv** 0.2-0.5 mmol/L (10-20 mg/dL)
- v, vi** Os ARV podem **v** inibir (toxicidade das estatinas, ↓ dose) ou **vi** induzir (=menor efeito da estatina, ↑ gradual da dose para atingir o benefício esperado **ii, iii**) a excreção da estatina
- vii** **Exceção:** se usado com DVR/r, iniciar com dose mais baixa de pravastatina.
- viii** Este agente pode ser usado por pessoas que vivem com VIH intolerantes as estatinas ou adicionado a uma estatina quando a redução da LDL é insuficiente apesar da dose máxima de estatina tolerada.
- ix** Ainda não existem dados de morbilidade/mortalidade de ensaios clínicos que suportem o uso de pitavastatina contudo apresenta vantagens na redução da ativação imunológica e na inflamação arterial, de menores interações medicamentosas, maior aumento de HDL e menos efeitos adversos relacionados com os níveis de glicose comparativamente com outras estatinas.
- x** Considerar em pessoas com o risco mais elevado e que não estão adequadamente controladas com a dose mais elevada de estatina tolerada, ou em pessoas que não toleram estatinas.

Doença óssea: rastreio e diagnóstico

Alteração	Características	Fatores de risco	Testes Diagnósticos									
Osteoporose - Mulheres pós-menopausa e homens ≥ 50 anos e um score T DMO ≤ -2.5 na bacia, femur ou coluna lombar - Mulher pré-menopausa e homens < 50 anos com score Z DMO ≤ -2 e fraturas patológicas	- Massa óssea reduzida - Aumento da incidência de osteoporose fraturas em pessoas que vivem com VIH - Assintomático até à ocorrência da fratura - Etiologia multifatorial - Perda de DMO observada com o início dos ARV (nomeadamente durante o 1st ano) - Maior perda de DMO com o início de alguns ARV⁽ⁱ⁾	Considerar os fatores de risco clássicos⁽ⁱⁱ⁾ e estimar o risco de fratura utilizando o FRAX em pessoas > 40 anos Ponderar DEXA em qualquer pessoa com ≥ 1 factor de risco de:⁽ⁱⁱⁱ⁾ - Mulher pós-menopausa - Homem ≥ 50 anos - Elevado risco de quedas^(iv) - Pessoas 40-50 anos com elevado risco de fratura (>20% de risco de fratura osteoporótica major na estimativa a 10 anos utilizando o FRAX sem DEXA) - História de fraturas de baixo impacto - Hipogonadismo clínico (sintomático, ver Disfunção sexual) - Uso de glucocorticóides orais (minimo 5 mg/dia prednisona equivalente por > 3 meses)	DEXA scan Efecutar a DEXA em todos os que tenham os fatores de risco acima listados antes de iniciar a TAR. adicionar DEXA aos resultados de FRAX® para melhor a avaliação dos risco de fraturas (http://www.shef.ac.uk/FRAX) - O risco em pessoas PVVIH poderá estar subestimado - Considerar o VIH como causa de osteoporose secundária^(v) Excluir causas secundárias de osteoporose se a DMO for baixa^(vi) RX de perfil de coluna (lombar e toracica) se a DMO da coluna for baixa, osteoporose na DEXA ou perda de altura sinificativa ou cifose. (A avaliação de fraturas vertebrais baseada na DEXA poderá ser usada como alternativa à radiologia convencional).									
Osteomalacia	- Mineralização óssea defeituosa - Associado com défice de vitamina D - Risco aumentado de fraturas e dores ósseas - O défice de vitamina D pode causar fraqueza muscular proximal - Elevada prevalência de défice de vitamina D (> 80%) em algumas coortes de pessoas que vivem com VIH e na população geral.	- Pele escura - Má-nutrição - Fraca exposição solar - Má-absorção - Obesidade - Perda renal de fosfatos^(vii)	Medir a 25(OH) vitamina D em todas as PPVIH a partida. Se deficiente ou insuficiente, verificar os níveis de PTH e considerar reposição de vitamina D se clinicamente indicado, ver página 62 <table><tr><td></td><td>ng/mL</td><td>nmol/L</td></tr><tr><td>Défice</td><td>< 10</td><td>< 25</td></tr><tr><td>Insuficiência</td><td>< 20</td><td>< 50</td></tr></table> RX e biópsia óssea podem auxiliar no diagnóstico		ng/mL	nmol/L	Défice	< 10	< 25	Insuficiência	< 20	< 50
	ng/mL	nmol/L										
Défice	< 10	< 25										
Insuficiência	< 20	< 50										
Osteonecrose	- Enfarte epifise dos ossos longos resultando em dor óssea aguda - Raro, mas com aumento da prevalência em pessoas que vivem com VIH	Fatores de risco: - Contagem baixa de CD4 - Exposição a glucocorticóides - Uso de drogas injetadas - Álcool - Alterações da coagulação	Ressonância magnética									

i Maior perda de DMO observada com início de esquemas contendo TDF e alguns IP*. Perdas e ganhos adicionais de DMO observados com início e suspensão de esquemas contendo TDF, respetivamente. A relevância clínica para o risco de fraturas não está determinada. O TAF não mostrou não ter os mesmos efeitos no osso que o TDF. Considerar substituir TDF** por TAF*** ou outro fármaco se:

- Osteoporose/osteopenia progressiva
- História de fraturas de fragilidade
- Raro, mas com aumento da prevalência em pessoas que vivem com VIH

* Existem poucos dados clínicos sobre uso de IPs e alterações depois da sua substituição.

** Opinião de peritos, aguarda dados clínicos

*** Existem poucos dados clínicos na utilização de TAF com TFG <30 ml/m e desconhecem-se os efeitos a longo prazo.

ii Fatores de risco clássicos: idade avançada, sexo feminino, hipogonadismo, história familiar de fratura da anca, baixo IMC (≤ 19 kg/m²), défice de vitamina D, tabagismo, sedentarismo, história de fraturas de baixo impacto, excesso de álcool (> 3 unidades/dia), exposição a corticóides (mínimo de prednisona 5 mg/dia ou equivalente por > 3 meses)

iii Se score T normal, repetir após 3-5 anos nos grupos de risco 1, 2 e 5; sem necessidade de repetição com DEXA nos grupos de risco 3 e 4 a não ser que haja mudança nos fatores de risco; repetir apenas no grupo 6 se uso continuado de corticóides.

iv Ferramenta para avaliação do risco de quedas (FRAT), ver <https://www2.health.vic.gov.au/ageing-and-aged-care/wellbeing-and-participation/healthy-ageing/falls-prevention/falls-prevention-tools>

v Ao incluir a DMO na FRAX, responder sim na opção causa secundária não irá ser considerado no algoritmo FRAX, uma vez que assume que a osteoporose secundária afecta o risco de fratura por si só em função da DMO. Contudo, se a contribuição da infeção por VIH no risco de fratura é parcialmente independente da DMO, a probabilidade de fratura pode ser subestimada pela FRAX.

vi Causas de osteoporose secundária incluem: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, má-absorção, hipogonadismo / amenorreia, diabetes mellitus e doença hepática crónica.

vii Para o diagnóstico e tratamento da perda renal de fosfatos, ver [Indicações e testes para a pesquisa da tubulopatia renal proximal \(TRP\)](#).

Défice de vitamina D: diagnóstico e tratamento

Vitamina D	Teste	Tratamento ⁽ⁱ⁾
Défice: < 10 ng/ml (< 25 nmol/L) ⁽ⁱⁱ⁾ Insuficiência: < 20 ng/ml (< 50 nmol/L)	25 hidroxi vitamina D no soro (25(OH) vitamina D) Se deficiente, considerar avaliar a hormona paratiroideia (PTH), cálcio, fósforo ⁽ⁱⁱⁱ⁾ , fosfatase alcalina	Se deficiente efetuar reposição. Vários esquemas sugeridos ^(iv) Considerar reavaliar os níveis de 25(OH) vitamina D 3 meses após a reposição. Após a reposição, manter com 800-2000 UI de vitamina D diariamente.
O défice de vitamina D é prevalente em populações VIH+ e VIH- – poderá não estar diretamente associada ao VIH. Fatores associados ao défice de vitamina D: • Pele escura • Má-nutrição • Fraca exposição solar • Má-absorção • Obesidade • DRC • Alguns ARV^(v)	Verificar os níveis de vitamina D em pessoas com história de: • baixo DMO e/ou fraturas • elevado risco de fraturas Considerar avaliar os níveis de vitamina D em pessoas com outros fatores associados ao défice de vitamina D (ver coluna da esquerda)	A reposição e/ou suplementação de 25(OH) vitamina D é recomendada para PPVIH com insuficiência de vitamina D ^(vi) e um dos seguintes: • osteoporose • osteomalacia • aumento da PTH (assim que a causa estiver identificada) Considerar reavaliar 6 meses após o início da reposição

- i Deve ser providenciada de acordo com recomendações locais e disponibilidade das preparações (orais e parentéricas). Combinar com cálcio sempre que houver défice na ingestão de cálcio. Em alguns países a alimentação é artificialmente enriquecida com vitamina D.
- ii Alguns especialistas consideram um valor ≤ 30 ng/ml como défice de vitamina D. Os baixos níveis de vitamina D têm uma prevalência que chega a atingir os 80% em algumas coortes de VIH e foram associados com aumento do risco de osteoporose, diabetes tipo 2, mortalidade e eventos relacionados com SIDA. Existem diferenças sazonais (no inverno são aproximadamente 20% inferiores ao verão).
- iii A hipofosfatémia está associada à terapêutica com TDF. Esta perda de fosfatos por tubulopatia renal proximal pode ser independente dos níveis de vitamina D, ver página 66. A combinação de cálcio baixo + fosfato baixo +/- aumento da fosfatase alcalina pode indicar osteomalácia e défice de vitamina D.
- iv É de esperar que 100 UI de vitamina D diária leve a um aumento dos valores séricos de 25 (OH) vitamina D de aproximadamente 1 ng/ml. Alguns especialistas preferem uma dose de carga, ex. 10,000 UI vitamina D diárias durante 8-10 semanas em PPVIH com défice de vitamina D. O objetivo principal é atingir níveis séricos > 20 ng/ml (50 nmol/L) e manter valores normais de PTH. Combinar com cálcio sempre que existir potencial quebra no consumo de cálcio. O objetivo terapêutico é manter um esqueleto saudável; não está demonstrado que a suplementação com vitamina D previna outras comorbilidades em PPVIH.
- v A papel de TAR ou de fármacos específicos mantém-se incerto. Alguns estudos sugerem uma relação entre o EFV e reduções nos valores de 25(OH)D mas não de 1.25(OH)D. Os IP também podem alterar os níveis de vitamina D, inibindo a conversão de 25(OH)D a 1.25(OH)D.
- vi As implicações de níveis ligeiro ou moderadamente baixos de vitamina D e o valor da suplementação nestes casos não está estudado.

Prevenção de fraturas em pessoas que vivem com VIH

Reduzir o risco de fraturas Pessoas com alto risco para fraturas: -Indivíduos frágeis ou sarcopénicos -Baixa DMO	• Procurar reduzir as quedas, abordando os fatores de risco para quedas⁽ⁱ⁾ • Assegurar o consumo adequado de cálcio (1-1.2 g diários) e vitamina D (800-2,000 UI diárias)⁽ⁱⁱ⁾ • Considerar DEXA⁽ⁱⁱⁱ⁾ • Excluir osteoporose secundária se DMO baixa • Sempre que apropriado, rastrear a osteoporose⁽ⁱⁱⁱ⁾ e consultar recomendações nacionais sobre o tratamento da osteoporose –Na ausência de recomendações nacionais, ponderar o tratamento com bifosfonato^(iv) – Tratamento baseado no score FRAX (ver Doença óssea: rastreio e diagnóstico). – Assegurar o consumo adequado de cálcio e vitamina D – Não existem interações significativas entre o bifosfonato e ARVs – Na presença de diagnóstico de osteoporose com indicação para tratamento, considerar otimizar a TAR para preservar ou melhorar a DMO^(v) • Terapêutica adequada para fragilidade e sarcopénia inclui melhor nutrição, exercício (aeróbico e treino de resistência) substituição hormonal em casos de défice, ver seção sobre fragilidade, página 92 • Em casos complexos (ex. homens jovens, mulheres pré-menopausa, fraturas recorrentes em doente já sob tratamento), referenciar a especialista • Doentes sob terapêutica com bifosfonato, devem repetir a DEXA aos 2 anos e reavaliar a necessidade de tratamento ao final de 3-5 anos.	- i Ferramenta de avaliação do risco de queda (FRAT), ver https://www2.health.vic.gov.au/ageing-and-aged-care/wellbeing-and-participation/healthy-ageing/falls-prevention/falls-prevention-tools - ii Ver página 62 para o diagnóstico e tratamento do défice de vitamina D. - iii Ver página 61 para o rastreio e diagnóstico de doença óssea no VIH. - iv Tratamento com bifosfonato: Alendronato 70 mg 1 x semana po; Risedronato 35 mg 1 x semana po; Ibandronato 150 mg oral mensalmente ou 3 mg EV a cada 3 meses; Ácido zolendróico 5 mg EV 1 x ano. - v A perda de DMO é maior no primeiro ano de TAR, com a maior perda sendo registado em esquemas contendo TDF e alguns IP. Considerar os riscos/benefícios de usar estes fármacos em pessoas com elevado risco de fraturas. Suplemento de Vitamina D pode reduzir a perda de massa óssea com o início da TAR
---	--	---

Doença renal: definição, diagnóstico e tratamento

Diagnóstico de doença renal

		TFG ⁽ⁱ⁾			
		> 60 mL/min	> 60 mL/min, mas declínio rápidos da TFG*	> 30 - ≤ 60 mL/min	≤ 30 mL/min
Proteinúria (mg/mmol) ⁽ⁱⁱ⁾	A/CU ⁽ⁱⁱⁱ⁾ < 3	Seguimento regular	• Avaliar fatores de risco para DRC^(x) e fármacos nefrotóxicos, incluindo ARV^(iv, x) • Suspender ou ajustar doses, sempre que necessário^(v) • Realizar ecografia renal • Na presença de hematuria e proteinúria referenciar a um nefrologista. • Referenciar a um nefrologista na presença de DRC de novo ou declínio progressivo da TFG		
	A/CU ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 3-30				
	A/CU ⁽ⁱⁱⁱ⁾ > 30				

* Definida como a diminuição da TFG em 5 mL/min por ano durante ≥3 anos consecutivos ou diminuição do valor inicial de TFG em 25%

Tratamento da doença renal associada ao VIH^(vi)

Prevenção da progressão da doença renal	Comentário
1. TAR	Iniciar a TAR sempre que se suspeite de nefropatia associada ao VIH (HIVAN)^(vii) ou doença de complexos imunes VIH. A terapêutica imuno-moduladora poderá desempenhar um papel nas doenças de complexos imunes. É recomendada a biopsia renal para a confirmação histológica do diagnóstico Considerar substituir TDF** por TAF*** ou outros agentes se: • P/CU 15-50 mg/mmol (ver seção tubulopatia) • TFG > 60 mL/min mas diminuição anula de 5 mL/min em pelo menos 3 anos consecutivos, ou confirmação da diminuição de 25% da TFG desde o início da TAR • comorbilidades com elevado risco de DRC (ex diabetes e hipertensão) • peso corporal < 60 kg • uso de IP potenciado como terceiro agente Substituir TDF** por TAF*** ou outros agentes se: • TFG ≤ 60 mL/min • P/CU > 50 mg/mmol • outra medicação nefrotóxica • toxicidade a TDF prévia (tubulopatia proximal renal) ** opinião de peritos. Aguarda dados clínicos *** os dados da utilização de TAF em pessoas com TFG <30 mL/min são limitados e os resultados a longo prazo desconhecidos.
2. Iniciar IECAs ou ARAs se: a. HTA e/ou: b. Proteinúria	Monitorizar a TFG e a caliemia sempre que iniciar a terapêutica ou ajustar doses a. PA alvo: < 130/80 mmHg
3. Medidas gerais: a. Evitar fármacos nefrotóxicos b. Mudança de hábitos (tabagismo, dieta) c. Tratar a dislipidemia ^(viii) e a diabetes ^(ix) d. Ajustar doses de fármacos sempre que necessário ^(v)	DRC e proteinúria são fatores de risco independentes para DCV

- i Para TFG: usar a fórmula CKD-EPI baseada na creatinina sérica, género, idade e etnia, uma vez que a quantificação é válida >60ml/min. Como alternativa pode-se usar modificação abreviada da dieta na doença renal (aMDRD) ou a equação Cockcroft-Gault (CG); ver <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>. Definição de DRC: TFG < 60 mL/min durante mais de 3 meses (ver https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Se DRC anterior desconhecida, confirmar TFG patológica após 2 semanas. O uso de DTG, RPV, COBI e IPs potenciados com RTV está associado a um aumento da creatinina/redução TFG (10-15 mL/min/1.73m²) devido à inibição tubular proximal dos transportadores da creatinina, sem interferência na filtração glomerular: aceitar como novo valor basal após 1 a 2 meses.
- ii Análise da urina: usar o teste de fita para rastrear hematuria. Para identificar proteinúria, usar o teste de fita e se ≥ 1+ verificar taxa albumina/creatinina na urina (A/CU) para rastrear a doença glomerular ou relação proteína/creatinina (P/CU) para rastrear as doenças tubular ou glomerular, ver [iii](#) e [Nefrotoxicidade e TAR](#). A proteinúria é definida como persistente quando confirmada em ≥ 2 ocasiões, separadas por > 2-3 semanas
- iii P/CU na urina é preferível à A/CU, uma vez que deteta as proteínas totais na urina causadas por doença tubular ou glomerular. A/CU deteta sobretudo doenças glomerulares e pode ser usada no rastreio da doença renal associada ao VIH sempre que a P/CU não está disponível mas não é a mais adequada para detetar proteinúria tubular secundária a nefrotoxicidade farmacológica (ex. TDF). Se ambas as relações são medidas, P/CU > A/CU sugere proteinúria tubular. (ver [Indicações e testes para a pesquisa de Tubulopatia Renal Proximal \(TRP\)](#) and [Nefrotoxicidade e TAR](#)). Os valores de rastreio para a A/CU são: < 30, 30-30 and > 30 mg/mmol e para P/CU: < 15, 15-50, > 50 mg/mmol [10], [11]. O rácio P/CU é calculado como: proteínas na urina (mg/L) / creatinina na urina (mmol/L); poderá também estar expresso em mg/mg. O fator de conversão de mg para mmol de creatinina é x 0.000884.
- iv Repetir a medição da TFG e a análise da urina, ver [página 8](#)
- v Ver [Ajuste de dose dos medicamentos ARV na insuficiência renal](#)
- vi Tratamento conjunto com a nefrologia
- vii Suspeitar de HIVAN doentes raça negra & P/CU > 100 mg/mmol & ausência de hematuria
- viii Ver [página 60](#)
- ix Ver [página 58-59](#)
- x Foram desenvolvidos diferentes modelos para calcular o score de risco de DCV a 5 anos, utilizando diferentes ARV nefrotóxicos, integrando fatores de risco dependentes e independentes da infeção por VIH [12], [13]

Ver o vídeo online [CVD, CKD and Endocrinology](#) do curso online Clinical Management of HIV da EACS

Nefrotoxicidade associada à TAR

Alteração renal*	ARV	Abordagem
Tubulopatia proximal com qualquer combinação de: 1. Proteinúria: urine dipstick ≥ 1, or confirmed increase in UP/C > 15 mg/mmol⁽ⁱ⁾ 2. Progressive decline in eGFR and eGFR ≤ 90 mL/min⁽ⁱⁱ⁾ 3. Phosphaturia⁽ⁱⁱⁱ⁾: confirmed hypophosphataemia secondary to increased urine phosphate leak 4. Glucosuria in non-diabetics	TDF**	Avaliação: • Testar a presença de tubulopatia proximal / síndrome de Fanconi⁽ⁱⁱⁱ⁾ • Considerar doença renal/óssea se a hipofosfatemia é de origem renal: medir 25(OH) vitamina D, PTH, DEXA • Substituir TDF por TAF*** ou outros agentes • Proteinúria tubular e/ou glicosúria documentadas • Declínio progressivo da TFG sem outra causa aparente • Hipofosfatemia de origem renal confirmada sem outra causa aparente • Osteopenia/osteoporose na presença de perdas renais de fosfato
Nefrolitíase: 1. Cristalúria 2. Hematúria^(iv) 3. Leucocitúria 4. Cólicas 5. Insuficiência renal aguda	IDV ATV (DRV)	Avaliação: • Análise da urina para pesquisa de cristalúria/litíase • Excluir outras causas de nefrolitíase • Imagiologia do trato urinário, incluindo a TC Considerar parar IDV/ATV se: • Confirmação de litíase renal • Cólicas recorrentes +/- hematúria
Nefrite intersticial: 1. Declínio progressivo na TFG⁽ⁱⁱ⁾ 2. Proteinúria tubular⁽ⁱⁱⁱ⁾/ hematúria 3. Eosinofilúria (se aguda) 4. Leucócitos	IDV ATV	Avaliação • Ecografia renal • Referenciar a nefrologista Considerar parar IDV/ATV se: • Declínio progressivo na TFG sem outra causa aparente
Declínio progressivo da TFG mas nenhuma das condições acima referidas^(v)	TDF** IP/r	Avaliação completa: • Fatores de risco para DRC^(v) (ver Doença renal: definição, diagnóstico e tratamento) • Doença tubular proximal, A/CU, P/CU (ver Doença renal: definição, diagnóstico e tratamento e Indicações e testes para a pesquisa de tubulopatia renal proximal (TRP)) • Ecografia renal, ver página 64 Considerar parar TAR com potencial nefrotóxico se: • Declínio progressivo TGF e sem outra causa identificada^(v)

- * O uso de COBI, DTG, RPV e IPs está associado a um aumento da creatinina séria / redução da TFG devido a inibição dos transportadores de creatinina no túbulo contornado proximal, sem alterarem a filtração glomerular: considere estabelecer um novo ponto de equilíbrio dentro de 1-2 meses.
- ** O TAF demonstrou ter menos efeitos adversos renais que o TDF devido a menor exposição sistémica ao tenofovir. Estudos de substituição de TDF por TAF sugerem potencial reversão de efeitos de toxicidade renal. Contudo, falta obter experiência com uso de TAF a longo prazo.
- *** Sobretudo se TFG > 30 mL/min, pois existem poucos dados na utilização em, doentes com TFG ≤ 30 mL/min e desconhecem-se os efeitos a longo prazo.
- i P/CU na urina deteta a proteinúria total, tanto proteínas de origem glomerular como tubular. O teste por fita deteta sobretudo a albuminúria como marca de doença glomerular, sendo inadequado para detetar doença tubular.
- ii TFG: usar a fórmula CKD-EPI baseada na creatinina sérica, género, idade e etnia porque a quantificação de TFG está validada a > 60 mL/min. A modificação abreviada da dieta na doença renal (aMDRD) ou a equação Cockcroft-Gault (CG) pode ser usada como alternativa; ver <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>
- iii Ver [Indicações e testes para a pesquisa de tubulopatia renal proximal \(TRP\)](#)
- iv A hematúria microscópica está, habitualmente, presente.
- v Foram desenvolvidos diferentes modelos para calcular o score de risco de DRC a 5 anos, utilizando diferentes ARV nefrotóxicos, integrando fatores de risco dependentes e independentes da infeção por VIH [12], [13]

Indicações e testes para a pesquisa de tubulopatia renal proximal (TRP)

Indicações para testar a tubulopatia proximal renal	Testes para a tubulopatia renal proximal ^(iv) , incluindo	Considerar parar TDF/mudar para TAF* se
- Declínio progressivo na TFG⁽ⁱ⁾ & TFG < 90 ml/min & sem outra causa aparente e/ou - Hipofosfatemia confirmada⁽ⁱⁱ⁾ e/ou - Aumento confirmado da P/CU⁽ⁱⁱⁱ⁾ - Insuficiência renal, mesmo que estável (TFG < 60 ml/min) - Proteinúria tubular^(v)	- Fosfato sérico e excreção de fosfato urinário^(vi) - Glicémia e glicosúria - Bicarbonato sérico e pH urinário^(vii) - Níveis séricos de ácido úrico e excreção de ácido úrico urinário^(viii) - Caliémia e excreção de potássio urinário	Tubulopatia renal proximal confirmada sem outra causa aparente

- i TFG: usar a fórmula CKD-EPI. A modificação abreviada da dieta na doença renal (aMDRD) ou a equação Cockcroft-Gault (CG) pode ser usada como alternativa; ver <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>
- ii Fosfatemia < 0.8 mmol/L ou de acordo com intervalos de referência locais; considerar doença renal/óssea, sobretudo se a fosfatase alcalina está aumentada: meça a 25(OH) vitamina D e a PTH
- iii P/CU na urina deteta a proteinúria total, tanto proteínas de origem glomerular como tubular. O teste por fita deteta sobretudo a albuminúria como marca de doença glomerular, sendo inadequado para detetar doença tubular.
- iv Não está estabelecido qual o melhor teste para detetar toxicidade renal pelo uso de TDF. Tubulopatia proximal é caracterizada por: proteinúria, hipofosfatemia, hipocaliémia, hipouricémia, acidose renal, glicosúria com glicémia normal. Insuficiência renal e poliúria podem estar associadas. Na maioria dos casos apenas parte destas alterações está presente.
- v Os testes para a proteinúria tubular incluem a proteína de ligação do retinol, o α 1- ou β 2 -microglobulinúria, cystatina C na urina ou a aminoacidúria
- vi Quantificada como fração excretada do fosfato:(FEPhos): $(PO_4(urina) / PO_4(sérico)) / (Creatinina(urina) / Creatinina(sérica))$ numa amostra de urina colhida durante a manhã e em jejum. Alterado > 0.2 (> 0.1 com fosfatemia < 0.8 mmol/L)
- vii bicarbonato sérico < 21 mmol/L e pH urinário > 5.5 sugere acidose tubular renal
- viii Fração excretada de ácido úrico (FEUricAcid): $(UricAcid(urina) / UricAcid(sérico)) / (Creatinina(urina) / Creatinina(sérica))$ numa amostra de urina colhida durante a manhã e em jejum; anormal > 0.1
- * Sobretudo se TFG >30 ml/m, pois existem poucos dados na utilização em, doentes com TFG $\leq$ 30 mL/min.

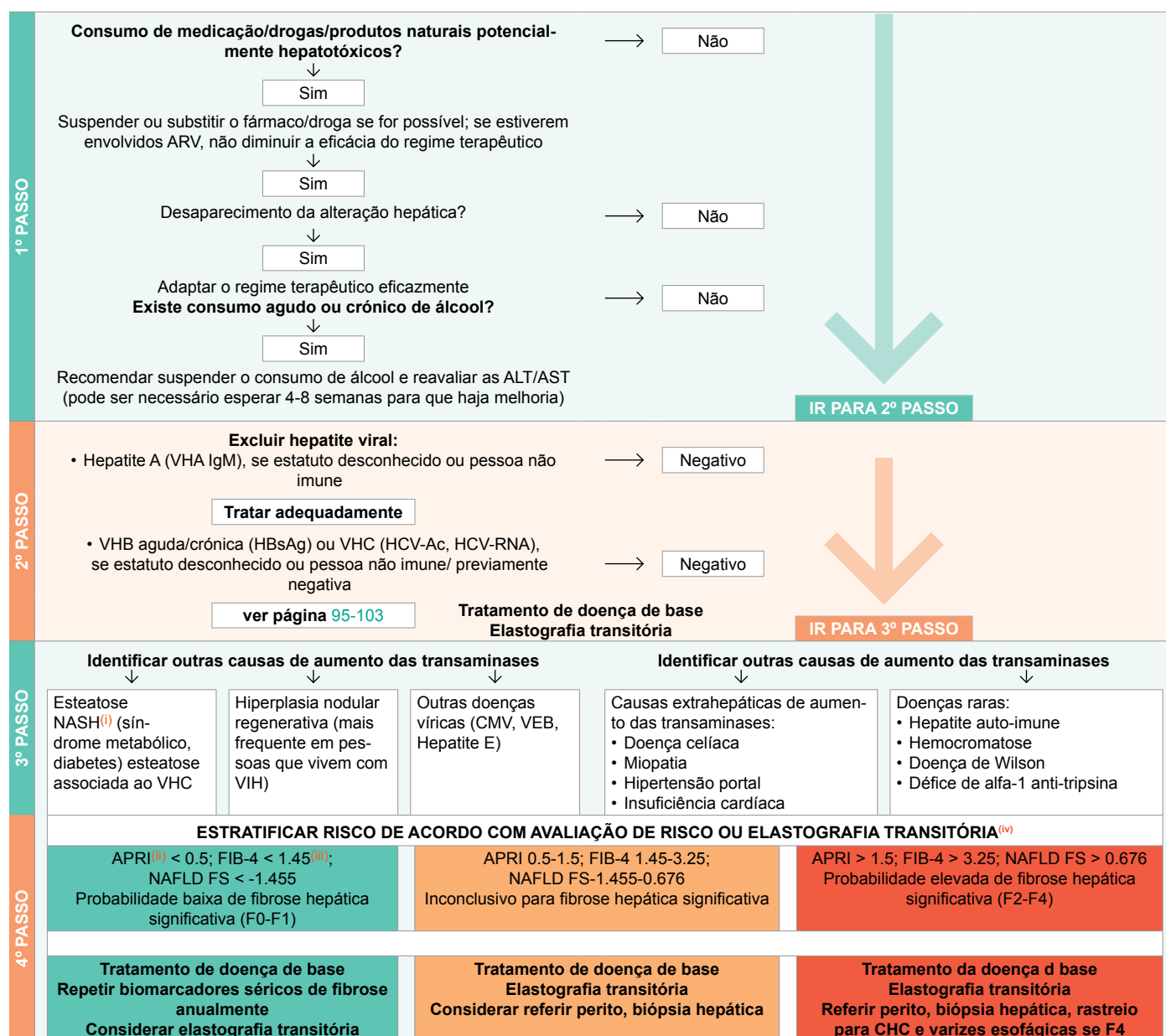
Ajuste de dose dos medicamentos ARV na insuficiência Renal

Taxa de filtração glomerular ou TFGe ⁽ⁱⁱ⁾ (ml/min)						Hemodiálise ⁽ⁱⁱⁱ⁾
		≥ 50	30-49	10-29	< 10	
ITRN						
Componentes individuais						
ABC ⁽ⁱⁱⁱ⁾		300 mg cada 12h ou 600 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose			
FTC ^(iv)		200 mg cada 24h	200 mg cada 48h	200 mg cada 72h	200 mg cada 96h	200 mg cada 96h ^(iv)
3TC ^(iv)		300 mg cada 24h	150 mg cada 24h	100 mg cada 24h ^(vi)	50-25 mg cada 24h ^(vi)	50-25mg cada 24h ^(iv, vi)
TDF ^(vii)		300 ^(viii) mg cada 24h	300 ^(viii) mg cada 48h	Não recomendado (300 ^(viii) mg cada 72- 96h, se não houver alternativa	Não recomendado (300 ^(viii) mg cada 7 dias, se não houver alternativa)	300 ^(viii) mg cada 7 dias ^(iv)
TAF ^(ix,x)		25 ^(xi) mg cada 24h			sem dados	dados limitados
ZDV		300 mg q12h	Sem necessidade de ajuste de dose		100 mg cada 8h	100 mg cada 8h ^(iv)
Combinações						
ABC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ /3TC ^(iv)		600/300 mg cada 24h	Usar medicamentos individuais			
ZDV/3TC		300/150 mg cada 12h				
ABC/3TC/ZDV		300/150/300mg cada 12h				
TAF ^(ix) /FTC ^(iv)		25 ^(xi) /200 mg cada 24h		Usar medicamentos individuais ^(xv)		
TDF ^(vii) /FTC ^(iv)		300 ^(viii) /200 mg cada 24h	300 ^(viii) /200mg cada 48h	Usar medicamentos individuais		
ITRNN						
EFV		600 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose			
ETV		200 mg cada 12h				
NVP		200 mg cada12h				
RPV		25 mg cada 24h				
TAF ^(ix) /FTC ^(iv) /RPV		25 ^(xi) /200/25 mg cada 24h		Usar medicamentos individuais ^(xv)		
TDF ^(vii) /FTC ^(iv) /RPV		300 ^(viii) /200/25 mg cada 24h	Usar medicamentos individuais			
DOR		100 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose; < 10: sem dados de farmacocinética			
TDF ^(viii) /3TC ^(iv) /DOR		300 ^(viii) /300/100 mg cada 24h	Usar medicamentos individuais			
IPs ^(vii)						
ATV/c		300/150 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
ATV/r		300/100 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
DRV/r		800/100 mg cada 24h 600/100 mg cada 12h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
DRV/c		800/150 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
TAF ^(ix) /FTC ^(iv) /DRV/c		10/200/800/150 mg cada 24h	Usar medicamentos individuais			
LPV/r		400/100 mg cada 12h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
Outros ART						
RAL		1 x 400 mg com- primido cada 12h ou 2 x 600 mg com- primido cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
DTG		50 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
3TC ^(iv) /DTG		300/50 mg cada 24h	Usar medicamentos individuais			
ABC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ /3TC ^(iv) /DTG		600/300/50 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xvi)			
RPV/DTG		25/50 mg cada 24h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(xiii)			
TAF ^(ix) /FTC ^(iv) /BIC		25/200/50 mg cada 24h	Não recomendado (sem dados sobre farmacocinética para BIC para TFGe < 15 mL/min)			
TAF ^(ix) /FTC ^(iv) /EVG/c		10/200/150/150 mg cada 24h	Não recomendado ^(xii)			
TDF ^(vii) /FTC ^(iv) /EVG/c		300 ^(viii) /200/150/150 mg cada 24h Não iniciar se TFGe < 70 mL/min	Não recomendado			

- TFG: usar a fórmula CKD-EPI. A modificação abreviada da dieta na doença renal (MDRD) ou a equação Cockcroft-Gault (CG) podem ser usadas como alternativas; ver [https:// www.chip.dk/Tools-Standards/ Clinical-risk-scores](https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores)
- ii A dosagem para hemodiálise pode ser usada na Diálise Peritoneal Contínua Ambulatória (DPCA). Entretanto, a eliminação de drogas na DPCA depende das condições usadas. Assim sendo, TDM é recomendada
 - iii Risco cardiovascular potencial de ABC pode aumentar risco cardiovascular associado com falência renal
 - iv Após diálise
 - v Acúmulo considerável quando há déficit de função renal. Embora, a afinidade para DNA polimerase mitocondrial seja baixa e a toxicidade clínica em doentes com déficit renal grave seja rara, toxicidade mitocondrial a longo prazo é possível e deve ser monitorizada (polineuropatia, pancreatite, acidose láctica, lipodistrofia, distúrbios metabólicos)
 - vi Dose de carga de 150 mg
 - vii O uso de TDF e IPs potenciados estão associados a nefrotoxicidade; considerar TAR alternativa se DRC pré-existente, fatores de risco para DRC e/ou TFG diminuída, ver [Nefrotoxicidade associada à TAR e Doença renal: definição, diagnóstico e tratamento](#)
 - viii Em certos países o TDF é rotulado com 245mg em vez de 300mg para refletir a quantidade de pró-farmaco (tenofovir disoproxil) em lugar do sal de fumarato (tenofovir disoproxil fumarato).
 - ix Dados clínicos escassos registaram acumulação limitada na hemodiálise. Porém, não há dados a longo-termo quanto à função renal residual e toxicidade óssea. Sem dados para TFG < 10 mL/min e ausência de hemodiálise.
 - x Licenciado apenas para hepatite B
 - xi 10 mg se co-administrado com potenciador (inibidor da P-gp)
 - xii TAF/FTC/EVG/c enquanto monoterapia deve ser geralmente evitado em PVVIH com doença renal terminal a realizar diálise crônica. Entretanto, TAF/FTC/EVG/c pode ser usado com cuidado se os potenciais benefícios ultrapassam os riscos. Um estudo clínico demonstrou a segurança de TAF/FTC/EVG/c para PVVIH em diálise crônica [27]
 - xiii Poucos dados em doentes com déficit renal disponíveis, análise farmacocinética indica não haver a necessidade de ajuste de dose. Ver RCM para recomendações específicas, usar com precaução se TFG <30 ml/min. Se co-administrado com um potenciador usar 10 mg (inibição da glicoproteína P, P-gp)
 - xiv TAF/FTC e TAF/FTC/RPV enquanto monoterapia deve ser geralmente evitado em PVVIH com doença renal terminal a realizar diálise crônica. Entretanto, TAF/FTC/EVG/c pode ser usado com cuidado se os potenciais benefícios ultrapassam os riscos.
 - xv ABC/3TC/DTG enquanto monoterapia deve ser geralmente evitado em PVVIH com doença renal terminal a realizar diálise crônica. Uma série de estudos de caso descobriu que o uso de ABC/3TC/DTG parece ser uma opção segura e eficaz em PVVIH em diálise crônica [28]

Avaliação e tratamento de pessoas que vivem com VIH e aumento das ALT/AST

Identificar causas potenciais de elevação das transaminases, usando os passos seguintes:



ver páginas 70-71 e 73-74

i Esteatohepatite não-alcoólica, ver Doença da esteatose hepática não alcoólica (NAFLD)

ii APRI, AST para Platelet Ratio Index = (AST em IU/L) / (AST Valor superior do Normal em IU/L) / (Plaquetas em 10⁹/L)

iii FIB-4 = Idade ([anos] x AST [U/L]) / ([plaquetas [10⁹/L]] x ALT [U/L]). Para etiologia de NAFLD valores limites de FIB4 são: < 1.30 (baixo risco), >2.67 (alto risco). FIB4 valor limite < 2.0 deve ser considerado em pessoas com idade > 65 anos

iv [14]

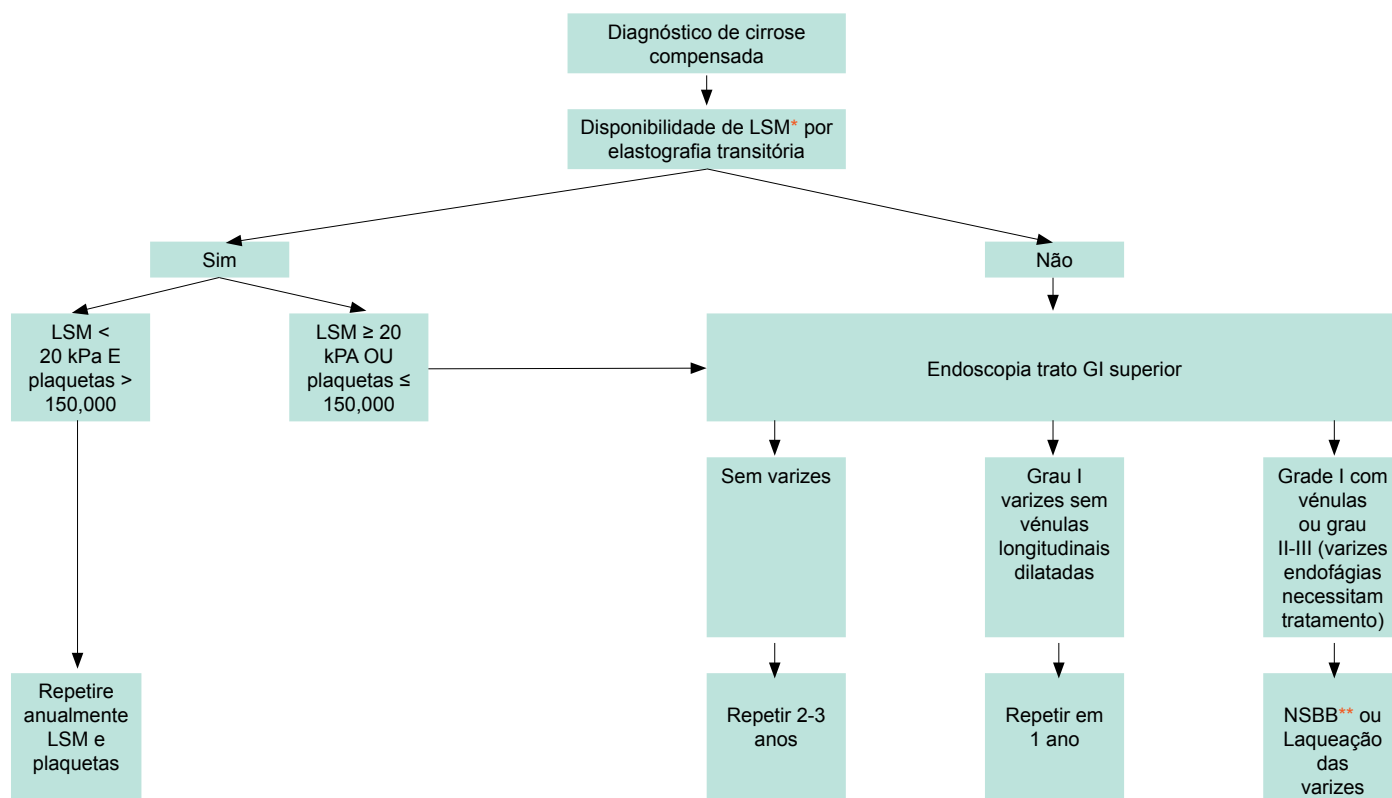
Cirrose hepática: Classificação e Vigilância

Classificação do grau de cirrose Child-Pugh

	Pontos ⁽ⁱ⁾		
	1	2	3
Bilirrubina total, mg/dL (μmol/L)	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Albumina sérica, g/L (μmol/L)	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
INR	< 1.7	1.7-2.20	> 2.20
Ascite	ausente	Ligeira/moderada (responde a diuréticos)	Severa (refratária a diuréticos)
Encefalopatia hepática	ausente	Grau I-II (ou tratada com fármacos)	Grau III-IV (ou refratária)

i 5-6 pontos: Classe A
7-9 pontos: Classe B
10-15 pontos: Classe C

Algoritmo de vigilância de varizes esofágicas e profilaxia primária



Baseado no consenso Baveno VI (EASL) e recomendações em hipertensão portal (AASLD) [15], [16]

* LSM, medição de rigidez hepática

** NSBB, beta-bloqueador não selectivo, ex. propranolol 80-160 mg/dia ou carvedilol 6.25-50 mg/dia

Pessoas com cirrose ccompensada sem varizes na endoscopia devem repeti-la a cada 2 anos (com lesão hepática presente ou condições associadas, tais como obesidade e ingestão de álcool) ou a cada 3 anos (se lesão hepática é quiescente, ex., depois de eliminação viral, abstinência)

Gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) quando disponível, permite uma medida directa de hipertensão portal e estratificação prognóstica de pessoas com cirrose compensada

HVPG<6 mmHg: sem hipertensão portal

HVPG 6-9 mmHg: hipertensão portal clinicamente insignificante

HVPG≥10 mmHg: hipertensão portal clinicamente significativa

Na profilaxia primária e secundária para hemorragia varicosa, a medida do HVPG permite monitorizar a eficiência dos beta-bloqueadores. I

Cirrose hepática: tratamento

O tratamento de pessoas que vivem com VIH com cirrose deve ser feito em colaboração com hepatologistas. Indicações e recomendações gerais são descritas abaixo.

Para ajuste da dose de ARV, ver [Ajuste de dose dos medicamentos ARV na insuficiência hepática](#)

Na doença hepática terminal (DHT), o uso de EFV pode aumentar o risco de sintomas do sistema nervoso central.

A TAR, se indicada, também providencia benefício nas pessoas com cirrose. Ver [Diagnóstico e tratamento da síndrome hepatorenal \(SHR\)](#).

Tratamento da hipernatrémia hipervolémica	Estratégia terapêutica na encefalopatia hepática (EH)
- Restrição de fluidos: 1000-1500 ml/dia (consumo de caldo permitido sem restrições) - Se a restrição de fluidos for insuficiente, considerar o uso de tolvaptano oral - Iniciar no hospital com 15 mg/dia durante 3-5 dias, depois titular até 30-60 mg/dia até natrémia normal; a duração do tratamento é desconhecida (eficácia/segurança apenas estudada em ensaios de curta duração (1 mês)) - A natrémia deve ser monitorizada rigorosamente após o início, alteração de dose ou com alterações do estado clínico. - Aumentos rápidos da natrémia (> 8 mmol/dia) devem ser evitados para prevenir a síndrome de desmielinização osmótica - A alta deve ser considerada quando os valores da natrémia estão estáveis e sem necessidade de ajuste	Medidas gerais - Identificar e tratar fatores precipitantes (hemorragia GI, infeção, insuficiência pré-renal, obstipação, sedativos) - No caso de EH severa considerar restrição proteica de curto-prazo (< 72 horas) Tratamento específico Lactulose 30 cm³ oral a cada 1-2h até dejeção e depois ajustar a dose, de modo a obter 2-3 dejeções por dia (habitualmente 15-30 cm³ oral 2 x dia) Enemas de lactulose (300 cm³ em 1L de água) em pessoas que não tolerem a fórmula oral. Pode ser descontinuada assim que o fator precipitante estiver resolvido

Estratégias terapêuticas na ascite não-complicada	
Medidas gerais	- Tratar a ascite assim que outras complicações estiverem resolvidas - Evitar AINEs - Profilaxia com norfloxacina (400 mg oral diários) em pessoas com 1) nível de proteínas no líquido ascítico < 1.5 mg/dL, 2) alteração da função renal (creatinina sérica > 1.2 mg/dL, BUN > 25 mg/dL), 3) Natrémia < 130mEq/L, ou 4) Insuficiência hepática grave (Child-Pugh > 9 pontos com bilirrubinemia > 3 mg/dL)
Tratamento específico	- Restrição de sal: 1-2 g/dia. Suspende-se a restrição resultar em desnutrição - Paracenteses de grande volume apenas em pessoas com ascite de tensão - Administrar albumina iv (= 6-8 g por cada litro de ascite removido)
Seguimento e objetivos	- Ajustar a dose de diurético a cada 4-7 dias - Pesar a pessoa semanalmente e medir ureia, creatinina e eletrólitos a cada 1-2 semanas, sempre que se ajustam as doses - Duplicar a dose de diurético se: perda de peso < 2 Kg por semana e ureia, creatinina e eletrólitos estáveis - Passar a dose de diurético a metade se: perda de peso ≥ 0.5 kg/dia ou na presença de alterações da ureia, creatinina e eletrólitos - Dose máxima de diurético: espironolactona (400 mg diários) e furosemida (160 mg diários)

Nutrição de pessoas com cirrose	
Necessidades calóricas 25-30 Kcal/kg/dia de peso corporal normal Necessidades proteicas - Não está recomendada a restrição proteica (ver acima exceção na EH)	- Tipo: rica em aminoácidos de cadeia ramificada não-aromáticos - Alguns estudos indicam que as proteínas parentéricas têm menor risco de encefalopatia uma vez que não são convertidas por bactérias do cólon em NH₃ Micronutrientes - Mg e Zn

Analgesia em PVVIH com falência hepática	
Paracetamol pode ser usado; atenção à dose diária (max 2 g/dia). AINEs devem ser evitados, predispõem ao aparecimento de hemorragia GI. Pessoas com cirrose descompensada estão em risco de insuficiência renal induzida por AINEs	Opiáceos não estão contraindicados mas devem ser usados com precaução em pessoas com encefalopatia hepática prévia

Rastreio do CHC	
- Indicado em todos os PVVIH com cirrose hepática co-infectados por VHB ou VHC (mesmo com infeção por VHC resolvida e replicação de VHB farmacologicamente suprimida) onde o tratamento para CHC esteja disponível. Embora o custo-benefício do rastreio para CHC em PVVIH com fibrose F3 é incerto, vigilância pode ser ponderada com base numa avaliação individual de risco https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/ - Em casos de infeção por VHB sem cirrose, o rastreio deve seguir as orientações da EASL. Fatores de risco incluem história familiar CHC, etnia (asiáticos, africanos), VHD e idade > 45 years. As linhas orientadoras da propõem o uso do PAGE-B score em caucasianos para avaliação de risco para CHC, embora esse score não tenha sido ainda validado para PVVIH; ver páginas 8, 52 e 95. Tabela de valores limite para fibrose, página 102 - Ecografia a cada 6 meses; com ou sem alfa-fetoproteína (AFP). AFP não deve ser utilizada com único parâmetro dado ter baixa sensibilidade e especificidade.	

Quando referenciar para transplantação	
Referenciar cedo, uma vez que a doença progride rapidamente = pontuação MELD⁽¹⁾ 10-12 (na lista-15) Cirrose descompensada (pelo menos uma das seguintes complicações) - Ascite - Encefalopatia hepática - Hemorragia de varizes esofágicas - Peritonite bacteriana espontânea - SHR - Síndrome hepatopulmonar - Cirrose ⁽ⁱⁱ⁾ - CHC Ver Transplantação de Órgãos Sólidos em pessoas que vivem com VIH	

- A unidade de creatininemia e bilirrubinemia é mg/dL.
Pontuação MELD = 10 {0.957 Ln (creatinina sérica (mg/dL)) + 0.378 Ln (bilirrubina total (mg/dL)) + 1.12 Ln (INR) + 0.643}. Ver <http://www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/>
- Sobretudo com descompensações metabólicas

Doença da esteatose hepática não alcoólica (NAFLD)

A prevalência de NAFLC é mais elevada nas pessoas que vivem com VIH (30-40% nos EUA do que na população geral [9]). Cerca de metade das pessoas que vivem com VIH que é avaliada por aumento das transaminases sem causa aparente tem NAFLD. O diagnóstico de NAFLD implica a exclusão de causas secundárias e de consumo etílico diário ≥ 30 g para homens e ≥ 20 g para mulheres.

Espectro da NAFLD

Frequentemente associada a componentes da síndrome metabólica:

NAFLD é definida como:

- Esteatose hepática envolvendo $> 5\%$ dos hepatócitos
- Frequentemente associada a componentes da síndrome metabólica
- exclusão de causas secundárias e de esteatose alcoólica (definida enquanto consumo diário de álcool de ≥ 30 g para homens e ≥ 20 g para mulheres)

Esteatohepatite não alcoólica (NASH)

- NASH precoce: ausência ou ligeira (F0-F1) fibrose
- NASH fibrótica: fibrose significativa ($\geq F2$) ou avançada ($\geq F3$, bridging)
- NASH cirrótica (F4)
- CHC (pode ocorrer na ausência de cirrose e com evidência histológica de NASH)

Patologias concomitantes mais comuns

- AFLD- doença de esteatose hepática alcoólica
- Doença de Esteatose hepática induzida por fármacos
- Esteatose hepática associada ao VHC (GT 3)

Considerações acerca dos ARVs

- Considerar usar esquemas terapêuticos neutros para os HIV+idos nas pessoas em risco ou com NAFLD

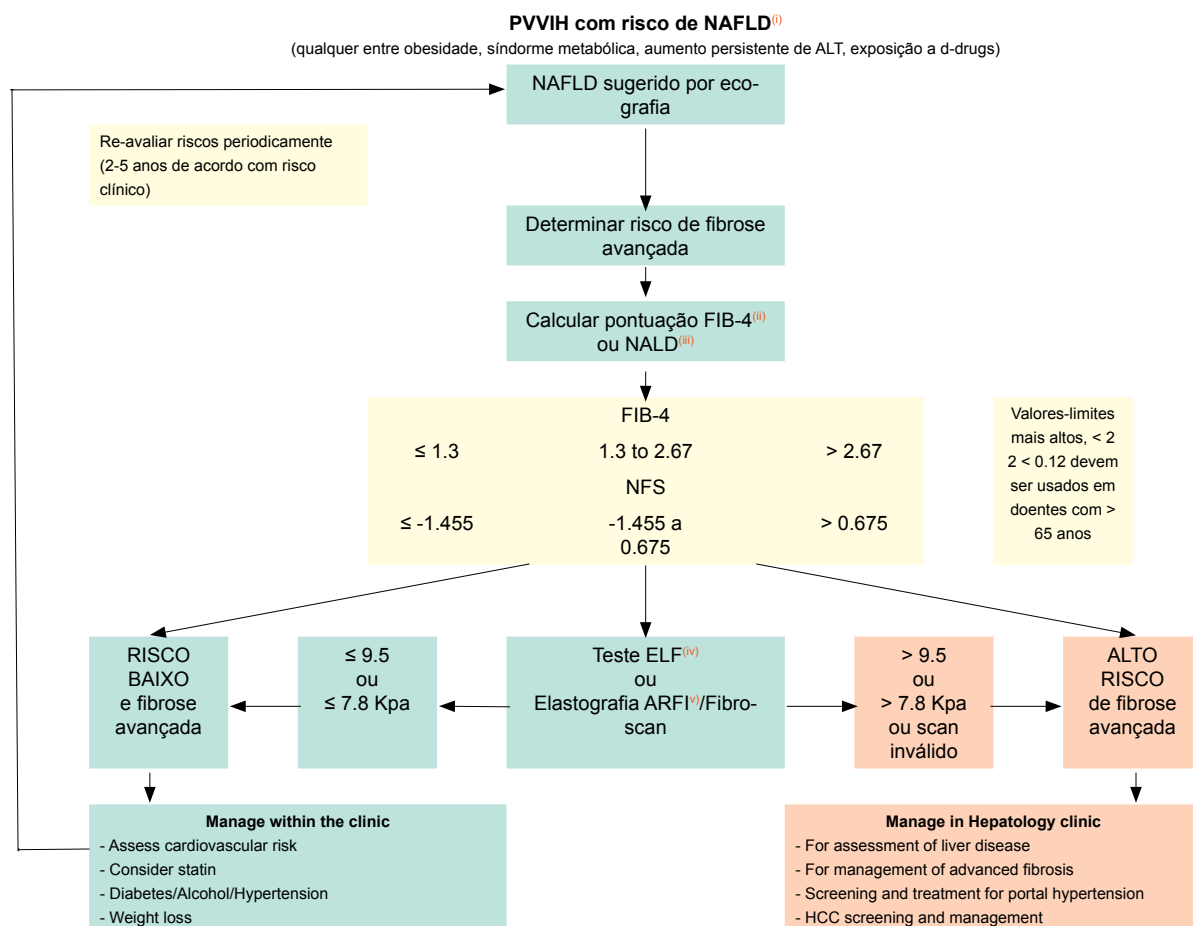
Diagnóstico

- A ecografia é o procedimento de diagnóstico de primeira linha preferencial para NAFLD
- Quando os meios de imagiologia não estiverem disponíveis ou exequíveis, biomarcadores séricos e sistemas de pontuação são meios de diagnóstico aceitáveis.
- Caso disponível e em centro com experiência, a elastografia transitória com parâmetro atenuante controlado pode ser utilizada para diagnóstico de NAFLD associado ao VIH, embora não estejam ainda estabelecidos valores-limites ideais
- A quantificação da gordura hepática só pode ser estimada por MRS ou MRI-PDFF. Esta técnica é de importância nos ensaios clínicos e estudos experimentais, mas é dispendiosa e não recomendada em contexto clínico habitual.
- NASH deve ser diagnosticada através de biópsia hepática que mostre esteatose, dilatação de hepatócitos e inflamação lobular.

Tratamento da NAFLD

- Alterações do estilo de vida e perda ponderal são fundamentais no tratamento.
- Restrições alimentares **MAIS** aumento progressivo em exercícios aeróbicos/treino de resistência: Restrição calórica (500-1.000/dia) com objectivo de perda ponderal de 7-10% em pessoas com obesidade e/ou excesso de peso; 150-200 min/semana de atividade física de intensidade moderada em 3-5 sessões.
- A farmacoterapia deverá ser reservada a doentes com NASH, sobretudo àqueles com fibrose significativa $\geq F2$ e aqueles com doença menos grave, porém com maior risco de progressão mais rápida (i.e. com diabetes, síndrome metabólica, aumento persistente da ALT, necroinflamação elevada)
- O tratamento de NASH deve ser discutido com um hepatologista. Opções com eficácia comprovada incluem pioglitazona, vitamina E e cirurgia bariátrica, embora não haja estudos específicos no contexto de infeção por VIH
- As estatins poderá ser segura para uso mas não demonstraram impacto na doença hepática. Igualmente para os ácidos gordos polinsaturados.

Algoritmo diagnóstico para a avaliação e monitorização da gravidade de doença em casos suspeitos de NAFLD e factores de risco metabólicos



Estas recomendações são amplamente inspiradas nas EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) e European Association for the Study of Obesity [18]

ⁱ NAFLD, Doença da esteatose hepática não alcoólica

ⁱⁱ FIB-4 = Idade [anos] x AST [U/L] / ([plaquetas $10^9/L$] x ALT [U/L])

ⁱⁱⁱ NFS, Score para fibrose na Doença da esteatose hepática não alcoólica = $-1.675 + 0.037 \times \text{idade (anos)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{défice glicose em jejum/diabetes mellitus}^{(iv)}$ (sim=1/não=0) + $0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{plaquetas (x10}^3\text{)} - 0.66 \times \text{albumina (g/dL)}$

^{iv} ELF™ test, Enhanced Liver Fibrosis Test é um teste em sangue que fornece uma estimativa da gravidade da fibrose hepática pela medição do ácido hialurónico (AH), pró-colagénio pro-peptídeo amino-terminal de tipo III (PIIINP), Inibidor de metaloproteína tecidual 1 (TIMP-1)

^v ARFI elastografia, radiação acústica impulso de força

Diagnóstico e tratamento da síndrome hepatorenal (SHR)

Diagnóstico	Considerar o SHR em PVVIH com cirrose e ascite e uma creatinina sérica > 1.5mg/dL. É um diagnóstico de exclusão - antes de estabelecer o diagnóstico, devem ser excluídos os seguintes: • Sépsis (necessário exame microbiológico extenso) • Hipovolémia (hemorragia, diarreia, poliúria) • Vasodilatadores • Insuficiência renal orgânica (sedimento urinário; ecografia renal) Os diuréticos devem ser suspensos e o volume intravascular expandido com albumina iv Se a disfunção renal persistir, diagnosticar SHR		
Terapêutica recomendada	Transplante hepático (a prioridade está dependente da pontuação MELD ver página 71). Se a pessoa está na lista de espera, a pontuação MELD deve ser atualizado diariamente e comunicado ao centro de transplantes. Ver Transplante de Órgãos Sólidos (TOS) em pessoas que vivem com VIH.		
Alternativa (terapêutica de ligação)	Vasoconstritores	Octreotido	100-200 µg sc 3 x dia → Aumentar a PA média 15 mmHg
		+ midodrina	5-15 mg oral 3 x dia
		ou terlipressina	0.5-2.0 mg iv a cada 4-6 horas
	e albumina iv (por, pelo menos, 7 dias)		50-100 g iv 1 x dia

Ajuste de dose dos medicamentos ARV na insuficiência hepática

ITRN	
ABC	Child-Pugh Class A: 200 mg 2x dia (usar solução oral) Child-Pugh Class B ou C: contra-indicado
FTC	Sem ajuste de dose
3TC	Sem ajuste de dose
TAF	Sem ajuste de dose
TAF/FTC	Sem ajuste de dose
TDF	Sem ajuste de dose
TDF/FTC	Sem ajuste de dose
ZDV	Reduzir dose cerca de 50% ou aumentar o intervalo entre doses para o dobro se Child-Pugh Classe C
ITRNN	
EFV	Sem ajuste de dose; usar com precaução em pessoas com insuficiência hepática
TDF/FTC/EFV	
ETV	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: sem dados
NVP	Child-Pugh Class B ou C: contra-indicado
RPV	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: sem dados
TAF/FTC/RPV	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: sem dados
TDF/FTC/RPV	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: sem dados
TDF/3TC/DOR	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: sem dados
DOR	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: sem dados

IP	
ATV	Child-Pugh Class A: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class B: 300 mg 1 x dia (não potenciado) Child-Pugh Class C: não recomendado
ATV/c	Child-Pugh Class A: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class B or C: não recomendado
COBI	Consultar recomendações para IP primário
DRV	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: não recomendado
DRV/c	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: não recomendado
TAF/FTC/DRV/c	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: não recomendado
LPV/r	Sem recomendação de dose; usar com precaução em pessoas com insuficiência hepática
RTV	Consultar recomendações para IP primário
IF	
ENF	Sem ajuste de dose
Inibidor CCR5	
MVC	Sem recomendação de dose. As concentrações provavelmente vão aumentar em pessoas com insuficiência hepática.
Int	
RAL	Sem ajuste de dose
EVG	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: sem dados
DTG	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: sem dados
BIC	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: sem dados, não recomendado
TAF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: sem dados
TDF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: sem dados
ABC/3TC/DTG	Usar medicamentos separadamente e referir para ajuste de dose
TAF/FTC/BIC	Child-Pugh Class A ou B: Sem ajuste de dose Child-Pugh Class C: sem dados

Nota: A disfunção hepática é um bom indicador para TDM uma vez que a experiência clínica com ajuste de dose é limitada.

Lipoatrofia e Obesidade: Prevenção e Tratamento

Lipoatrofia	
Prevenção • Evitar d4T e ZDV ou substituição preventiva. Sem evidência de benefícios de substituição por outros antirretrovirais • Evitar perda excessiva de peso devido a dieta ou exercício • Em pessoas "naïve" para ARV, ocorre um aumento da gordura dos membros no início da TAR sem presença de d4T or ZDV, que reflete uma resposta do tipo "retorno ao estado saudável"	Tratamento • Modificação da TAR: Substituição de d4T ou ZDV – Aumento de gordura dos membros no total ~400-500 g/ano (nos primeiros dois anos) – Risco de toxicidade devido ao novo fármaco, ver Classes de medicamentos & efeitos adversos de TAR • Intervenções cirúrgicas – propor melhoria cosmética somente para lipoatrofia facial

i Ver vídeo online [CVD, CKD and Endocrinology](#) do curso Clinical Management of HIV da EACS

Obesidade

Definição:

Índice de Massa corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$

Também gordura corporal $> 25\%$ (homens) ou $> 33\%$ (mulheres) para pessoas com baixa massa muscular

O perímetro abdominal é um indicador de gordura abdominal e é um preditor útil de doença cardiometabólica. Valores-limite que indiquem risco cardiometabólico elevado são $> 88 \text{ cm}$ para mulheres e $> 102 \text{ cm}$ para homens. Etnias diferentes tem tipos e proporções corporais diferentes. Asiáticos tem uma estrutura naturalmente mais pequena e magra e logo os valores-limite do perímetro abdominal para Japoneses, Chineses e indivíduos do Sudeste asiático é menos do que para os Caucasianos. Tecido adiposo visceral (VAT) com área $\geq 130 \text{ cm}^2$ é um limite validado para risco cardiometabólico elevado

Consequências:

Não apenas preocupações cosméticas

Piores resultados com cirurgia e infeções agudas (ex. pneumonia, gripe)

Risco aumentado para diabetes mellitus, hipertensão, doença cardiovascular, alguns tumores, apneia de sono obstrutiva, colelitíase, disfunção erétil, doença de esteatose hepática não-alcóolica, osteoartrite e depressão

Factores determinantes:

Idade avançada

Estilo de vida sedentário

Ingestão em excesso de calorias de baixa qualidade (ex. gorduras saturadas, açúcares processados)

Consumo em excessos de álcool

Alguns medicamentos (ex. fármacos psicotrópicos, esteróides, fármacos antidiabéticos)

Disfunções endócrinas (ex. défice da hormona do crescimento, hipotireoidismo, Síndrome de Cushing, hipogonadismo)

Avaliação:

Peso, perímetro abdominal e IMC, ver pág. [53](#)

Perfil de lípidos e glicémia em jejum, ver págs. [54](#), [58](#) e [60](#)

Tratamento de Dislipidémia, ver pág. [60](#)

Avaliação NAFLD, ver pág. [72](#)

Prevenção de doença cardiovascular, ver pág. [54](#)

Objectivo:

Uma redução de 5% no peso inicial pode ter um efeito benéfico nas comorbilidades relacionadas com a obesidade

Tratamento:

Exercício estruturado

Intervenção na dieta

Sem dados relativos à substituição de TAR

Tratar condições de base ou associadas.

Existem vários medicamentos aprovados para a obesidade. (ex. orlistat, fentermina/topiramato, lorcaserina, naltrexona/bupropiona, liraglutida) mas devem ser prescritos por endocrinologista ou perito em obesidade. Todos podem apresentar efeitos adversos e interações medicamentosas com TAR. Cirurgia bariátrica pode ser ponderada para pessoas com IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ com comorbilidades relacionadas com a obesidade refractárias a profundas mudanças de estilo de vida e deve ser coordenada por meio de um programa estruturado e liderado por um especialista em obesidade. Considerar monitorização terapêutica dos fármacos e ajuste desses após a cirurgia bariátrica. A cirurgia também pode ser considerada para lipomas localizados e acumulação dorso-cervical, para fins cosméticos apenas.

Hiperlactatemia e acidemia lácticas: diagnóstico, prevenção e tratamento

Fatores de risco	Prevenção/diagnóstico	Sintomas
- Coinfecção VHB/VHC - Uso de RBV - Doença hepática - Baixa contagem de células CD4 - Gravidez - Sexo feminino - Obesidade	- A monitorização por rotina dos níveis de lactato não está recomendada: não prevê o risco de acidemia láctica. - A medição do lactato, bicarbonato, gases arteriais e pH apenas está indicada quando existem sintomas sugestivos de acidose - Monitorizar os sintomas na presença de mais do que 1 fator de risco	- Hiperlactatemia: náuseas, dor abdominal, hepatomegalia, elevação das transaminases, perda de peso inexplicados - Acidemia: astenia, dispneia, arritmias - Síndrome do tipo Guillain-Barré

Tratamento

Lactato sérico (mmol/L)	Sintomas	Ação
> 5 ⁽ⁱ⁾	Sim/não	- Repetir as medições sob condições padrão para confirmar o pH arterial e o bicarbonato⁽ⁱ⁾ - Se se confirmar, excluir outras causas - pH arterial ↓ e/ou bicarbonato ↓⁽ⁱ⁾: Parar ITRN - pH arterial e/ou bicarbonato normal: Considerar mudar de ITRN de elevado para baixo risco e monitorizar com cuidado ou suspender os ITRN
2-5	Sim	Excluir outras causas; se mais nenhuma for encontrada: fazer um seguimento cuidadoso ou considerar mudar de ITRN de elevado para baixo risco e monitorizar com cuidado ou suspender os ITRN
2-5	Não	Repetir o teste Se se confirmar, monitorizar cuidadosamente
< 2		Nenhuma

ⁱ Acidemia láctica é uma situação rara mas potencialmente fatal normalmente associada a sintomas; risco elevado se lactato sérico > 5 e sobretudo > 10 mmol/L

Tratamento da acidemia láctica (independentemente do nível de lactato sérico)

Internar a pessoa. Suspender os ITRN. Administrar fluidos EV. Poderão ser usados suplementos vitamínicos (complexo de vitamina B forte 4 ml 2 x dia, riboflavina 20 mg 2 x dia, tiamina 100 mg 2 x dia; L-carnitina 1000 mg 2 x dia), apesar dos benefícios não estarem provados.

Viagens

Precauções gerais	• Adiar a viagem até se encontrar clinicamente estável e com tratamento definido • Providenciar uma prescrição de emergência assim como um relatório clínico • Providenciar um certificado médico para o trânsito internacional de seringas e fármacos necessários • Transportar os ARV divididos entre a bagagem de mão e a bagagem de porão • Tomar precaução com fármacos contrafeitos
TAR	• Manter os horários de toma da medicação (ex 23h), sempre que mudar de fuso horário, encurtando o intervalo da próxima dose quando viajar na direcção Este
Reconhecer a suscetibilidade aumentada⁽ⁱ⁾ de PVVIH	1. Observar a higiene alimentar • Importante sobretudo para visitantes ao visitar familiares e amigos (VFR) • ex. <i>E. Coli</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigela</i>, <i>Campylobacter</i> • Parasitose intestinal oportunista Cyclospora, Cryptosporidium, Isospora, Microsporidia 2. Prevenir picadas de insetos • Repelentes (DEET ≥ 30%), vaporizar roupa com inseticida (permetrina) • Malária Quimioprofilaxia / tratamento de emergência⁽ⁱⁱ⁾ • Febre amarela, ver página 79 • Leishmaniose - Cuidado com mosquitos - cão

Aconselhamento sobre viagens - ver <http://www.hivtravel.org>

- i** Maior suscetibilidade devido à destruição do GALT associada ao VIH, baixa contagem de linfócitos CD4. Malária mais severa com contagem CD4 < 350 células/μL
- ii** De acordo com o risco de malária no destino e recomendações nacionais; O aconselhamento em relação à adesão à terapêutica é particularmente importante para pessoas que visitam familiares e amigos. Ver [Interações medicamentosas entre antimaláricos e TAR](#)

Interações medicamentosas entre antimaláricos e TAR

Fármacos antimaláricos		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Fármacos de primeira e segunda linhas	amodiaquina	↑	↑	↔	↑	↑	↔	↑a	↓?	↓29% a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	artemisinina	↑	↑	↑	↑	↑	D	↓	↓D	↓D	D	D	D	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	atovaquona	↔	↓10%	↔	↓b	↓74% b	↔	↓75% b	↓E55% b	↓b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	cloroquina	↔c,d	↔c,d	↔d	↔d	↔c,d	↔	↔e	↔f	↔f	↔g	↔	↔	↔	↔d	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clindamicina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	doxiciclina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↓?	↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lumefantrina	↑c	↑c	↑	↑175%	↑382% c	↔	↓~40%	↓	↓D46%	↔g	↔	↔	↑10%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mefloquina	↑c	↑c	↑	↑	↓28% c	↔	↓	↓	↓	↔g	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	piperaquina	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	E	↓	↓	↓	Eg	E	E	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	primaquina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔h	↔h	↔h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	proguanil	↔	↓41% b	↔	↓b	↓38% b	↔	↓44% b	↓E55% b	↓b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	pirimetamina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔	↔
	quinino	↑c	↑c	↑	↑	↓56% c	↔	↓	↓	↓	↔g	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sulfadoxina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição aos antimaláricos
- ↓ Potencial diminuição da exposição aos antimaláricos
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas

Interações com ZDV

Amodiaquina, atovaquona, primaquina, pirimetamina, sulfadoxina (potencial de hematotoxicidade cumulativa)

Comentários

- a toxicidade hepática
- b considerar aumentar dose, tomar com comida rica em lípidos
- c recomenda-se monitorização de traçado ECG
- d Chloroquine concentrations may increase, but to a moderate extent. No dose adjustment is required but monitor toxicity
- e Concentrações de cloroquina podem aumentar/diminuir. Não é necessário ajuste de dose mas recomenda-se vigiar toxicidade e eficácia.
- f Concentrações de cloroquina podem diminuir, de forma moderadamente. Não é necessário ajuste de dose mas recomenda-se vigiar eficácia
- g ambos os medicamentos prolongam o intervalo QT (apenas se dose RPV supratrapêutica)
- h aumento de metabólitos hematotóxicos

Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)



Vacinação

• Vacinar de acordo com as recomendações nacionais para a população saudável, preferencialmente após atingir a supressão viral e a reconstituição imunitária (contagem de CD4 > 200 células/μL) • Considerar repetir as vacinas feitas com contagens de células CD4 < 200 células/μL (CD4% < 14%) no seguimento da reconstituição imunológica adequada (CV-VIH indetetável, contagem de CD4 > 200 células/μL) • Uma vez que as respostas imunológicas às vacinas podem ser significativamente inferiores nas pessoas que vivem com VIH, (i.e. taxas mais baixas de seroconversão, declínio de títulos mais rápida), não usar esquemas rápidos e considerar medir níveis de anticorpos para avaliar a sua eficácia se vacinados com contagem CD4 < 200 células/μL ou supressão viral (ex. raiva, encefalite pela picada da carraça, VHA, meningite) • Evitar a vacinação polissacarídea • Para detalhes adicionais, ver http://www.bhiva.org/vaccination-guidelines.aspx	• Para vacinas vivas atenuadas⁽ⁱ⁾ (mais as restrições para a população geral): • *Varicela, sarampo, parotidite, rubéola, febre amarela contra-indicadas se contagem CD4 < 200 células/μL (14%) e/ou SIDA • Vacina febre tifóide oral contra-indicadas se contagem CD4 < 200 células/μL (14%); dar vacina parentérica polissacarídea inactivada. De preferência com contagem de CD4 > 200 células/μL (>14%).
---	---

Infecção	Racional da vacinação em PVVIH	Comentário
Vírus Influenza	Maior taxa de pneumonia. Vacina explicitamente recomendada para todas PVVIH.	Yearly
Vírus do papiloma humano (HPV)	Risco partilhado com o VIH de contração da infecção. Maior taxa de cancro anal e do cólo do útero	Vacinar com 3 doses todas PVVIH com idades entre 9 e 40 (a comparação da vacina difere por país, conforme idade, sexo e orientação sexual). Utilizar a vacina nono-valente se disponível. Pessoas tratadas para displasia cervical de alto grau podem beneficiar de um esquema completo de vacinação para prevenção secundária
Vírus da Hepatite B (VHB)	Risco partilhado com o VIH de contração da infecção. O VIH acelera a progressão da doença hepática	Vacinar se seronegativo. Repetir a dose até anticorpos ≥ 10 UI/L / ≥ 100 UI/L de acordo com as recomendações nacionais. Nos não respondentes, e para atingir os ≥ 100 IU/L, fazer 3 doses se anti-HBs < 10 IU/L e 1 dose se anti-HBs < 100 IU ⁽ⁱⁱ⁾ ; considerar o dobro da dose (40 μg) nos que não responderem, em particular naqueles com baixa contagem de CD4 e elevada CV. Ver página 95
Vírus da Hepatite A (VHA)	De acordo com o perfil de risco (viagem, contato próximo com crinaças, HSH, UDI, hepatite B ativa ou infecção pelo vírus da hepatite C, doença hepática crónica)	Vacinar os seronegativos. Verificar os títulos de anticorpos em pessoas em elevado risco. Imunização menor esperada com a vacina combinada VHB/VHA. Ver página 95
<i>Neisseria meningitidis</i>	De acordo com o perfil de risco (viagem, contato próximo com crinaças, HSH)	Usar a vacina conjugada ⁽ⁱⁱⁱ⁾ quadrivalente (2 doses, 1 a 2 meses de intervalo) quando disponível. Dose de reforço cada 5 anos se exposição continuada. A vacina polissacarídea já não está recomendada.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Maior taxa e gravidade da doença invasiva. Vacina explicitamente recomendada para todas PVVIH.	Usar a vacina conjugada ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 13-valente (CPV-13) para todos PVVIH, mesmo os pré-vacinados com vacina polissacarídea PPV-23. Não há recomendações atuais sobre a necessidade de dose de reforço. Algumas recomendações nacionais aconselham uma dose de PPV-23 pelo menos dois meses após a conjugada CPV-13 para todas as PVVIH.
Vírus Varicella Zoster (VVZ)	Maior taxa e gravidade tanto da varicela como do zoster	Realizar serologia se histórico de exposição inexistente. Vacinar se resultado seronegativo. Para contra-indicações, ver*. Para prevenir Zona, ponderar vacina com sub-unidade adjuvante preferencialmente à viva atenuada de acordo com as recomendações nacionais
Yellow Fever Virus	Mandatário em viagens para determinados países (providenciar carta de dispensa se não existir verdadeiro risco de exposição)	Contra-indicada se existir história pregressa ou atual de neoplasia hematológica ou doença do timo (timoma, resseção/irradiação) Para outras contra-indicações, ver*. Reforço cada 10 anos.
Raiva		Para PVVIH com contagem CD4 < 200 células/μL ou supressão viral considerar pré-vacinação com 3 doses (0, 7, 28 dias) e titulação controle em 14 dias depois bem como imunoglobulinas de pós-exposição para todos os não-vacinados

- i Administrar vacinas vivas simultaneamente ou com um intervalo de 4 semanas
- ii No caso de não resposta a TAR deverá conter TDF ou TAF
- iii Vacinas conjugadas são mais imunogénicas, induzem mais células memória, respondem a reforços e reduzem a colonização da mucosa

Saúde sexual e Reprodutiva de mulheres e homens que vivem com VIH

Questões de rastreio sobre saúde sexual e reprodutiva e função sexual devem ser feitas como rotina na consulta de VIH.

Medidas eficazes para reduzir a transmissão sexual do VIH	
Medida	Observação
Uso de preservativo masculino ou feminino	• Eficiente em PVVIH tratadas ou não.
Profilaxia Pós-Exposição (PPE)	• Considerar após situações de sexo anal ou vaginal sem preservativo, se um parceiro tem CV detectável e o outro é seronegativo. • Iniciar o quanto antes e dentro das próximas 48/72 horas após a exposição sexual. Ver Profilaxia pós-exposição (PPE)
Profilaxia Pré-exposição (PrEP)	• Eficiente em pessoas seronegativas com práticas sexuais de alto risco, ver Profilaxia pré-exposição (PrEP)
TAR para parceiro sexual com infeção por VIH	• Considerada eficaz a partir dos 6 meses de supressão completa por TAR sem IST ativa • Considerar em casais serodiscordantes⁽¹⁾

Indetectável = intransmissível I = I [19], [20]. As evidências são indiscutíveis agora, que pessoas que vivem com VIH com CV indetectável não transmitem o VIH por via sexual. Estudos de larga escala sobre a transmissão sexual do VIH entre milhares de casais serodiscordantes, com um dos parceiros seropositivo e outro não, foram conduzidos nos anos recentes. Nesses estudos, não houve um único caso de transmissão de VIH por via sexual de uma PVVIH com supressão viral para o seu parceiro seronegativo. Porém, uma pessoa só poderá saber se atingiu a supressão viral se realizar um teste de CV.

Saúde reprodutiva

Assegurar que mulheres e homens que vivem com VIH sejam questionados sobre os seus objetivos reprodutivos no diagnóstico do VIH e no seguimento e que recebam aconselhamento apropriado e contínuo é fundamental. Fornecer aconselhamento sobre contraceptivos e planeamento familiar para mulheres que vivem com VIH é essencial se a gravidez não for planeada.

Concepção:

Temas relacionados com a saúde reprodutiva devem ser discutidos preferencialmente com ambos parceiros, sobretudo em casais serodiscordantes. Ver [Interações medicamentosas entre contraceptivos e TAR](#)

Abordagens para casais serodiscordantes que desejam engravidar:

Iniciar TAR com parceiro seropositivo se não para TAR. Rastreio para IST (e tratamento, se necessário) de ambos parceiros é obrigatório.

Para TAR em mulheres que vivem com VIH e que querem engravidar, ver págs. 17-18

Não há um único método que seja completamente protector contra a transmissão do VIH, a lista abaixo indica medidas seleccionadas com segurança progressiva para casais serodiscordantes sem IST ativas:

- Sexo sem preservativo nos períodos de fertilidade máxima (determinado pela monitorização da ovulação), se o parceiro a viver com VIH apresenta CV indetectável.
- Injeção vaginal de fluido seminal com seringa durante o período fértil se o parceiro masculino é seronegativo.

Lavagem de esperma, com ou sem injeção intracitoplasmática de esperma, já não é recomendada devido à eficácia da TAR na prevenção da transmissão do VIH durante a concepção com um homem com VIH com CV indetectável.

Contraceção

Deve ser proposto às mulheres que vivem com o VIH em idade reprodutiva aconselhamento quanto aos contraceptivos. Se os contraceptivos hormonais forem os preferidos, evitar EFV visto poder dificultar a eficácia dos métodos contraceptivos. Regimes potenciados podem ser usados com alguns métodos contraceptivos, ver [Interações medicamentosas entre contraceptivos e TAR](#). Caso contrário, dispositivos intra-uterinos devem ser propostos enquanto opções preferenciais devido à sua alta eficiência, segurança bem documentada e sem risco para interações. Risco de transmissão de IST e VIH devem ser discutidos pormenorizadamente em conjunto com o aconselhamento quanto aos contraceptivos.

Saúde sexual pós-reprodutiva

Rastrear para sintomas de pré-menopausa em mulheres ≥ 40 anos, no diagnóstico de VIH e antes do início de TAR. Seguintes anuais são recomendados.

Rastreio e tratamento de IST

O rastreio de IST deve ser proposto a todos os PVVIH sexualmente ativos no momento do diagnóstico de VIH, posteriormente ano a ano ou a qualquer momento em que sintomas sejam reportados e durante a gravidez. Os procedimentos devem seguir as recomendações locais ou nacionais. Mais informações podem ser obtidas em <http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>

As seguintes IST devem ser universalmente consideradas em PVVIH e ao(s) parceiro(s) sexual(ais):

	Terapêutica	Observações
Infeção por clamídia	Considerar doxiciclina (100 mg 2 x dia por 7-10 dias, contra-indicado na gravidez) para a uretrite e infeção ginecológica ⁽ⁱ⁾ Para o <i>Lymphogranuloma venereum</i> (LGV) doxiciclina (100 mg po 2 x dia por 21 dias) Alternativas: eritromicina (500 mg/6 h po ⁽ⁱⁱ⁾) ou levofloxacina (500 mg/dia) por 7 dias (ou 21 dias em caso de LGV)	• Poderá causar proctite resistente ao tratamento em HSH com infeção por VIH • Considerar a co-infeção com <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Gonorreia	Ceftriaxona (500 mg IM em dose única) ⁽ⁱ⁾	• Pode causar proctite, prostatite e epididimite • Frequentemente assintomática nas mulheres • A resistência às fluoroquinolonas é significativa
Infeção HBV Infeção HCV	Ver informação detalhada sobre co-infeções por VHC/VIH ou VHB/VIH, págs. 96-97	• A interrupção do TDF, 3TC, ou FTC pode levar a uma reativação do VHB • Existem surtos de infeção aguda a VHC em HSH com infeção por VIH na Europa
Infeção HPV	Há várias modalidades de tratamento dos condilomas sem evidência que haja uma mais eficaz que as outras. Considerar remoção com laser, coagulação de infra-vermelhos, crioterapia, etc. A abordagem de lesões cervicais e peri ou intra-anais pré-invasivas deverá seguir recomendações nacionais	• A infeção é sobretudo assintomática; a recidiva das verrugas genitais é muito frequente • Teste PAP cervical é recomendado em todas as mulheres com infeção por VIH • Rastreio do HPV anal e citologia deve ser considerado em todas as pessoas que vivem com VIH que pratiquem sexo anal • Considerar realizar anuscopia de alta resolução no caso de achados suspeitos na citologia (o toque retal ou a inspeção externa não são suficientes)
Infeção HSV	Infeção primária: aciclovir (400-800 mg po 3 x dia), famciclovir (250-500 mg 3 x dia) ou valaciclovir (1000 mg po 2 x dia) por 7-10 dias. Episódios recorrentes: aciclovir (400 mg po 3 x dia) ou valaciclovir (500 mg po 2 x dia) por 5-10 dias Tratamento supressivo: Terapêutica supressiva crónica é geralmente proposta a pessoas que apresentam seis ou mais episódios clínicos por ano ou que apresentam ansiedade significativa relacionada com os seus episódios recorrentes. Supressão crónica: aciclovir (400 – 800 mg 2 a 3 x dia) ou famciclovir 500 mg 2 x dia ou valaciclovir 500 mg po 2 x dia	• O tratamento do VHS2 por si só não previne a transmissão VIH e a interferência na progressão do VIH é muito modesta.
Sífilis	A penicilina é o fármaco de eleição para o tratamento para sífilis em todas as pessoas, incluindo grávidas. Sífilis primária/secundária: penicilina G benzatina (2.4 milhões IU IM dose única). Na sífilis precoce o tratamento concomitante com prednisolona (20-60mg/d 3 dias) previne a nevrite ótica, uveíte e reação de Jarisch–Herxheimer. Tratamento alternativo inclui doxiciclina 100 mg po 2 x dia por 14 dias Sífilis latente tardia e duração desconhecida: penicilina G benzatina (2.4 milhões IU IM semanal nos dias 1, 8 e 15); em alternativa, doxiciclina (100 mg po 2x dia por 4 semanas) é considerada menos eficaz Neurosífilis: penicilina G (6 x 3 - 4 milhões IU iv por pelo menos 2 semanas) Não há evidências para uma recomendação geral no uso de prednisolona nesta situação Tratamento alternativo: ceftriaxona (2 g iv diário por 10 a 14 dias) se a pessoas puder ser tratada de forma segura com outros beta-lactâmicos. Doxiciclina (200 mg oral 2 x dia) por 21 dias pode ser também uma alternativa, mas deve ser reservada para circunstâncias excecionais. Tal regime tem poucos dados corroborantes. ⁽ⁱ⁾	• Esperar serologias atípicas e percursos clínicos • Considerar análise ao líquido cefalorraquidiano (LCR) em pessoas com sintomas neurológicos (evidência para anticorpos específicos produzidos intrateca, pleocitose, etc.) • Terapêutica eficaz resolve sintomas clínicos e reduz valores VDRL em pelo menos quatro titulações em 6-12 meses.

i Referir para recomendações locais

ii Raramente utilizado

Disfunção sexual

Quando existem queixas sexuais:	Qual é a natureza do problema? Em que fase do ciclo da resposta sexual ocorre o problema?	1. Desejo (falta de desejo sexual ou libido; o desejo é discrepante do parceiro; aversão ao sexo) 2. Excitação (dificuldades físicas e/ou subjetivas na excitação sexual; dificuldade em atingir ou manter uma ereção suficiente para praticar o ato (H); a saber, disfunção erétil; ausência de ereções noturnas (H); dificuldades de lubrificação (M); dificuldades em manter a excitação) 3. Orgasmo (dificuldades em experimentar o orgasmo) 4. Dor (dor com o ato sexual; dificuldades com a penetração anal/vaginal - ansiedade, tensão muscular; ausência de prazer sexual)
	Questionários de autopreenchimento sobre a função sexual	Homens Índice internacional de função erétil (IIEF)-25 ver http://files.sld.cu/urologia/files/2011/08/iief.pdf Mulheres Índice de função sexual feminina (FSFI), ver http://www.fsquestionnaire.com
Pesquisar causas endócrinas	Sinais de hipogonadismo	Homens - Procurar sinais de deficiência de testosterona (principais: diminuição ou ausência de ereções noturnas espontâneas, diminuição no volume testicular, diminuição no volume sêmen ejaculado, afrontamentos, hipersudorese, hipotricose corporal e facial; outros: diminuição da libido e excitação, diminuição de pensamentos e fantasias sexuais, diminuição da sensibilidade genital, disfunção erétil, perda de vitalidade, fadiga, perda de massa e força muscular) - se existirem sinais e sintomas de hipogonadismo efetuar avaliação hormonal: hormona luteotrópica (LH), hormona folículo estimulante (FSH) testosterona total (ou livre se disponível), globulina fixadora de hormona sexual (SHBG) para calcular a testosterona livre ver http://www.issam.ch/freetesto.htm Mulheres - Pesquisar sinais de insuficiência estrogénica/menopausa (aménorrea ou faltas menstruais, secura vaginal, afrontamentos, sudção noturna, perturbações do sono, labilidade emocional, fadiga, infeções urogenitais recorrentes) - Se sintomas de menopausa avaliação hormonal. LH, FSH, estradiol Se hipogonadismo presente (testosterona total < 30 ng/dl ou testosterona livre inferior ao normal) referenciar para endocrinologista ou andrologista Se não existir hipogonadismo pesquisar outras causas
Identificar outras causas:	Problemas psicológicos ou sociológicos	Estigma, perturbação da imagem corporal, depressão, medo de infetar parceiro sem infeção por VIH, ansiedade, reconhecimento de doença crónica, utilização do preservativo <i>Referenciar ao psicólogo</i>
	Infeções	Homens Infeções urogenitais (nota: se a resposta sexual completa ocorre com outra pessoa, masturbação, ou ereções noturnas, então não há fatores físicos importantes envolvidos) Mulheres Infeções urogenitais <i>Referenciar a urologista, andrologista ou cardiologista</i> <i>Referenciar a ginecologista</i>
	Medicamentos concomitantes relevantes, uso de outras substâncias e outros fatores associados aos estilos de vida	Fármacos associados a disfunção sexual: 1) psicotrópicos – Homens e Mulheres (antidepressivos, antiepilépticos, antipsicóticos, benzodiazepinas), 2) antidiabéticos Homens (estatinas, fibratos), 3) antihipertensores Homens (IECA, bloqueadores beta, bloqueadores alfa), 4) outros Homens e Mulheres (omeprazol, espironolactona, metoclopramida, finasterida, cimetidina); 5) Homens e Mulheres -a contribuição dos ARV é controversa e não está provado que existam benefícios em estudos de alterações terapêutica. <i>Ponderar alterações terapêuticas</i>

Tratamento da disfunção sexual nos homens que vivem com VIH

Tratamento da disfunção erétil	Tratamento da ejaculação prematura
Principalmente, inibidores orais da PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil). • Todos devem ser tomados 30 minutos antes do ato sexual • Usar doses mais baixas no caso de uso concomitante de IP/r – sildenafil (25 mg a cada 48h) – tadalafil 5 mg de dose inicial com dose máxima de 10 mg em 72h – vardenafil 2.5 mg de dose máxima em 72h Nota: Poppers tem um efeito sinérgico com inibidores de PD5 o que pode levar à hipotensão profunda logo uso concomitante não é recomendado. • Tadalafil está licenciado para terapêutica de manutenção diária	Considerar intervenções comportamentais e/ou aconselhamento psicossocial, SSRIs, antidepressivos tricíclicos, clomipramina ou anestésicos tópicos. • Usar doses baixas de clomipramina e outros antidepressivos tricíclicos se uso concomitante de IP/r • Dapoxetina, um SSRI de curta duração, é o único fármaco aprovado na Europa para o tratamento da ejaculação prematura • O tratamento deve ser mantido, uma vez que a recorrência é muito provável

Depressão: rastreio e diagnóstico

Significado

- Foi descrita uma maior prevalência de depressão nas pessoas que vivem com VIH (20-40% versus 7% na população geral)
- A depressão está associada a incapacidade significativa e piores resultados com o tratamento do VIH
- A depressão estão frequentemente associada com uma ansiedade significativa e um pior bem-estar geral

Rastreio e diagnóstico

Quem?	Como rastrear	Como diagnosticar
Rastreio recomendado a todas as pessoas que vivem com VIH face à elevada prevalência de depressão. População em particular risco: • Antecedentes familiares de depressão • Antecedentes pessoais de depressão • Idade avançada • Adolescência • História de abuso de drogas, história psiquiátrica, neurológica ou com morbilidade somática grave • Uso de EFV • Uso de neurotrópicos e drogas recreativas Como parte de investigação de défice cognitivo, ver página 88	• Rastrear a cada 1-2 anos • Duas perguntas centrais: 1. Tem-se sentido deprimido, triste e sem esperança nos últimos meses? 2. Perdeu interesse nas atividades que costumavam proporcionar-lhe prazer? • Sintomas específicos no homem: – Stressado, esgotado, surtos de agressividade, tentando refugiar-se no álcool ou trabalho • Excluir causas orgânicas (hipotireoidismo, doença de Addison, fármacos, défice de vitamina B12)	Sintomas – avaliar com regularidade A. Pelo menos 2 semanas de humor deprimido OU B. Perda de interesse OU C. Diminuição da sensação de prazer MAIS 4 dos 7 seguintes: 1. Alteração de peso $\geq 5\%$ num mês ou alteração persistente de apetite 2. Insónia ou hipersónia na maior parte dos dias 3. Alteração da velocidade do pensamento e do movimento 4. Fadiga 5. Sentimentos de culpa e inutilidade 6. Diminuição da concentração e da capacidade de tomar decisões 7. Ideação ou tentativa de suicídio⁽ⁱ⁾

ⁱ EFV tem sido associado a elevado risco de ideação suicida.

Depressão: tratamento

Grau de depressão	Número de sintomas (ver página 84: A, B ou C + 4/7)	Tratamento	Consulta com especialista
Nenhum	< 4	Não	
Ligeiro	4	• Consulta focada no problema • Considerar tratamento com antidepressivos⁽ⁱ⁾ • Recomendar atividade física	• Sempre que o médico não esteja familiarizado com os fármacos antidepressivos • Se não há resposta ao tratamento • Na presença de ideação suicida
Intermédio	5-6	Iniciar antidepressivos ⁽ⁱ⁾	• Em casos complexos que envolvam abuso de drogas, ansiedade, perturbações da personalidade, demência, eventos traumáticos graves
Grave	> 6	Ligar a especialista (crucial)	

ⁱ Ver [Interações medicamentosas entre antidepressivos e TAR](#)

Se uma pessoa é diagnosticada com depressão deve ser mudado o EFV para outro ARV de acordo com as recomendações

Classificação, dosagens, segurança e efeitos adversos dos antidepressivos

Mecanismo e classificação	Dose inicial	Dose padrão	Gravidade da sobredosagem ⁽ⁱⁱ⁾	Insónia e agitação	Sedação	Náuseas ou efeitos GI	Disfunção sexual	Ganho de peso
mg/dia								
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs)⁽ⁱ⁾								
paroxetina	10-20	20-40	baixa	+	- / +	+	++	++
sertralina	25-50	50-150	baixa	+	- / +	+	+	+
citalopram	10-20	20-40	baixa	+	- / +	+	+	+
escitalopram	5-10	10-20	baixa	+	- / +	+	+	+
Inibidores da recaptação de ação dupla / mista								
venlafaxina	37.5-75	75-225	Moderada	++	- / +	+	+	- / +
Novos agentes de ação mista								
mirtazapina	30	30-60	baixa	- / +	++	- / +	- / +	++

- nenhuma
+ moderada
++ grave

- i** Para muitas pessoas, a indução com SSRI pode estar associada a efeitos adversos (trato GI, tonturas, ansiedade, ataques de pânico). Iniciar com doses baixas (10, 25 e 10 mg para a paroxetina, sertralina e citalopram, respetivamente) e aumentar para as doses indicadas acima após 4 a 7 dias parece reduzir tais efeitos.
- ii** Associa-se insónia a regimes contendo DTG e utilização de alguns antidepressivos. Os clínicos deverão ter este facto em consideração quando prescrevem DTG e antidepressivos em conjunto.

Interações medicamentosas entre antidepressivos e TAR

Antidepressivos	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
ISRS	citalopram	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	escitalopram	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	fluoxetina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	fluvoxamina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	paroxetina	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↑3%	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔
	sertralina	↑	↓	↑	↓49%	↓	↔	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↑9%
IRSN	duloxetine	↑	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	venlafaxina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	D	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
ATC	amitriptilina	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	clomipramina	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔
	desipramina	↑a	↑a	↑	↑	↑5%a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	doxepina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	imipramina	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔
	nortriptilina	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	trimipramina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
ATeC	maprotilina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	mianserina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	mirtazapina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Outros	bupropiona	↔	↓	↔	↓	↓57%	↔	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔
	lamotrigina	↔	↓32% ^c	↔	↓	↓50%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓1%	↔	↔	↔	↔	↔
	nefazodona	↑	↑	↑	↑	↑	E	↓E	↓E	↓E	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	ext. óleo de erva de São João	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D ^d	D	D	↔	↔	↔	D
	trazodona	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição ao antidepressivo
- ↓ Potencial diminuição da exposição ao antidepressivo
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)

DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas.

- ISRS inibidores seletivos de recaptção da serotonina
- IRSN inibidores de recaptção da serotonina e noradrenalina
- ATC antidepressivos tricíclicos
- ATeC antidepressivos tetracíclicos

Interações com ZDV

Sem interações clinicamente relevantes esperadas entre ZDV e antidepressivos

Comentários

- a recomenda-se monitorização do traçado ECG
- b ambos os medicamentos podem provocar o prolongamento do intervalo QT, precaução
- c Sem alterações farmacocinéticas com ATV não potenciado
- d O RCM europeu recomenda DTG 50 mg 2x dia em pessoas sem resistência a Int. O RCM americano recomenda que a co-administração deve ser evitada uma vez que não existem dados suficientes para uma recomendações sobre ajuste de dose

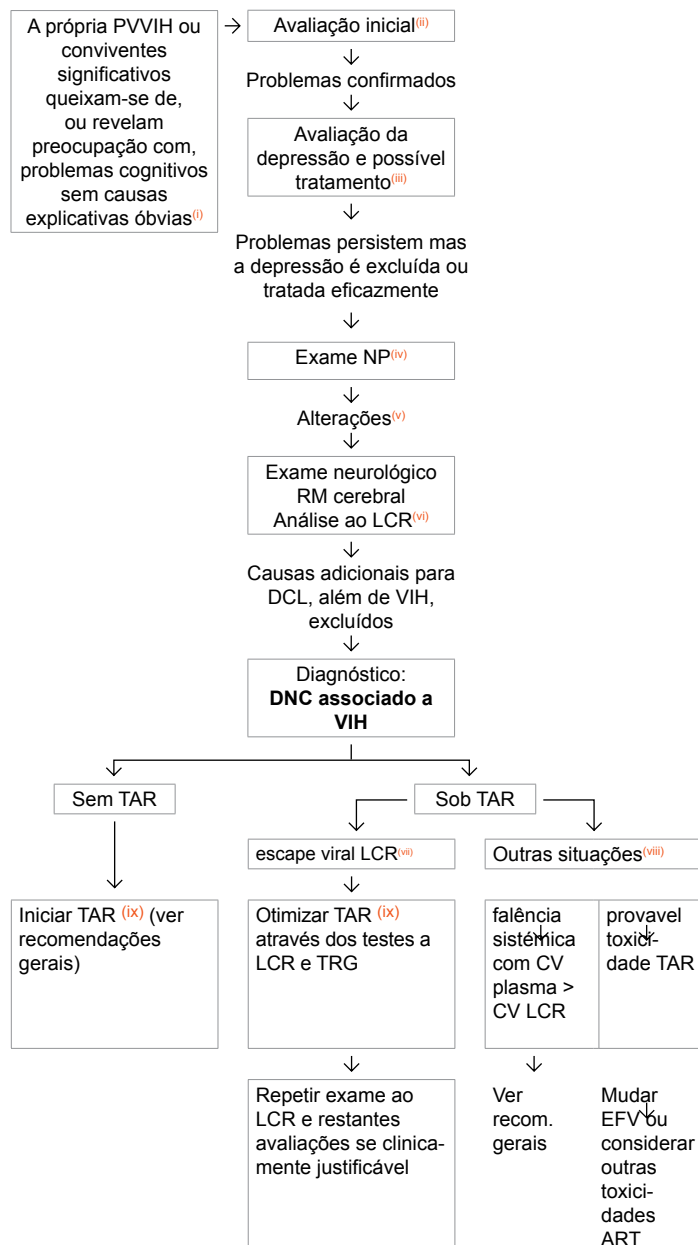
Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Algoritmo para o diagnóstico e tratamento da disfunção neurocognitiva (DNC) em pessoas sem outros fatores de confusão mental

Abreviaturas

LCR	líquido cefalorraquidiano
TRG	teste de resistência genotípico
HAD/DAV	demência associada ao VIH
MND/DCL	défice cognitivo ligeiro
RM	ressonância magnética nuclear
NP	neuropsicológico
IO	infecções oportunistas



i Fatores de confusão óbvios, incluem:

1. Alterações psiquiátricas graves
2. Abuso de fármacos/drogas psicotrópicos
3. Abuso de álcool
4. Sequelas de IO do SNC prévias ou de outras doenças neurológicas
5. Infecções oportunistas do SNC ou outras doenças neurológicas em curso

ii As 3 questões seguintes podem ser usadas para guiar a avaliação médica:

1. Tem perdas de memória frequentes (ex. esquece-se de acontecimentos recentes importantes, compromissos, etc)?
2. Sente que está mais lentificado no raciocínio, planeamento de atividades ou solução de problemas?
3. Tem dificuldade em prestar atenção (ex. numa conversa, a ler um livro ou a ver um filme)?

Ao responder “sim” a uma ou mais dessas questões pode sugerir a presença de disfunções cognitivas, que podem não estar associadas ao VIH.

iii Ver [Depressão: rastreio e diagnóstico](#)

iv O **exame NP** inclui testes que exploram os seguintes domínios cognitivos: fluência, funções executivas, velocidade de processamento da informação, memória de trabalho, aprendizagem verbal e visual, memória verbal e visual, destreza motora e avaliação das atividades de vida diária.

v **DNC define-se** como disfunção cognitiva nos testes neuropsicológicos supracitados, em que o desempenho é comparado cm controlos emparelhados para idade e nível educacional e considerado clinicamente significativo

vi **Exame neurológico, RM cerebral e análise do LCR** são necessários para excluir outras patologias (consultas com um neuro-especialista pode ser necessária) e caracterizar o DCL associado ao VIH, incluindo a CV no LCR e, sempre que necessário, TRG em amostras pareadas de plasma e LCR

vii Definição de escape do vírus no LCR:

CV no LCR detetável e CV no plasma indetetável - ou tanto o LCR como o plasma terem CV detetável, com CV de LCR mais elevada do que a do plasma.

Se escape ocorrer:

- Evitar terapias duais
- Evitar ATV (potenciado ou não) devida à associação com escape no LCR em coortes prévias.
- Evitar RAL 1200 mg 1x dia e COBI como potenciador devido à falta de evidência no escape do vírus no LCR.

viii Inclui todas as situações que não cumprem critérios de escape do vírus no LCR, mas podem beneficiar da otimização da TAR

ix EFV deve ser usado com precaução em pessoas que vivem com VIH e DNC por causa dos seus efeitos negativos na função neurocognitiva num ensaio clínico randomizado e potenciais efeitos no SNC de confusão.

Ver o módulo vídeo online [CNS and HIV-Part 1](#) e [CNS and HIV-Part 2](#) do curso Clinical Management of HIV da EACS

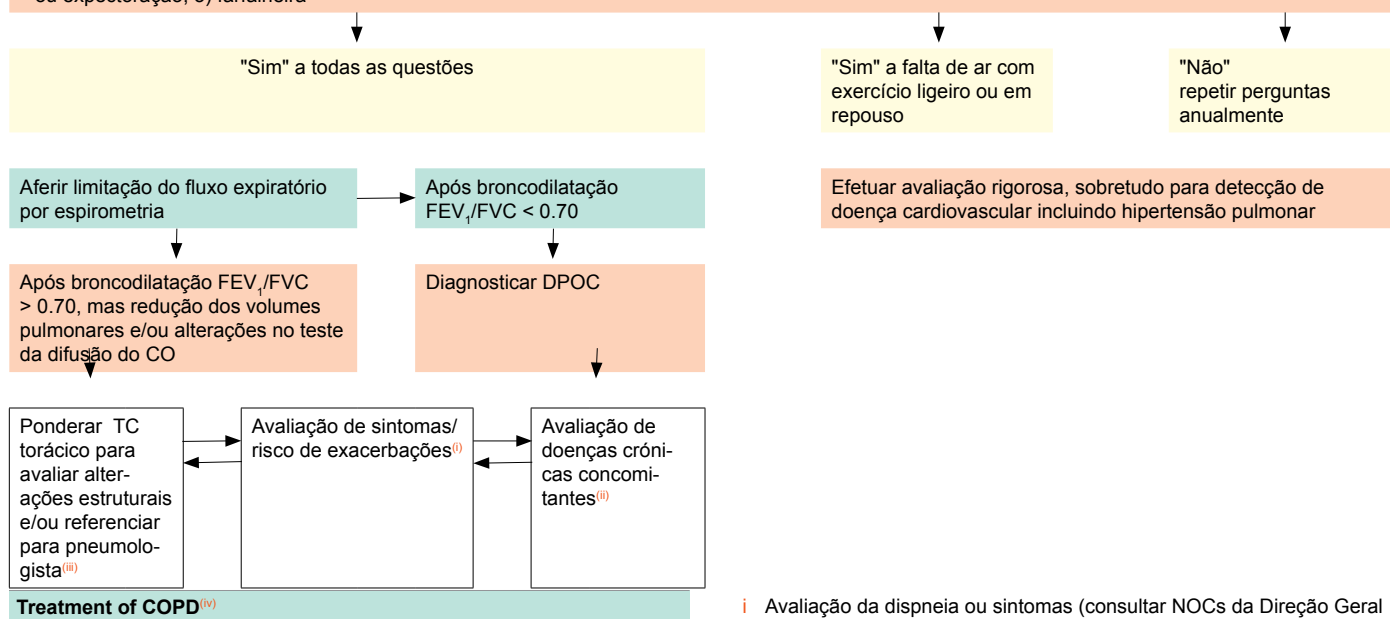
Doença pulmonar em pessoas que vivem com VIH

Rastreio de doença pulmonar crónica:

1. Tem mais de 40 anos?
2. Fumou mais de 10 unidades maço ano em toda a sua vida?

Pesquisar de seguida sintomas de doença respiratória:

3. Tem ALGUMA destas queixas regularmente: 1) falta de ar quando sobe uma pequena ladeira, ou quando caminha rápido em terreno plano; 2) tosse e/ou expectoração; 3) farfalheira



- Avaliação da dispneia ou sintomas (consultar NOCs da Direção Geral de Saúde <https://www.verywell.com/guidelines-for-the-mmrc-dyspnea-scale-914740> or symptoms using CAT™, see <http://www.catestonline.org/> and history of exacerbations (including prior hospitalisations)
- A DPOC tem só por si grande impacto extra pulmonar (sistémico) incluindo emagrecimento, alterações nutricionais e disfunção musculoesquelética.
- Baseado em opinião de peritos
- Cada tratamento farmacológico deverá ser individualizado e guiado pela gravidade dos sintomas, risco de exacerbações, efeitos adversos, comorbilidades, disponibilidade e custo dos fármacos e pela resposta, preferência e capacidade de utilização dos dispositivos terapêuticos pelo doente. Deverá ser verificada regularmente a técnica de inalação dos medicamentos. A utilização prolongada dos corticosteróides orais não tem benefício clínico na DPOC e aumento do risco de pneumonia. A adição de ICS a LABA é recomendada em doentes com exacerbações frequentes e/ou asma e/ou eosinofilia (> 3%), ou em doentes não controlados adequadamente com associações de LABA/LABA. ICS deve ser evitado em doentes com eosinofilia (< 1%)

Não usar glicocorticóides inalados em combinações TAR potenciadas, ver [Interações medicamentosas entre corticosteróides e TAR](#). Vacinação contra a gripe e pneumococo diminui o risco de infeções das vias respiratórias inferiores, ver [Vacinação](#)

LABA: β2-agonista de acção prolongada
LAMA: antagonista muscarínico de acção prolongada
ICS: corticosteróide inalado

Reavaliar e ajustar regularmente de acordo com a resposta ao tratamento em termos de dispneia e/ou exacerbações agudas

Há 3 intervenções fundamentais:

1. Cessação tabágica
2. Oxigenioterapia crónica quando a saturação de O₂ no doente estável (sem exacerbações) é ≤ 88% (ou PaO₂ ≤ 55 mmHg)
3. Ventilação não invasiva (VNI) em doentes com falência respiratória aguda hipercápnica

Interações medicamentosas entre broncodilatadores (para DPOC) e TAR

Broncodilatadores		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
LAMA	Brometo de aclidínio	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Brometo de glicopirrónio	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Brometo de tiotrópio	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Brometo de umeclidínio	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
SAMA	ipratrópio	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
LABA	formoterol	↔a	↔a	↔	↔	↔a	↔	↔	↔	↔	↔a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	indacaterol	↑b	↑b	↑b	↑b	↑b	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	olodaterol	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	salmeterol	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔a	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	vilanterol	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
SABA	salbutamol (albuterol)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
MX	aminofilina	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	teofilina	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PDE4	roflumilaste	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ICS	beclometa-sona	↑d	↑d	↑? d	↓11%	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	budesonida	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluticasona	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição ao broncodilatador
- ↓ Potencial diminuição da exposição ao broncodilatador
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas.

- ICS corticóides por via inalada
- LABA β2 agonistas de longa duração
- LAMA antagonista muscarínico de longa duração
- MX metilxantinas
- PD4 inibidores 4 de fosfodiesterases
- SABA β2 agonistas de curta duração
- SAMA antagonista muscarínico de curta duração

Interações com ZDV
Sem interações clinicamente relevantes esperadas entre ZDV e broncodilatadores

- Comentários**
- a precaução pois ambos os medicamentos podem potencialmente prolongar o intervalo QT
 - b a exposição pode elevar-se para o dobro mas este aumento não aumenta o risco de problemas segundo dados de segurança do indacaterol
 - c recomenda-se a monitorização do traçado ECG
 - d foi observado aumento da concentração do metabólito ativo em monoterapia com RTV 100 mg 2 x dia mas sem aumento significativo na função suprarrenal. Usar a dose mínima de corticosteroide e monitorizar efeitos adversos com precaução.

Informação adicional
Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Interações medicamentosas entre antihipertensores pulmonares e TAR

Antihipertensores Pulmonares		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
ERA	ambrisentan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	bosentan	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	D	↓	↓	↓b	D	D	D	D	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	macitentan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PDE5	sildenafil	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↓3%	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	tadalafil	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
sGC	riociguat	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PA	epoprostenol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	iloprost	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	treprostinil	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
IPr	selexipag	↔c	↔c	↔c	↔c	↑120%d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔c	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição aos antihipertensores pulmonares
- ↓ Potencial diminuição da exposição aos antihipertensores pulmonares
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

ERA antagonistas do receptor endotelina
IPr agonistas do receptor da IP
PA análogos de prostaciclina
PDE5 inibidores de fosfodiesterase tipo 5
sGC estimuladores de guanilato ciclase solúvel

Interações com ZDV
Sem interações clinicamente relevantes esperadas entre ZDV e antihipertensores pulmonares

Comentários

- a Co-administração não é recomendada na rotulagem europeia, mas a norte-americana sugere os seguintes ajustes de dose:
Ao iniciar bosentan em pessoas sob IP/r, IP/c ou EVG/c usar dose de 62.5 mg 1 x dia ou dias alternados. Interromper o uso até às 36 hrs antes de iniciar IP/r, IP/c ou EVG/c e retomar até pelo menos 10 dias depois com 62.5 mg 1 x dia ou dias alternados
- b Potencial de hematotoxicidade cumulativa
- c Aumento da exposição ao medicamento mas com manutenção da exposição aos metabólitos ativos
- d Esta mudança provavelmente é clinicamente irrelevante

Informação adicional
Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

Fragilidade no contexto do envelhecimento

A fragilidade é definida pela exaustão das reservas homeostáticas derivada da idade. Um indivíduo com fragilidade é exposto a uma vulnerabilidade aumentada a factores de stress, um risco de resultados negativos associados à saúde. Esta síndrome geriátrica, composta de factores biológicos, psicológicos e sociais é mais prevalente que esperado em PVVIH quando comparados com controlos seronegativos [21]. Os instrumentos mais utilizados para a medição de fragilidade incluem o Frailty Phenotype [22] e o Frailty Index [23]

Aspecto	Frailty Phenotype (Fenótipo de Fragilidade)	Frailty Index (Índice de Fragilidade)
Definição clínica	De acordo com a presença de sinais, sintomas (síndrome pré-incapacidade)	De acordo com a presença de doença, incapacidade (acúmulo de défices)
Como avaliar	Avaliado por 5 aspectos específicos [22]: 1. Perda de peso auto-reportada (a) 2. Exaustão auto-reportada (b) 3. Níveis baixos de actividade física de acordo com o questionário de actividade física do Minnesota Leisure (c) 4. Tempo e velocidade de caminhada medido em 4m (d) 5. Força de preensão medida (e)	O índice de fragilidade é calculado com base no número de défices de saúde em > 30 défices avaliados [23] Variáveis, incluindo sinais e sintomas de doença, análises laboratoriais, e dados de auto-reportados Dados recolhidos nos registos da rotina médica podem ser incluídos se caracterizarem défices adquiridos realcionados com a idade que abranjam um conjunto de sistemas fisiológicos
Como interpretar	Variáveis categóricas Pontuação total dos 5 itens: 0 défices = em forma 1-2 défices = pré-frágil 3 + défices = frágil	Variáveis contínuas Intervalos do índice de 0 a 1: > 0.25 = em forma 0.25 - 0.4 = frágil > 0.4 = mais frágil
Como abordar a fragilidade [24]	Aplicar o Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), dirigido para intervenções personalizadas de acordo com os benefícios/prioridades de cada paciente através de um diagnóstico multidisciplinar e tratamento, que identifica limitações clínicas, psicológicas e funcionais, com objectivo de maximizar a saúde geral com o ageing e o melhoria da qualidade de vida.	
Recomendações [25], [26]	Pessoas que vivem com a infeção por VIH que são frágeis: 1. Recuperar e manter a recuperação do comprometimento da função física e a sarcopenia com a prescrição de actividade física com componente de treino de resistência 2. Abordar polifarmácia reduzindo ou suspender os fármacos inapropriados/desnecessários, ver Prescrição em PVVIH idosos 3. Rastrear, e discutir causas modificáveis de fadiga 4. PVVIH que demonstrem perda de peso não intencional, rastrear causas reversíveis e ponderar enriquecimento da alimentação e suplementação proteica/calórica. 5. Prescrever vitamina D para indivíduos com défice em vitamina D, ver página 62	

(a) Perda não intencional de peso auto-reportada foi considerada presente se exceder 4.5 kg no último ano ou 2.3 kg nos últimos 6 meses

(b) Exaustão está presente se o participante responder "ocasionalmente" ou "maior parte de tempo" a uma das seguintes afirmações: Na última semana, o quão frequente sentiu que (i) tudo o que fez foi um esforço, ou (ii) não conseguiria "levar avante"

(c) Actividade física reduzida foi considerada presente se o participante respondeu "sim, muito limitado" quando questionado se a sua saúde limita atividades vigorosas como corrida, levantamento de objectos pesados, participação em desportos extenuantes.

(d) Velocidade e tempo de caminhada, é medido num teste de distância de 4 metros em passo comum, uma tentativa) Um défice é atribuído conforme os critérios género-específicos

- Homens: altura ≤ 173 cm e velocidade ≤ 0.6531 m/s; altura > 173 cm e velocidade ≤ 0.762 m/s
- Mulheres: altura ≤ 159 cm e velocidade ≤ 0.6531 m/s; altura > 159 cm e velocidade ≤ 0.762 m/s

(e) Força de preensão máxima pode ser avaliada com um dinamómetro portátil através do valor médio de três medições consecutivas da mão dominante (ajustado por quartis de sexo e IMC com base na população CHS (???) [23]):

- Homens: IMC ≤ 24 kg e força < 29 kg; IMC 24.1–26 e força < 30 kg; IMC 26.1–28 e força < 30 kg; IMC > 28 e força < 32 kg
- Mulheres: IMC ≤ 23 e força < 17 kg; IMC 23.1–26 e força < 17.3 kg; IMC 26.1–29 e força < 18 kg; IMC > 29 e força < 21 kg

Transplante de Órgãos Sólidos (TOS) em pessoas que vivem com VIH

Aspectos gerais

- A infecção por VIH não é uma contra-indicação para a transplantação de órgãos
- A equipa de transplantação multidisciplinar deverá ter um perito em VIH, responsável pela avaliação pré transplante e que deverá ser directamente responsável pela gestão da infecção por VIH e prevenção e tratamento de doenças oportunistas.

Critérios de Órgão para TOS

- As pessoas que vivem com VIH deverão ser consideradas para a transplantação de órgãos utilizando as mesmas indicações das pessoas sem VIH. As pessoas infectadas com VIH com CHC deverão ser avaliadas para transplante hepático se cumprirem os critérios de Milão.⁽ⁱ⁾
- Doação de órgãos
- PVVIH podem receber órgãos de dadores sem VIH vivos (rim) e mortos (todos os tipos de SOT)
 - Em alguns países europeus o uso de órgãos de dadores com VIH é permitido mas a eficiência e segurança desta abordagem está a ser avaliada em estudos de investigação.

Critérios da infecção por VIH para TOS

De acordo com a maioria das recomendações internacionais as pessoas que vivem com VIH deverão cumprir os seguintes critérios para serem elegíveis para TOS

1. **Critérios clínicos.** Sem OI ou tumores relacionados com o VIH. Os doentes com LEMP, critpo/microsporidiose crónica, infecções multirresistentes por fungos ou micobactérias, LNH e SK visceral deverão ser excluídos. Para os tumores malignos não relacionados com VIH aplicam-se os mesmos critérios que para a população geral sem VIH.
2. **Critérios imunológicos.** CD4 > 200 cel/μL para todos TOS excepto para o transplante hepático, onde CD4 > 100 cel/μL é suficiente. Os doentes com infecções oportunistas prévias deverão ter CD4 > 200 cel/μL
3. **Critérios virológicos.** Deverá ser assegurado o controlo completo da replicação viral antes e depois da transplantação, em todos os casos.
4. **Abuso de drogas.** Períodos de abstinência: álcool 6 meses, heroína/cocaína 2 anos. Os antigos UDI podem estar em programas de substituição opióide.

Preparação do doente com VIH para transplantação

Terapêutica anti-retroviral

- Na escolha dos componentes da cART, se possível, deverão ser evitados fármacos que se saiba provocar disfunção de órgão, ou fármacos com elevado potencial de interações farmacológicas consultar [Interações medicamentosas entre imunossuppressores \(para TOS\) e TAR](#).
- Deverá ser evitada a utilização de potenciadores farmacológicos (RTV ou COBI) bem como alguns ITRNN ver [Interações medicamentosas entre imunossuppressores \(para TOS\) e TAR](#).
- Se possível, a cART deverá ser alterada em todos os doentes que se aproximem dos critérios de transplantação.
- O regime preferencial é RAL (e provavelmente DTG) + 2 ITRN.
- Se o doente ainda não começou cART e é colocada a hipótese de transplantação, esta deverá ser instituída o mais rápido possível, preferencialmente antes do transplante.

Co-infecção com os vírus da hepatite

• Nos candidatos a transplante hepático dever-se-ão efectuar todos os esforços para o tratamento da infecção viral subjacente, independentemente da pontuação MELD, ver páginas 95-101. O uso de AAD nas pessoas com co-infecção pelo VHC poderá melhorar a sua função hepática e assim retirá-los da lista de espera de transplante.

Prevenção de infecções

- O rastreio e tratamento da tuberculose latente está recomendado em todas as pessoas que vivem com VIH, ver pág. 116, mas é particularmente importante nos doentes em pré e pós transplante devido à utilização de imunossuppressores. Os regimes de imunização e protocolos de diagnóstico pré transplantes são iguais ao receptores de TOS sem VIH.

Seguimento após transplantação

Terapêutica anti-retroviral

- As mesmas recomendações para os doentes em preparação para transplante
- Ter em conta que os ARVs podem exacerbar os efeitos adversos dos imunossuppressores (lesão renal, mielossupressão, hepatotoxicidade, etc), pelo que é fundamental seleccionar criteriosamente os fármacos que vão ser utilizados, ver [Classes dos medicamentos e efeitos secundários de TAR](#).
- TAF é preferível a TDF, quando possível, para menor nefrotoxicidade aditiva a agentes imunossuppressores.

Quimioprofilaxia primária ou secundária para doenças específicas

- Os doentes com VIH receptores de TOS deverão efectuar a mesma vigilância clínica, regimes de imunização e profilaxia para IO que os receptores de TOS sem VIH.
- O rastreio e tratamento da tuberculose latente é prioritário, ver pág. 116

Co-infecção com os vírus da hepatite

- A eficácia e segurança dos AAD nos transplantados hepáticos com VIH com recidiva do VHC é a mesma que nos receptores sem VIH.
- O esquema de tratamento anti-VHB deverá ser o mesmo utilizado para doentes sem VIH.

Regimes imunossuppressores

- Os mesmos que nos receptores sem VIH. No entanto, o risco de rejeição é o dobro dos receptores de TOS sem VIH, pelo que requer seguimento clínico mais estreito.
- Ter especial atenção às interações com a ART, ver [Interações medicamentosas entre imunossuppressores \(para TOS\) e TAR](#)
- O uso de potenciadores farmacológicos (RTV ou COBI) e alguns ITRNN deve ser feito atentamente e necessita de monitorização apertada dos fármacos imunossuppressores, ver [Interações medicamentosas entre imunossuppressores \(para TOS\) e TAR](#)

ⁱ Critérios de Milão: tumor único menor que 5cm ou 2-3 tumores < 3cm na ausência de invasão macrovascular e metástases extrahepáticas.

Interações medicamentosas entre imunossupressores (para TOS) e TAR

Imunossupressores		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
CS	prednisona	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	E11%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	azatioprina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
AM	micofenolato	↔	↓a	↔	↓a	↓a	↔	↓a	↔	↓a D13%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↔	↔	↔	↑Eb
	ciclosporina	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	E	↓a	↓a	↓a	E	E	E	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	E	Eb
CNI	tacrolimus*	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔b
	everolimus	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
mTOR	sirolimus	↑	↑	↑	↑	↑	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔b
	globulina antitímócito	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Other	basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser co-administrados
- Potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas
- Potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais

Legenda

- ↑ Potencial elevação da exposição aos imunossupressores
- ↓ Potencial diminuição da exposição aos imunossupressores
- ↔ sem efeito significativo
- D Potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E Potencial elevação da exposição de um medicamento ARV

Interações com ZDV

Azatioprina (risco potencial de hematotoxicidade cumulativa).
Micofenolata (potencial alteração nos níveis de micofenolato, vigiar concentrações plasmáticas)

Comentários

- a recomendada TDM dos imunossupressores
- b vigiar função renal

Informação adicional

Para informação adicional sobre dados farmacológicos, interações medicamentosas e ajuste de doses, por favor, aceder a <http://www.hiv-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool)

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

* disponível na formulação de libertação prolongada

Os números referem-se ao aumento/diminuição da AUC observada nos estudos de interações medicamentosas com imunossupressores.

AM antimetabólitos
CNI inibidores calcineurina
CS corticosteróides
mTOR inibidores de mTOR

Parte V Avaliação Clínica e tratamento das co-infecções por Hepatites virais em pessoas que vivem com o VIH

Todas as pessoas com co-infecção VHC/VIH deverão ser tratadas com terapias com AAD para erradicação do VHC, independentemente do estágio de fibrose no contexto da progressão mais rápida da fibrose no co-infectados e da disponibilidade dos AAD com excelente tolerabilidade e eficácia. Os AAD atingem taxas de cura semelhantes e tolerabilidade nos co-infectados por VHC/VIH comparativamente aos mono-infectados VHC. Logo, as indicações e regimes terapêuticos serão os mesmos para os dois grupos. Todos os co-infectados com VHB/VIH devem receber TAR contendo TDF ou TAF, excepto e se houver história de intolerância ao tenofovir. Todas as pessoas HBsAg-positivas devem ser rastreadas para Hepatite Delta (VHD)

Recomendações gerais para pessoas com co-infecções de hepatites virais/HIV

Rastreio de base

1. Todas as PVVIH devem ser rastreadas para a infecção por VHC no momento de diagnóstico e anualmente⁽¹⁾. O rastreio deve ser realizado com um teste de anticorpo anti-VHC⁽²⁾. Um resultado positivo deve ser seguido de determinação de CV-VHC⁽³⁾ e genótipo. Alternativamente, a infecção crónica por VHC pode ser confirmada por um teste de antígeno do core de VHC. PVVIH envolvidas em actividades associadas com maior risco de transmissão do VHC⁽⁴⁾ devem ser testadas para a infecção por VHC a cada 3-6 meses. PVVIH com suspeita de infecção aguda por VHC com teste de AcVHC negativo devem ser testadas para RNA-VHC. RNA_VHC ou teste de antígeno core VHC também é recomendado em PVVIH com comportamentos de risco contínuos para re-infecção por VHC após tratamento eficaz ou cura espontânea em intervalos de 3-6 meses
2. As pessoas que vivem com VIH devem ser rastreadas para VHA e VHB. Nas pessoas com anti-Hbc positivo com AgHBs negativo, em particular, as que têm aumento do valor das transaminases, deve-se realizar CV VHB para além de AgHBs, no sentido de se excluir hepatite B oculta.
3. A hepatite delta deve ser rastreada em todas as pessoas com AgHBs positiva.
4. PVVIH co-infectadas com hepatites virais devem ser avaliadas para causas concomitantes de doença hepática como consumo de álcool, doença cardiovascular, insuficiência renal, doença auto-imune, doenças hepáticas genéticas ou metabólicas (ex. hemocromatose genética, diabetes mellitus ou obesidade) e hepatotoxicidade induzida por fármacos
5. O grau de lesão hepática deve ser avaliado em todas as PVVIH co-infectadas com hepatites virais através de hemograma completo, ALT, AST, GGT, ALP, função hepática (ex. coagulação, albumina, colinesterase) e estágio de fibrose (ex. FibroScan, biópsia, marcadores séricos de fibrose⁽⁵⁾), ver [Tabela de valores-limite de testes não invasivos para a deteção de fibrose e cirrose significativas](#)

Rastreio para complicações

6. Deve ser efetuado o rastreio do CHC em todos os cirróticos co-infectados com VHB ou VHC (mesmo que a infecção por VHC tenha sido curada e a replicação de VHB esteja clinicamente suprimida) num contexto onde o tratamento para CHC esteja disponível. Embora o custo-benefício do rastreio para CHC em pessoas com fibrose F3 é discutível, vigilância poderá ser considerada com base na avaliação individual de riscos, ver [pág. 52](#). Nos co-infectados com VHB sem cirrose, o rastreio para CHC deve seguir as recomendações recentes da EASL (<https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/>). Factores de risco para CHC incluem história familiar de CHC, etnia (asiáticos, africanos), VHD e idade > 45 anos. As orientações da EASL guidelines propõem a pontuação PAGE-B em Caucásianos para avaliar o risco de CHC, embora não esteja validada para PVVIH, ver [págs. 8, 52 e 71](#)
7. O rastreio de rotina de varizes esofágicas também está indicado nos co-infectados com cirrose (cada 2-3 anos seguintes de acordo com a presença de doença hepática actual se negativo para varizes esofágicas no rastreio inicial), ver [pág. 70](#)

Doença hepática avançada

8. As pessoas com co-infecção VIH requerem as mesmas medidas no tratamento das varizes esofágicas, síndrome hepatorenal, encefalopatia hepática ou ascite que as pessoas sem infecção por VIH, ver [páginas 70-71](#) e [Diagnóstico e tratamento da síndrome hepatorenal \(SHR\)](#).
9. As pessoas com co-infecção hepatite viral/VIH com doença hepática avançada necessitam de cuidados especiais na gestão da insuficiência hepática; ver [Ajuste de dose de medicamentos ARV na Insuficiência Hepática](#). TAR nas pessoas com cirrose melhora em regra a sobrevivência

10. As pessoas com CHC ou um pontuação MELD > 15⁽⁶⁾, células CD4 > 100 células/ μ L e opções de TAR eficazes e duráveis devem ser avaliadas para transplante hepático, ver [Transplante de órgãos sólidos \(TOS\) em PVVIH](#)
11. As complicações renais são frequentes, ver [pág. 64](#) e [Diagnóstico e tratamento da síndrome hepatorenal \(SHR\)](#)

Vacinação, ver [pág. 79](#)

12. As pessoas sem anticorpos IgG anti-VHA ou anticorpos anti-VHB deve ser proposta vacinação para prevenir estas infecções, independentemente do valor de contagem de células CD4. A resposta à vacina anti VHB é influenciada pela contagem de CD4 e nível de CV VIH. Nas pessoas com contagens < 200 células/ μ L e com replicação de CV, a TAR deve ser iniciada antes da respectiva vacinação. A ausência de dados sobre o impacto da imunização nos casos de anti-Hbc IgG positivo isolado (AgHBs negativo, antiHbc positivo e anti-Hbs negativo) não recomenda a vacinação nesta população. Porém, se teste para anti-HBc não estiverem disponíveis, a vacinação para VHB é recomendada em todas as pessoas HBsAg negativas
13. Nas PVVIH vacinadas contra o VHB com resposta insuficiente (anti-Hbs < 10 IU/L), deve ser considerada revacinação. Uma dose dupla (40 μ g) em 3-4 momentos (mês 0, 1, 6 e 12) pode ajudar a aumentar a resposta à vacina contra o VHB. As pessoas que não seroconvertem após a vacinação e que permanecem em risco de infecção pelo VHB, devem fazer rastreio serológico anual desta infecção. A TAR contendo TDF/TAF previne a infecção pelo VHB nestes doentes, pelo que se recomenda a sua utilização.

Prevenção e apoio

14. Apoio psiquiátrico, psicológico, social e médico deve ser disponibilizado às pessoas que consomem álcool com vista à sua interrupção
15. Terapêutica de substituição (terapêutica opióide) deve ser encorajada em todas as pessoas com consumo ativo de droga, como um passo para a interrupção do uso de droga. O apoio fornecido (ex. através dos programas de troca de seringas) reduz o risco de reinfecção, incluindo a transmissão por via parentérica (estratégia de redução de danos). Ver [Abuso e dependência de drogas](#)
 - i Intervalos de rastreios para detetar infecções agudas por VHC devem ser adaptadas à avaliação de risco individual e dados epidemiológicos locais como descrito conferência da European AIDS Treatment Network (NEAT), www.neat-id.org
 - ii Anti AcVHC: seroconvertem 1-6 meses depois da infecção; seroconversões tardias foram descritas; podem raramente ser perdidas devido imunossupressão.
 - iii Não há uma fórmula de conversão padrão para converter a quantidade de RNA_VHC informada em cópias/mL para UI/mL. O factor de conversão varia de 1 a 5 cópias de RNA_VHC por UI/mL
 - iv O risco de transmissão de VHC percutânea através da partilha de material para uso de drogas injectáveis; de transmissão via mucosa incluindo fisting, sexo anal receptivo desprotegido, partilha de material para administração de drogas inaláveis, partilha de brinquedos sexuais, partilha de material para douching anal, e prática de sexo que cause trauma rectal com sangramento; presença de IST aumenta o risco de transmissão de VHC
 - v Marcadores séricos de fibrose incluem APRI, FIB-4, Ácido hialurónico, Fibrometer, Fibrotest, Forns, Hepascore e outros índices. A combinação de biomarcadores séricos, de medidas de rigidez hepática, e hemogramas ou avaliações frequentes podem melhorar a exatidão (<https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>) e [pág. 102](#). Para CHC, ver [Recomendações gerais para pessoas co-infectadas com Hepatites virais/VIH, Neoplasias malignas. Métodos de rastreio e Cirrose hepática: Tratamento](#)
 - vi Calculador MELD, ver [pagina 71](#)

Tratamento e Monitorização de pessoas com co-infecção por VHB/VIH

Indicação de tratamento

1. Todas as PVVIH com co-infecção VHB/VIH deverão ser tratados com TAR contendo TDF ou TAF, excepto se houver história de intolerância ao tenofovir.
2. A interrupção de TAR ativo anti-HBV deve ser evitada em pessoas co-infectadas com VHB/VIH devido ao elevado risco de picos graves de hepatite e descompensação após reactivação do VHB

Seleção de Tratamento

3. Se TDF ou TAF for absolutamente contra-indicado, entecavir poderá ser prescrito em PVVIH sem exposição prévia a 3TC exposure em conjunto com TAR completamente eficaz.
4. As PVVIH com cirrose hepática e baixa contagem de CD4 requerem cuidadosa vigilância nos primeiros meses depois de início da TAR para detectar eventual síndrome de reconstituição imunitária e subsequente descompensação hepática por recrudescimento de elevação das transaminases (para gestão das PVVIH cirróticas, ver págs. 70-74). De notar que o diagnóstico de cirrose pode ser difícil em doentes sob tratamento para o VHB.
5. Deve-se observar com precaução a substituição de regimes com base em TDF/TAF por fármacos com barreira genética mais baixa, ex. FTC ou 3TC, sobretudo em doentes cirróticos com tratamento prévio com 3TC por recidiva viral poder ocorrer devido à mutações "arquivadas" YMDD. Isto também foi descrito em pessoas com VHB resistente a 3TC que substituíram regime com TDF para um com base em entecavir
6. Previamente a uma simplificação de TAR com regime sem TDF/TAF, o estatuto para VHB deve ser verificado novamente
7. Nos doentes co-infectados VHB/VIH com alterações da densidade óssea ou DRC, ver as recomendações em [Ajuste de dose de ARV na insuficiência renal](#) e págs. 61-66

Objectivo do tratamento

8. A duração ideal do tratamento com análogos de nucleós(t)idos com atividade anti-VHB ainda não foi determinada e os especialistas recomendam terapia para o resto da vida. Naqueles em que a TAR com base nos nucleósidos necessitam ser modificadas, a terapia anti-HBV pode ser interrompida cuidadosamente em PVVIH HBeAg positivos não cirróticos que seroconverteram há mais de um ano ou depois de confirmação da seroconversão do HBs naqueles HBeAg negativos. Em PVVIH

com cirrose hepática, a interrupção do tratamento anti-VHB eficaz não é recomendado para evitar a descompensação hepática causada por elevação das transaminases

Monitorização do tratamento

9. Amostras hepáticas de sangue devem ser testadas a cada 3 meses durante o primeiro ano e a cada 6-12 meses subsequentemente
10. DNA-VHB deve ser quantificado a cada 3-6 meses durante o primeiro ano e a cada 12 meses depois disso
11. HBsAg deve ser verificado a cada 12 meses até a sua ausência ser registada

Reativação do VHB

12. Em PVVIH HBs-Ag negativos, anti-HBc positivos PLWH sob imunossupressão:
 - Aqueles sob imunoterapia intensiva (quimioterapia para linfoma/ leucemia ou transplante de células estaminais ou de órgãos sólidos) deverão ser tratados com TDF/TAF para prevenir reactivação do VHB. Nos doentes com outros marcadores de possível exposição a VHB, incluindo seropositividade isolada para AchBs (sem história prévia de vacinação) a monitorização cuidadosa da reactivação de VHB é necessária
 - Em PVVIH tratados com agentes empobrecedoras de células B (rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab) TDF/TAF deve ser incluído na TAR. Se TDF/TAF for contra-indicado, opções de segunda linha incluem 3TC e FTC. Entretanto, casos de reactivação foram descritos devido à resistência a 3TC
 - Naqueles tratados com outros imunossupressores (ex. inibidor de TNF alfa) a monitorização cuidadosa da reactivação do VHB deve ser efetuada com quantificação de DNA-VHB e HBsAg. Caso não seja possível, adição de TDF/TAF é recomendada

Tratamento e monitorização de pessoas com co-infecção VHC/VIH

Indicação de tratamento

1. Todos os doentes com co-infecção VHC/VIH têm indicação para tratamento com base em AAD (sem IFN e preferencialmente sem RBV) independentemente do estágio de fibrose hepática
2. Devido às taxas de cura e tolerabilidade semelhantes entre doentes co-infectados VHC/VIH e mono-infectados VHC sob tratamento com AAD, as indicações e regimes de tratamento terapêuticos são as mesmas para ambos.

Seleção de tratamento

3. As combinações de regimes com AAD, sem IFN e preferencialmente sem RBV, são actualmente o padrão de tratamento para VHC crónico, ver Tabelas [Opções de tratamento da infecção por VHC em pessoas que vivem com VIH](#). Não se recomendam regimes terapêuticos com IFN. Para o diagnóstico e gestão de regimes de VHC contendo IFN consultar versões anteriores destas linhas orientadoras, disponíveis online em: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf
4. A seleção de combinações de AAD baseia-se no genótipo VHC[®], estágio da fibrose hepática, histórico de tratamentos prévios e mutações (substituições) associadas a resistência (RAS), se testadas
5. Não se recomenda o uso de IP de primeira geração (boceprevir e telaprevir) devido à sua maior toxicidade
6. As interações medicamentosas, em particular entre IP para VIH e VHC, devem ser cuidadosamente verificadas antes do início do tratamento da infecção pelo VHC, ver [Interações medicamentosas entre AAD e TAR](#) ou <http://www.hep-druginteractions.org>
7. Testes de resistência, se disponíveis, devem ser efectuados antes de reiniciar tratamento em pessoas sem resultados para agentes com inibidores de IP e/ou NS5A. A combinação SOF/VEL/VOX durante 12 semanas é o tratamento de eleição par o reinício, principalmente se testes de resistência não estiverem disponíveis. Em doentes com padrões de mutação complexos SOF+GLE/PIB + RBV durante 12-16 semanas também pode ser considerado. No caso de SOF/VEL/VOX ou SOF + GLE/PIB não estarem disponíveis, outras combinações com pelo menos dois AAD ativos devem ser associados de preferência com um fármaco de elevada barreira genética a resistência e com uma duração maior e eventual adição de RBV. Em doentes com cirrose descompensada SOF/VEL + RBV durante 24 semanas é a única opção disponível para retomar o tratamento no caso de contra-indicação para transplante hepático

Objectivo do tratamento

8. O objectivo principal do tratamento para o VHC é a obtenção de RVS₁₂, definida como CV VHC indetectável às 12 semanas após o fim do tratamento (avaliado através de testes moleculares sensíveis) ou níveis de antígeno de core do VHC quando o teste para CV VHC não estão disponíveis ou acessíveis. RVS₁₂ corresponde a uma cura definitiva da infecção por VHC na maioria dos casos

Monitorização do tratamento

9. Em PVVIH com fibrose avançada (≥ F3) hemograma, creatinina, enzimas hepáticas, bilirrubina, albumina e medição do INR após 2-4 semanas de terapia é recomendado. Em PVVIH negativas para HBsAg com anti-HBc positivo, monitorização de ALT e DNA-VHB em caso de aumento de ALT é recomendada
 10. Em PVVIH com função renal comprometida sob tratamento com base em SOF, creatinina também deve ser monitorizada
 11. Quantificação de RNA-VHC durante a terapia deve ser realizada para avaliar adesão e/ou recidiva viral em PVVIH com exposição prévia a AAD oral; deve ser quantificada no término do tratamento e nas semanas 12 ou 24 depois da cessação (para avaliar a RVS). Em PVVIH a receber AAD orais, não foi encontrada associação entre CV e RVS em qualquer ponto da tratamento. Se a medição do RNA-VHC não estiver
- i Se PVVIH forem candidatos para fármacos pangenotípicos, a determinação do VHC GT não é obrigatória antes do início do tratamento anti-VHC. Novos testes de GT e subtipos devem ser realizados em pessoas com testes conduzidos antes dos testes de segunda geração estarem disponíveis (ensaio de segunda geração de sondas em linha ou protocolo de PCR em tempo real) ou em pessoas em risco de 'super infecção' para quem GT/subtipo deve ser feito em amostras mais recentes

Ver o módulo online [HCV/HIV Co-infection-Part 1](#), [HCV/HIV Co-infection-Part 2](#) and [HCV/HIV Co-infection-Part 3](#) do curso Clinical Management of HIV da EACS

disponível RVS pode ser identificada com o antígeno core de VHC negativo às 24 semanas após término de tratamento

12. CV-VIH a cada 12 semanas

Monitorização de pós-tratamento

13. Vigilância para CHC e varizes esofágicas deve continuar se as indicações pré-tratamento respectivas forem observadas, independentemente de se atingir a RVS, ver págs. 8, 52, 70 e 71
14. Todas as PVVIH com causas simultâneas de doença hepática devem passar por avaliações clínicas periódicas.
15. Ganho de peso e mudanças no metabolismo de lípidos e glucose foram descritos depois da RVS. Logo, vigilância, aconselhamento e tratamento para a obesidade e alterações metabólicas dever ser reforçadas, ver pág. 75

Tratamento de infecção aguda por VHC

16. Não se recomendam regimes com IFN como tratamento para VHC hoje em dia. Para o diagnóstico e gestão de tratamentos para VHC contendo IFN, por favor consulte as Linhas Orientadoras v8.2 da EACS em http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf
17. Após o diagnóstico da infecção aguda por VHC, a CV VHC deverá ser quantificada num período posterior de 4 semanas. O tratamento recomendado para PVVIH sem o decréscimo de 2*log do RNA-VHC às 4 semanas comparativamente ao valor inicial, e naqueles com RNA-VHC plasmática persistente às 12 semanas após o diagnóstico da infecção aguda por VHC, ver [Algoritmo para o tratamento de infecção aguda por VHC em pessoas com co-infecção por VIH](#). O tratamento para VHC imediato após o diagnóstico é recomendado para PVVIH com comportamento contínuo de risco para reduzir a transmissão subsequente. O tratamento com AAD livre de IFN é recomendado em naíve não cirróticos (excepto naqueles com cirrose pré-existente), ver págs. 98-99
18. Para informação mais detalhada sobre a gestão de infecções agudas por VHC referem-se as Orientações consensuais da conferência da European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference guideline, www.neat-id.org

Opções de tratamento da infeção pelo VHC em pessoas que vivem com VIH

Opções de tratamento preferenciais de VHC com AAD (excepto para pessoas previamente tratadas com IP ou inibidores de NS5A)				
GT VHC	Combinação terapêutica	Duração do tratamento & uso de RBV		
		Sem cirrose	Cirrose compensada	Cirrose descompensada CTP classes B/C
1 & 4	EBR/GZR	12 semanas ⁽ⁱ⁾		Não recomendado
	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas	Não recomendado
	SOF/VEL	12 semanas		12 semanas com RBV
	SOF/LDV +/- RBV	8-12 semanas sem RBV ⁽ⁱⁱ⁾	12 semanas com RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
2	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas	Não recomendado
	SOF/VEL	12 semanas		12 semanas com RBV
3	GLE/PIB	8 semanas ^(iv)	12 semanas ^(iv)	Não recomendado
	SOF/VEL +/- RBV	12 semanas ^(v)	12 semanas com RBV ^(vi) ou 24 semanas sem RBV	
	SOF/VEL/VOX	-	12 semanas	Não recomendado
5 & 6	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas	Não recomendado
	SOF/LDV +/- RBV	12 semanas +/- RBV ^(vii)	12 semanas com RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
	SOF/VEL	12 semanas		12 semanas com RBV

EBR =elbasvir

GLE =glecaprevir

GZR =grazoprevir

LDV =ledipasvir

PIB = pibrentasvir

RBV =ribavirin

SOF =sofosbuvir

VEL = velpatasvir

VOX =voxilaprevir

RAS =substituições associadas à resistência

- i Prolongar o tratamento até às 16 semanas e adicionar RBV em PVVIH com GT1a, CV VHC de base > 800.000 UI/mL e/ou NS5A RASs que cause pelo menos uma redução de 5 x na atividade de EBR para minimizar o risco de falência do tratamento e em PVVIH co VHC, exposição prévia a AAD, com GT4 e CV VHC > 800.000 UI/mL. 8 semanas podem ser consideradas em PVVIH naíve GT 1b com F0-F2
- ii 8 semanas de tratamento sem RBV apenas em PVVIH naíve para tratamento com F < 3 e CV VHC de base < 6 milhões UI/mL
- iii Em pessoas intolerantes à RBV, o tratamento pode ser prolongado até às 24 semanas. A RBV pode ser dispensada nas PVVIH naíve ou com exposição prévia com cirrose compensada sem NS5A RAS de baseline
- iv Em doentes com VHC GT3 com falência terapêutica prévia com IFN e RBV +/- SOF ou SOF e RBV a duração do tratamento deverá ser 16 semanas
- v Adicionar RBV em PVVIH com exposição prévia a AAD e com NS5A RASs de base, se testes para RAS disponível; se estes doentes são intolerantes à RBV, o tratamento pode ser prolongado às 24 semanas sem RBV
- vi Se testes para RAS forem disponíveis e indicarem a ausência de NS5A RAS Y93H, a RBV pode ser dispensada em PVVIH naíve com cirrose compensada
- vii Em PVVIH com exposição prévia (a IFN/RBV/SOF) o tratamento com RBV pode ser de 12 semanas ou prolongado por 24 semanas sem RBV

Opções de tratamento de VHC com AAD (excepto para pessoas previamente tratadas com IP ou inibidores de NS5A) caso a alternativa preferencial não estiver disponível

GT VHC	Combinação terapêutica	Duração do tratamento & uso de RBV		
		Sem cirrose	Cirrose compensada	Cirrose descompensada CTP classes B/C
1 & 4	OBV/PTV/r + DSV	8 ⁽ⁱ⁾ -12 semanas em GT 1b	12 semanas em GT 1b	Não recomendado
	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 semanas em GT 1a	24 semanas em GT 1a	Não recomendado
	OBV/PTV/r + RBV	12 semanas em GT 4		Não recomendado
	SOF + DCV +/- RBV	12 semanas +/- RBV ⁽ⁱⁱ⁾	12 semanas com RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
	SOF/VEL/VOX	8 semanas ^(iv)	12 semanas	Não recomendado
2	SOF + DCV	12 semanas		12 semanas com RBV
	SOF/VEL/VOX	8 semanas ^(iv)	12 semanas	Não recomendado
3	SOF + DCV +/- RBV	12 semanas +/- RBV ^(v) ou 24 semanas sem RBV	24 semanas com RBV	
	SOF/VEL/VOX	8 semanas ^(iv)	12 semanas	Não recomendado
5 & 6	SOF + DCV +/- RBV	12 semanas +/- RBV ou 24 semanas sem RBV ^(vi)	12 semanas com RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
	SOF/VEL/VOX	8 semanas ^(iv)	12 semanas	Não recomendado

DCV = daclatasvir

DSV = dasabuvir

OBV = ombitasvir

PTV/r = paritaprevir/RTV

RBV = ribavirin

SOF = sofosbuvir

VEL = velpatasvir

VOX = voxilaprevir

RAS = substituições associadas a resistências

i 8 semanas de tratamento sem RBV apenas em PVVIH sem cirrose

ii Adicionar RBV em PVVIH com exposição anterior a GT1a, mas não em pessoas sem NS5A RASs, se teste de RAS disponível

iii Em PVVIH intolerantes à RBV, o tratamento pode ser prolongado até as 24 semanas. A RBV pode ser dispensada nos doentes naïve ou com tratamento prévio, com cirrose compensada e sem RAS da NS5A na baseline

iv Prolongamento do tratamento até às 12 semanas em doentes com experiência prévia de AAD

v Adicionar RBV apenas em pessoas com exposição prévia a AAD e com NS5A RAS de base, se teste de RAS disponível; se estas PVVIH forem intolerantes à RBV, o tratamento pode ser prolongado até às 24 semanas sem RBV

vi Em PVVIH experientes (exposição a IFN/RBV/SOF) tratamento com a RBV durante 12 semanas ou prolongado por 24 semanas sem RBV

Interações medicamentosas entre antivirais de ação direta (AAD) e TAR

Fármacos VHC		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
AADs	daclatasvir	↑31% a	↑110% a	↑	↑41%	↑15%	↔	↓32% b	↓	↓	↔	↔	↔	↓2% E33%	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↑10% E10%
	elbasvir/ grazoprevir	↑	↑376% ↑958%	↑	↑66% ↑650%	↑271% ↑1186%	↓4% ↑7%	↓54% ↓83%	↓	↓	↑7% ↓2%	↔	↔	↓2% ↓19%	↑118% ↑436%	↓19% ↓11%	↔	↔	↔	↔	↓7% ↓14%
	glecaprevir/ pibrentasvir	↑	↑553% ↑64%	↑	↑397% -	↑338% ↑146%	↔	↓	↓	↓	E 84%	E	E	↔	↑205% ↑57% E47%	E47%	↔	↔	↔	↔	E29%
	paritaprevir/r/ ombitasvir/ dasabuvir	↑	↑94% ↓17% ↓18% c	↑	D d	↑117% ↑17% ↓7%	E	f	↓	↓E	E 225% g	E	E	↓16% ↓5% ↓2%	↑	E134%	↓18% ↓9% ↓9%	↓16% ↓1% ↓15%	↓18% ↓9% ↓9%	E	↓16% ↓1% ↓15%
	paritaprevir/r/ ombitasvir	↑	↑187% c	↑	↑e	↑510% -	E	f	↓	↓E	E g	E	E	↔	↑	E20%	↔	↔	↔	E	↔
	simeprevir	↑	↑	↑	↑159%	↑	↔	↓71%	↓	↓	↑6% E12%	↔	↔	↔	↑	↓11% E8%	↔	↔	↔	↔	↓14% E18%
	sofosbuvir	↔	↔	↑	↑34%	↔	↔	↓6%	↔	↔	↑9%	↔	↔	↔	↔	↓5% D27%	↔	↓6%	↔	↔	↓6%
	sofosbuvir/ ledipasvir	↑ h	↑8% ↑113% h	↑ h	↑34% ↑39% h	↔ h	↑4% ↓8%	↓6% ↓34%	↔	↔	↑10% ↑8% h	E	↑7% ↓13%	↔	↑36% ↑78% h	↓5% ↓9% D~20%	↑21% ↑18% D 10%	↔	↑21% ↑18% D 6%	E32%	E h
	sofosbuvir/ velpatasvir	↔ h	↑22% ↑142% h	↔ h	↓28% ↓16% h	↓29% ↓2% h	↔	↓3% ↓53%	↓	↓	↑16% ↓1%	E	↔	↓8% ↓9%	↑ h	↑24% ↓2%	↔	↔	↔	↔	E h
sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	↑	↑40% ↑93% ↑331%	↑ h	↓28% ↓5% ↑143% i	↑	↔	↓	↓	↓	↔	E	↑9% ↓4% ↓9%	↔	↑22% ↑16% ↑171% h	↔	↔	↔	↔	E	E h	

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- Estes medicamentos não devem ser coadministrados
- potencial interação que pode exigir ajuste de dose, monitorização apertada ou intervalo entre tomas.
- potencial interação com baixa intensidade prevista. É improvável a necessidade de ação/monitorização ou ajuste de dose adicionais.

Legenda

- ↑ potencial elevação da exposição aos AAD
- ↓ potencial diminuição da exposição aos AAD
- ↔ sem efeito significativo
- D potencial diminuição da concentração plasmática do medicamento ARV
- E potencial aumento da concentração plasmática do medicamento ARV

ATV/c ATV co-formulado com COBI (300/150 mg 1 x dia)
DRV/c DRV co-formulado com COBI (800/150 mg 1 x dia)

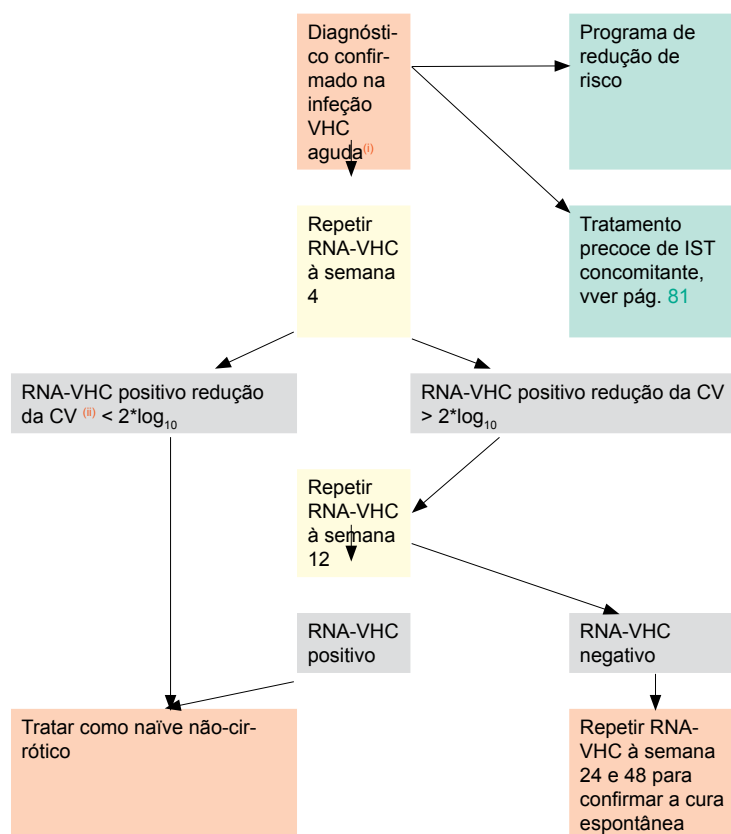
Os números referem-se à diminuição da área sob a curva dos AAD e ARV observados nos estudos de interação medicamentosa. Primeiro/segundo número referem-se às mudanças AUC para EBR/GZR ou GLE/PIB ou SOF/LDV ou SOF/VEL. Primeiro/segundo/terceiro números referem-se às mudanças AUC para SOF/VEL/VOX

Interações com ZDV
Não existem interações clínicas relevantes esperadas entre ZDV e AADs

- Comentários**
- a A dose de DCV deve ser reduzida para 30 mg/dia quando administrado com ATV/r ou EVG/c. Não há necessidade de reduzir a dose com ATV sem potenciação.
 - b A dose de DCV deve ser aumentada para 90 mg/dia.
 - c De acordo com estudos, usar apenas com o ATV (ATV aumenta a exposição ao PTV devido à inibição do CYP3A4 e do OATP1B1/3, não está recomendado sem o DSV).
 - d A co-administração diminui as concentrações do DRV em vale, em aproximadamente 50%. Apesar da co-administração do DRV com DRV com OBV/PTV/r + DSV não estar recomendada no RCM da FDA, a EMA aconselha a que o DRV (doseado em 800 mg 1 x dia e administrado ao mesmo tempo que DRV com OBV/PTV/r + DSV) seja usado na ausência de resistências importantes aos IPs e deve ser administrado sem RTV.
 - e Não está recomendado devido ao aumento da exposição ao PTV quando co-administrado com o DRV 800 mg e com OBV, PTV, RTV (Viekirax). Nota: exposições do PTV superiores foram avaliadas em estudos de fase 2 e não era expectável que tivessem um impacto clínico significativo na segurança.
 - f Problemas graves de tolerabilidade.
 - g Não está recomendado, exceto quando os benefícios ultrapassam os riscos relacionados com o prolongamento do intervalo QT, com elevadas concentrações de RPV. A co-administração deve ser considerada apenas nas pessoas sem prolongamento do intervalo QT conhecido e sem outros medicamentos que prolonguem o intervalo QT.
 - h Recomenda-se a monitorização frequente da função renal devido ao aumento de concentração de tenofovir em regimes com TDF.
 - i Estudos recomendam DRV/r 1 x dia. DRV 2 x dia não foi estudado e deve ser usado com precaução dado que as concentrações de VOX podem sofrer aumento maior (isto poderá ter ainda maior significância em pacientes cirróticos). Monitorização da função renal é recomendada devido ao aumento das concentrações de tenofovir se regime for baseado em TDF

Informação adicional
Para obter informação adicional sobre dados farmacocinéticos, interações medicamentosas e ajuste de doses, aceder por favor a <http://www.hiv-drug-interactions.org> (Universidade de Liverpool)

Algoritmo para tratamento de infecção aguda por VHC em pessoas que vivem com VIH



ⁱ Quando disponível iniciar tratamento baseado em AAD imediatamente nas pessoas com risco de transmissão subsequente

ⁱⁱ Redução de RNA-VHC < 2*log₁₀ na semana 4 é considerada como infecção VHC crónica

Valores-limite de exames não-invasivos na deteção de fibrose e cirrose significativas

Co-infecção por VIH/VHC (de acordo com as recomendações da EASL no Tratamento da Hepatite C 2018 [1])

Exame	Estádio da fibrose	Valor-limite (kPa)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo positivo (%)	Valor preditivo negativo (%)
Fibroscan	F3*	10	72	80	62	89
	F4*	13	72-77	85-90	42-56	95-98
APRI	F4	2	48	94	n.a.	n.a.
		1	77	75	n.a.	n.a.
Fib-4	F4	3.25	55	92	n.a.	n.a.
		1.45	90	58	n.a.	n.a.

Estes valores-limite foram extraídos de diferentes estudos e o valor ótimo pode variar e te populações e deve ser interpretado conjuntamente com a avaliação clínica individual

*A diferença ente F3 e F4 é frequentemente imprecisa e deve ser interpretada no contexto clínico individual

Co-infecção por VIH/VHC [2], [3], [4]

Exame	Estádio da fibrose	Valor-limite (kPa)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo positivo (%)	Valor preditivo negativo (%)
Fibroscan	F3	7.6	85	87	77	92
	F4	9.4	92	94	79	98
APRI	F4	2	35	89	26	92
		1	65	75	22	95

Hepatite D e E em PVVIH

Vírus da Hepatite Delta (VHD)

1. Anticorpos VHD devem ser rastreados em todas as pessoas que vivem com a infeção pelo VIH positivas para HBsAg
2. Em PVVIH positivos para anticorpos VHD, CV-VHD deve ser quantificada para avaliar a atividade da infeção
3. Em PVVIH com co-infeção crónica pelo VHD e fibrose hepática significativa ($\geq F2$), tratamento a longo-termo (pelo menos 12 meses) com IFN-Peg pode ser considerado associado com TAR baseado em TDF
4. Marcadores de fibrose não-invasiva (elastografia transitória e marcadores serológicos) devem ser evitados em PVVIH com infeção crónica por VHD uma vez que não existem parâmetros bem estabelecidos
5. Devido à sua atividade anti-VHB, TDF/TAF deve ser adicionado ao PEG-IFN com o objectivo de reduzir a CV-VHD
6. PVVIH sem resposta ao tratamento com IFN-Peg devem ser referenciadas para centros universitários e se possível incluídas em ensaios para novos fármacos ativos contra VHD
7. A eficácia do tratamento deve ser monitorizada com medidas do AND-VHD e ARN-VHD, quando possível, e com seguimento de avaliações bioquímica e da fibrose hepática
8. CV-VHD negativa persistente na ausência de tratamento e seroconversão de anti-HBs são os objectivos ideais do tratamento antiviral mesmo que apenas possam ser alcançados numa minoria das PVVIH. Remissão histológica da doença hepática é um objectivo menos ambicioso mas igualmente desejável.
9. Em PVVIH com VHD e doença hepática em fase terminal ou CHC, o transplante hepático de dadores HBsAg negativos devem ser fortemente considerados. Transplantar com profilaxia anti-HBV pós-transplante hepático ortotópico resolve infeções por VHB e VHD.

Vírus da Hepatitis E (VHE)

10. Rastreio da infeção por VHE em PVVIH é justificável com sintomas consistentes com hepatite aguda, picos inexplicáveis de aminotransferases (mesmo em caso de suspeita de lesão hepática induzida por fármacos), níveis de elevados de função hepática inexplicáveis, amiotrofia nevralgica, Guillain-Barre, encefalite ou proteinúria
11. Rastreio deve incluir anti-VHE IgG e IgM e CV-VHE séricos e se possível nas fezes
12. Tratamento com RBV (600 mg diários) pode ser considerado em casos de infeção VHE aguda severa, falência hepática crónico-agudizada, doença extra-hepática relacionada com VHE ou em pessoas com replicação do VHE persistente três meses após a primeira deteção de ARN-VHE. RBV deve ser ministrado durante 12 semanas seguido de quantificação de CV-VHE sérica e nas fezes. Se CV-VHE for indetectável em ambos, RBV pode ser interrompido. Em PVVIH cuja CV-VHE é ainda detectável no sangue e/ou fezes, RBV pode ser continuado por mais 3 meses. No quadro de infeção crónica por VHE em pessoas imunodeprimidas, redução de imunossupressão pode ser considerada

Parte VI Infecções Oportunistas

Esta seção fornece:

- Recomendações sobre quando iniciar a TAR em pessoas que vivem com a infecção pelo VIH com IO sem exposição a ARTs prévia
- Revisão de SIRS e recomendações no seu tratamento
- Revisão dos principais aspectos do tratamento das IO mais frequentes IO que afetam PVVIH na Europa

Para uma discussão mais detalhada, recomendamos a consulta das Linhas Orientadoras nacionais

Ver vídeos de aulas online [HIV and the Management of IRIS-Part 1](#), [HIV and the Management of IRIS-Part 2](#), [HIV and Pulmonary Infections-Part 1](#), [HIV and Pulmonary Infections-Part 2](#), [HIV and Pulmonary Infections-Part 3](#), [CNS and HIV-related opportunistic infections-Part 1](#), [CNS and HIV-related opportunistic infections-Part 2](#), [Tuberculosis and HIV Co-infection-Part 1](#) e [Tuberculosis and HIV Co-infection-Part 2](#) do curso Clinical Management of HIV da EACS

Quando iniciar TAR em PVVIH com infecções oportunistas(IO)

	contagem CD4	Início de TAR	Observações
Recomendações gerais	nenhuma	O mais rápido possível e dentro das 2 semanas depois de início de tratamento para as IO	
Tuberculose	< 50 cells/ μ L > 50 cells/ μ L	O mais rápido possível e dentro das 2 semanas depois de início de tratamento para TB Pode ser atrasado em até 8 semanas depois de início de tratamento de TB, sobretudo se obstáculos na adesão ao tratamentos, interações medicamentosas ou toxicidade	Um limite de 100 células/ μ L pode ser mais adequado devido a variabilidade na avaliação da contagem de CD4. Limites para CD4 também se aplicam à meningite causada por TB – com acompanhamento apertado dado o aumento de risco de efeitos adversos. Para detalhes, ver seção TAR na co-infecção por TB/VIH , pág. 20
Meningite criptocócica	nenhuma	Adiar início de TAR por pelo menos 4 semanas (alguns especialistas recomendam entre 6-10 semanas com meningite criptocócica severa)	
Doença de CMV em órgão-alvo	nenhuma	Um adiamento máximo de 2 semanas pode ser considerado	Sobretudo em doentes com coriorretinite e encefalite devido ao risco de SIRS

Síndrome inflamatório de Reconstituição Imunitária (SIRS)

Definição	
SIRS paradoxal	Agravamento paradoxal de sintomas durante a imuno-reconstituição induzida por TAR associados a sinais inflamatórios (através exame médico, imagiologia ou biópsia tecidual), depois de exclusão do curso esperado de IO tratada/não tratada ou toxicidade medicamentosa [1]
SIRS desoculta	Novo início de sintomas durante a imuno-reconstituição induzida por TAR associados a sinais inflamatórios (através exame médico, imagiologia ou biópsia tecidual), depois de exclusão do curso esperado de IO tratada/não tratada ou toxicidade medicamentosa [1]
Prevenção	
Meningite criptocócica:	
SIRS paradoxal	Iniciar terapia com amfotericina B mais flucitosina e adiar início de TAR por pelo menos 4 semanas.
SIRS desoculta	Determinar o antígeno sérico criptocócico em pessoas com infecção aguda por VIH com contagem de CD4 < 100 células/ μ L. Se antígeno for detectado, excluir doença criptocócica ativa, e em particular examinar LCR para excluir meningite criptocócica. Se meningite for excluída, iniciar terapia start pre-emptive therapy. Para detalhes, ver abaixo na seção específica sobre doença criptocócica
Tuberculose	
SIRS paradoxal	Início simultâneo de TAR e prednisona profilática em pessoas com contagem de CD4 < 100 células/ μ L, que iniciaram tratamento anti-TB nos últimos 30 dias anteriores à TAR, pode reduzir o risco de TB-SIRS em 30%. Dose de prednisona : 40 mg 1x dia por 2 semanas, seguido de 20 mg 1x dia por 2 semanas [2]
Tratamento	
No geral, SIRS-IO é resolvida dentro de poucas semanas com a continuação de tratamento específico para a IO, sem descontinuação de TAR e sem tratamento anti-inflamatório. Quando o tratamento anti-inflamatório é contemplado, corticosteróides ou agentes não-esteróides anti-inflamatórios podem ser usados. Porém, poucos ou nenhuns dados corroboram o seu uso ou esquemas específicos de administração nestas condições específicas	
TB-SIRS	Início de corticosteróides sistêmicos é recomendado (ex. prednisona oral 1.5 mg/kg/dia por 2 semanas, seguido de 0.75 mg/kg/dia por 2 semanas) [3]
SNC-SIRS fatal:	
TB-meningite	Prednisona oral (1.5 mg/kg/dia por 2 semanas, seguido de redução de via oral) [4]
LEMP	Metilprednisolona iv (1 g/dia por 3-5 dias ou dexametasona iv 0.3 mg/kg/dia por 3-5 dias), seguido de redução oral

Profilaxia primária de IO conforme o grau de imunodeficiência

Limiar da contagem de células CD4/indicação

Contagem CD4 < 200 células/μL, porcentagem de CD4 < 14%, candidose oral recorrente, ou imunossupressão concomitante relevante*

Profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (PcP) & infecção por *Toxoplasma gondii*

Parar: se contagem CD4 > 100 células/μL e CV VIH indetectável durante 3 meses

* ex.: uso de corticóides equivalente a > 20 mg de prednisona por dia durante > 2 semanas, quimioterapia, agentes biológicos como o rituximab e outros. Decisão quanto ao início ou suspensão nestas situações devem ser consideradas numa base individual

	Fármaco	Dose	Observações
Serologia positiva ou negativa para Toxoplasmose	trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	800/160 mg x 3/semana po ou 400/80 mg 1x dia po ou 800/160 mg 1x dia po	
Serologia negativa para Toxoplasmose	pentamidina	300 mg em 6 mL água 1 x inalação/mês	Não previne manifestações extrapulmonares raras provocadas por <i>P.jirovecii</i>
Serologia negativa para Toxoplasmose	dapsona	100 mg 1 x dia po	Verificar défice de G6PD
Serologia negativa para Toxoplasmose	atovaquona suspensão	1500 mg 1 x dia (à refeição)	
Serologia positiva para Toxoplasmose	dapsona + pirimetamina + ácido fólico	200/mg semana po 75/mg semana po 25-30/mg semana po	Verificar défice de G6PD
Serologia positiva para Toxoplasmose	atovaquona suspensão +/- pirimetamina + ácido fólico	1500 mg 1 x dia po (à refeição) 75 mg/semana po 25-30 mg/semana po	

Contagem CD4 < 50 células/μL

Profilaxia para Micobactérias não tuberculosas (NTM) (*M. avium* complex, *M. genavense*, *M. kansasii*)

Profilaxia não está recomendada se TAR foi iniciada

Considerar profilaxia para pessoas com contagem CD4 < 50 células/μL que permanecem com CV detectável em TAR (VIH resistente aos fármacos sem opções para alcançar controle virológico); e se não houver suspeita de MAC disseminada antes de iniciar

Regimes listados são opções terapêuticas alternativas	azitromicina	1200-1250 mg/semana po	Verificar interações medicamentosas com ARV, ver Interações medicamentosas ente TAR e outros medicamentos
	ou claritromicina	500 mg 2 x dia po	
	ou rifabutina	300 mg 1 x dia po	Verificar interações medicamentosas com ARV, ver Interações medicamentosas ente TAR e outros medicamentos

Pneumonia a *Pneumocystis jirovecii* (PcP)

Profilaxia primária			
Iniciar: se CD4 < 200 células/μL, percentagem CD4 < 14%, candidose oral recorrente ou imunossupressão concomitante relevante, ver Profilaxia primária das IO Parar: se CD4 > 100 células/μL e CV VIH indetectável durante mais de 3 meses			
	Fármaco	Dose	Observações
Serologia positiva ou negativa para a toxoplasmose	TMP-SMX	800/160 mg x 3/semana po ou 400/80 mg 1 x dia po ou 800/160 mg 1 x dia po	
Serologia negativa para a toxoplasmose	pentamidina	300 mg em 6 mL água 1 x inalação/mês	Não previne as manifestações extrapulmonares raras provocadas por <i>P. jirovecii</i>
Serologia negativa para a toxoplasmose	dapsone	100 mg 1 x dia po	Verificar défice de G6PD
Serologia negativa para a toxoplasmose	atovaquona suspensão	1500 mg 1 x dia po (à refeição)	
Serologia positiva para a toxoplasmose	dapsone	200 mg/semana po	Verificar défice de G6PD
	+ pirimetamina	75 mg/semana po	
	+ ácido fólico	25-30 mg/semana po	
Serologia positiva para a toxoplasmose	atovaquona suspensão +/- pirimetamina + ácido fólico	1500 mg 1 x dia po (à refeição) 75 mg/semana po 25-30 mg/semana po	
Tratamento			
Tratar pelo menos 21 dias , seguido de profilaxia secundária até contagem CD4 > 200 células/μL e CV VIH indetectável durante > 3 meses Diagnóstico: Definitivo: Tosse e dispneia ao esforço E diagnóstico citológico/ histopatológico da expectoração produzida (sensibilidade até 80%), lavado broncoalveolar (sensibilidade >95%) ou biópsia por broncofibroscopia (sensibilidade >95%) Diagnóstico presuntivo: contagem CD4 < 200 células/μL E dispneia/ desaturação ao esforço e tosse E radiografia compatível com PcP E ausência de evidência de pneumonia bacteriana E resposta ao tratamento para PcP			
	Fármaco	Dose	Observações
Terapêutica de 1ª linha	TMP-SMX	5 mg/kg 3 x dia TMP iv/po + 25 mg/kg 3 x dia SMX iv/po	
	+ prednisona se PaO ₂ <10 kPa ou <70 mmHg, ou gradiente alveolar/arterial O ₂ > 35 mmHg. Iniciar Prednisona 15-30 min antes de TMP/SMX.	40 mg 2 x dia po 5 dias 40 mg 1 x dia po 5 dias 20 mg 1 x dia po 10 dias	Corticosteróides benéficos se iniciados antes das 72 horas
Opção terapêutica para PcP moderada a grave	primaquina + clindamicina	30 mg (base) 1 x dia po 600-900 mg 3 x dia iv/po	Verificar défice de G6PD
	ou pentamidina	4 mg/kg 1 x dia iv (infundir durante 60 min.)	
	Para cada tratamento: + prednisona, se PaO ₂ <10 kPa ou <70 mmHg, ou gradiente alveolar/arterial O ₂ > 35 mmHg. Iniciar Prednisona 15-30 min antes de TMP/SMX. Alguns peritos recomendam adicionar caspofungina ou outras equinocandinas ao tratamento padrão em pessoas com PcP grave (que necessitem de cuidados intensivos).	40 mg 2 x dia po 5 dias 40 mg 1 x dia po 5 dias 20 mg 1 x dia po 10 dias 70 mg 1 x dia iv dia 1, depois 50 mg 1 x dia iv	Corticosteróides benéficos se iniciados antes das 72 horas
Opção terapêutica para PcP ligeira a moderada	primaquina + clindamicina	30 mg (base) qd po 600-900 mg 3 x dia po	Verificar défice de G6PD
	ou		
	atovaquona suspensão	750 mg 2 x dia po (à refeição)	
	ou		
	dapsone + trimetoprim	100 mg 1 x dia po 5 mg/kg 3 x dia po	Verificar défice de G6PD Em caso de rash: reduzir a dose TMP (50%), iniciar antihistamínicos

Profilaxia secundária / Tratamento de manutenção			
Parar: se contagem CD4 > 200 células/μL e CV VIH indetetável durante mais de 3 meses			
	Fármaco	Dose	Observações
Serologia positiva ou negativa para a toxoplasmose	TMP-SMX	800/160 mg x 3/semana po ou 400/80 mg 1 x dia po	
Serologia negativa para a toxoplasmose	pentamidina	300 mg em 6 mL água 1 x inalação/mês	Não usar nos casos raros de manifestações extrapulmonares provocadas por <i>P. jirovecii</i>
Serologia negativa para a toxoplasmose	dapsona	100 mg 1 x dia po	Verificar défice de G6PD
Serologia positiva ou negativa para a toxoplasmose	atovaquona suspensão	1500 mg 1 x dia po (à refeição)	
Serologia positiva para a toxoplasmose	dapsona + pirimetamina + ácido fólinico	200 mg/semana po 75 mg/semana po 25-30 mg/semana po	Verificar défice de G6PD
Serologia positiva para a toxoplasmose	atovaquone suspension +/- pirimetamina + ácido fólinico	1500 mg 1 x dia po (à refeição) 75 mg/semana po 25-30 mg/semana po	

Encefalite *Toxoplasma gondii*

Profilaxia primária			
Iniciar: se CD4 < 200 células/μL, percentagem CD4 < 14%, candidose oral recorrente ou imunossupressão concomitante relevante (ver acima)			
Parar: se contagem CD4 > 100 células/μL e CV VIH indetetável durante mais de 3 meses			
	Fármaco	Dose	Observações
Profilaxia de 1ª linha	TMP-SMX	800/160 mg x 3/semana po or 400/80 mg 1 x dia po or 800/160 mg 1 x dia po	Todos os esquemas são também eficazes na PcP
Profilaxia alternativa	atovaquona suspensão	1500 mg 1 x dia po (à refeição)	
	dapsona + pirimetamina + ácido fólinico	200 mg/semana po 75 mg/semana po 25-30 mg/semana po	Verificar défice de G6PD
	atovaquona suspensão + pirimetamina + ácido fólinico	1500 mg 1 x dia po (à refeição) 75 mg/semana po 25-30 mg/semana po	
Tratamento			

Tratar por 6 semanas, seguido de profilaxia secundária até contagem CD4 > 200 células/μL e CV HIV durante 6 meses

Diagnóstico:

- **Definitivo:** sintomas clínicos, radiologia típica do cérebro E deteção citológica/ histológica do organismo.
- **Presuntivo:** sintomas clínicos, radiologia típica E resposta ao tratamento empírico. O diagnóstico presuntivo é o mais comum.

	Fármaco	Dose	Observações
Profilaxia de 1ª linha	pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólinico	Dia 1: 200 mg 1 x dia po, then • Se ≥ 60 kg: 75 mg 1 x dia po • Se < 60 kg: 50 mg 1 x dia po • Se ≥ 60 kg: 3000 mg 2 x dia po/iv • Se < 60 kg: 2000 mg 2 x dia po/iv 10-15 mg 1 x dia po	Avaliar mielotoxicidade causada pela pirimetamina, principalmente a neutropenia A sulfadiazina está associada a cristalúria e pode provocar lesão renal e urolitíase. Reforço da hidratação é crucial. Verificar a função renal e sedimento urinário para microhematúria e cristalúria.
Profilaxia alternativa	pirimetamina + clindamicina + ácido fólinico	Dia 1: 200 mg 1 x dia po, seguido de • Se ≥ 60 kg: 75 mg 1 x dia po • Se < 60 kg: 50 mg 1 x dia po 600-900 mg 1 x dia po/iv 10-15 mg 1 x dia po	Avaliar mielotoxicidade causada pela pirimetamina, principalmente a neutropenia Profilaxia adicional para PcP pode ser necessária
	OU TMP-SMX	5 mg TMP/kg 2 x dia iv/po 25 mg SMX/kg 2 x dia iv/po	Preferred intravenous regimen if oral route not possible
	OU pirimetamina + atovaquone + ácido fólinico	Dia 1: 200 mg 1 x dia po, seguido de Se ≥ 60 kg: 75 mg 1 x dia po Se < 60 kg: 50 mg 1 x dia po 1500 mg 2 x dia po (à refeição) 10-15 mg 1 x dia po	Avaliar mielotoxicidade causada pela pirimetamina, principalmente a neutropenia
	OU sulfadiazina + atovaquona	• Se ≥ 60 kg: 3000 mg 2 x dia po/iv • Se < 60 kg: 2000 mg 2 x dia po/iv 1500 mg 2 x dia po (à refeição)	A sulfadiazina está associada a cristalúria e pode provocar lesão renal e urolitíase. Reforço da hidratação é crucial. Verificar a função renal e sedimento urinário para microhematúria e cristalúria.
	OU pirimetamina + azitromicina + ácido fólinico	Dia 1: 200 mg 1 x dia po, seguido de • Se ≥ 60 kg: 75 mg 1 x dia po • Se < 60 kg: 50 mg 1 x dia po 900-1200 mg 1 x dia po 10-15 mg 1 x dia po	Avaliar mielotoxicidade causada pela pirimetamina, principalmente a neutropenia

Parar: se contagem CD4 > 200 células/μL e CV VIH indetetável durante mais de 6 meses

	Fármaco	Dose	Observações
Regimes listados são opções terapêuticas alternativas	sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico	2000-3000 mg 2 - 4 x dia po 25-50 mg 1 x dia po 10-15 mg 1 x dia po	
	ou clindamicina + pirimetamina + ácido folínico	600 mg 3 x dia po 25-50 mg 1 x dia po 10-15 mg 1 x dia po	Profilaxia adicional para PcP é necessária
	ou atovaquona suspensão + pirimetamina + ácido folínico	750-1500 mg 2 x dia po (à refeição) 25-50 mg 1 x dia po 10-15 mg 1 x dia po	
	ou atovaquona suspensão	750-1500 mg bid po (à refeição)	
	ou TMP-SMX	800/160 mg 2 x dia po	

Cryptococose – doença causada pelo *Cryptococcus neoformans*

Tratamento

Meningite criptocócica e a mais frequente manifestação da cryptococose. Infecção criptocócica pode também causar pneumonite que é difícil de distinguir da pneumonia pneumocística. A infecção pode envolver outros órgãos ou ser disseminada

Profilaxia primária: Um ensaio clínico randomizado de larga escala em África (o ensaio REALITY [5] mostrou que uma profilaxia melhorada para infeções em doentes severamente imunodeprimidos (< 50 CD4 células/μL) incluindo INH 12 semanas, fluconazol 100 mg/dia por 12 semanas, azitromicina 500 mg/dia por 5 dias e albendazol 400 mg dose única pode diminuir as infeções oportunistas no geral (incluindo a meningite criptocócica) e mortalidade. Dada a diferente epidemiologia das infeções oportunistas em África e na Europa estes resultados podem não ser transponíveis para os países europeus.

Diagnóstico: microscopia positiva OU deteção de antígeno sérico ou no LCR OU cultura de LCR, sangue ou urina. Antígeno criptocócico sérico deve ser pesquisado em todos os novos caso de pessoas que vivem com VIH com contagem de CD4 < 100 células/μL. Ver tratamento preventivo abaixo

Tratamento (Meningite criptocócica e Cryptococose disseminada)

14 dias de tratamento de indução, seguido de 8 semanas de consolidação, seguidos de profilaxia secundária durante pelo menos 12 meses. Parar se contagem CD4 > 100 células/μL e CV VIH indetetável durante mais de 3 meses.

	Fármaco	Dose	Observações
Tratamento preventivo	fluconazol	800 mg 1 x dia po por 2 semanas seguido por 400 mg 1 x dia po por 8 semanas	Em caso de: - antígeno criptocócico positivo no soro - indivíduo assintomático com CD4 < 100 células/μL - meningite criptocócica, pulmonar ou infeção noutra local excluídas
Tratamento de indução	anfotericina B lipossómica + flucitosina	3 mg/kg 1 x dia iv 25 mg/kg 4 x dia po	14 dias - Repetir punção lombar (PL), até pressão de abertura < 20 cm H ₂ O: - se cultura de LCR estéril, mudar para oral - PL de repetição e drenagem lombar são cruciais para gerir a pressão intracraniana aumentada e associadas ao aumento da sobrevivência - Os corticóides não reduzem a pressão intracraniana e podem ser prejudiciais, estando contra-indicados - A dose de flucitosina deve ser adaptada à função renal - Adiar início de TAR pelo menos 4 semanas, dado que início precoce da TAR está associado com diminuição de sobrevivência - Devido à elevada nefrotoxicidade, anfotericina B desoxicolato deve ser usada apenas se anfotericina B lipossómica não estiver disponível. - Flucitosina poderá não estar disponível em todos os países da Europa. Ponderar substituir por fluconazol 800 mg durante a fase de indução - Em situações de limite de recursos, um ensaio clínico randomizado de larga escala sugeriu que 1 semana anfotericina B + flucitosina ou 2 semanas de fluconazol 1200 mg 1x/dia + flucitosina podem ser regimes de indução aceitáveis [6]
	ou anfotericina B desoxicolato + flucitosina	0.7 mg/kg 1 x dia iv 25 mg/kg 4 x dia po	
Terapêutica de consolidação	fluconazol	400 mg 1 x dia po (dose de carga 800 mg 1ª dia)	8 semanas. Ver Interações Medicamentosas entre TAR e outros Medicamentos

Profilaxia secundária / Tratamento de manutenção			
Pelo menos durante 12 meses			
Considerar parar: se contagem CD4 >100 células/μL e CV VIH indetetável durante mais 3 meses			
	Fármaco	Dose	Observações
	fluconazol	200 mg 1 x dia po	Ver Interações Medicamentosas entre TAR e outros Medicamentos

Candidose

Candidose orofaríngea			
Diagnóstico: aparência clínica típica, ver Interações Medicamentosas entre TAR e outros Medicamentos , para todos os tratamentos azólicos			
Alternativas de 1ª linha	Fármaco	Dose	Observações
	fluconazol	150-200 mg 1 x dia po	Toma única ou até melhoria (5-7 dias)
	nistatina	3-6 cp orodispersíveis 400000U (solução oral 4-6 mL)/d	7-14 dias
ou anfotericina B	suspensão oral 1-2 g 2 - 4 x dia		
Esofagite			
Diagnóstico definitivo: observação microscópica na endoscopia, OU histologia por biópsia, OU citologia da superfície da mucosa			
Diagnóstico presuntivo: se 1.Instalação recente de disfagia E 2. Candidose orofaríngea			
Alternativas de 1ª linha	Fármaco	Dose	Observações
	fluconazol	400 mg 1x dia ou 400 mg dose de carga, seguido de 200 mg 1x dia po	3 dias 10-14 dias
	considere posaconazol ou voriconazol ou caspofungina e outras equinocandinas	400 mg 2 x dia po 200 mg 2 x dia po 70 mg iv 1x dia 1, seguido de 50 mg 1 x dia	Em caso de doença refratária, tratar de acordo com teste de resistência. Adaptar as doses de posaconazol e voriconazol à MIC da Candida e concentrações do vale terapêutico.

Histoplasmose (*Histoplasma capsulatum*)

Tratamento			
Em regiões altamente endémicas (Guiana Francesa), é a IO mais prevalente.			
Diagnóstico: deteção de antígeno no sangue, urina ou lavado broncoalveolar OU por microscopia positiva OU cultura micológica positiva no sangue, urina, lavado broncoalveolar, LCR ou tecido biopsado OU PCR a partir de sangue ou outra amostra clínica. Testes comerciais de antígeno não estão disponíveis em todos os países europeus e protocolos de PCR estão a ser desenvolvidos mas ainda não são rotina laboratorial. Testes para as galactomananas de <i>Aspergillus</i> podem ser úteis no diagnóstico de infeções disseminadas visto ocorrer reactividade cruzada.			
Nota: o LCR, que habitualmente apresenta pleocitose linfocitária, é usualmente negativo em microscopia e cultura. Há maior sensibilidade através da deteção de antígeno ou anticorpo para histoplasmose. O diagnóstico clínico com antígeno ou anticorpo para histoplasmose negativos no LCR é possível, caso haja histoplasmose disseminada e a infeção no SNC não é explicável por outra causa			
Fluconazol não deve ser usado para tratamento. Há pouca evidência clínica para o uso de voriconazol ou posaconazol. Precaução com interações dos azóis com ARV, ver Interações medicamentosas entre TAR e outros medicamentos . É recomendado a medição da concentração plasmática de itraconazol para otimizar tratamento, e itraconazole em suspensão oral é preferível por melhor biodisponibilidade. Concentração sérica de itraconazole deve ser pelo menos 1 mcg/mL se medida com cromatografia líquida de alta resolução (HPLC).			
	Fármaco	Dose	Observações
Histoplasmose disseminada severa	Terapêutica de indução: anfotericina B lipossómica Terapêutica de consolidação: itraconazol	3 mg/kg 1 x dia iv 200 mg 3 x dia po por 3 dias, seguido de 200 mg 2 x dia po	Por 2 semanas ou até melhoria clínica Mínimo 12 meses
Histoplasmose disseminada moderada	itraconazol	200 mg 3 x dia po por 3 dias, seguido de 200 mg 2 x dia po	Mínimo 12 meses
Meningite por histoplasma	Terapêutica de indução: anfotericina B lipossómica Terapêutica de consolidação: itraconazol	5 mg/kg 2 x dia iv 200 mg 2 - 3 x dia po	Por 4-6 semanas Mínimo 12 meses e até resolução das alterações identificadas no LCR. Medir concentração plasmática de itraconazol
Profilaxia secundária / Tratamento de manutenção			
Parar: se contagem CD4 > 150/μL, TAR e CV VIH indetetável > 6 meses, culturas de sangue negativas para fungos, antígeno para <i>histoplasma</i> < 2μg/L ou PCR negativo, se disponível, e tratamento > 1 ano.			
Considerar terapêutica supressiva de longo-prazo nos casos de meningite severa ou de recidiva apesar de tratamento adequado			
	itraconazol	200 mg 1 x dia po	

Talaromicose (*Talaromyces* (anterior *Penicillium marneffe*))

Tratamento [7]

Considere diagnóstico em pessoas que vivem com VIH em países da Ásia.

Diagnóstico: Detecção de antígeno sérico, urina ou fluido broncoalveolar, OU microscopia positiva, OU cultura micológica de sangue, urina ou fluido broncoalveolar, LCR ou biópsia de tecido ou PCR do sangue OU outras amostras clínicas.

Testes para galactomananas de podem ser informativos no diagnóstico de infeções disseminadas visto existir reactividade cruzada.

	Fármaco	Dose	Observações
Talaromicose severa disseminada	Terapia de indução: anfotericina B lipossomal	3 mg/kg 1x dia iv	Por 2 semanas ou até melhoria clínica
	Terapia de Consolidação: itraconazol	200 mg 3 x dia po por 3 dias, seguido de 200 mg 2x dia po	Pelo menos 10 semanas (seguido de profilaxia secundária)
Talaromicose moderada	itraconazol	200 mg 3x dia po por 3 dias, seguido de 200 mg 2 x dia po	Por 8 semanas (seguido de profilaxia secundária)

Profilaxia secundária / Maintenance therapy

Profilaxia secundária: itraconazol 200 mg 1x dia po

Parar: se contagem CD4 > 100 células/μL e CV VIH Indetectável durante 6 meses, cultura fúngica de sangue negativa ou PCR negativo/ antígeno negativo

Infeções por vírus *Herpes simplex* (VHS)

Tratamento

Diagnóstico: teste para anticorpo/ PCR/ cultura ou zaragatoa/ LCR/ biópsia. Manifestação clínica de lesões cutâneas típicas suspeitas

Durante tratamento: vigiar função renal, ajusta dose no caso de comprometimento renal

	Fármaco	Dose	Observações
HVS genital / mucocutâneo inicial e recorrente			Ver Saúde sexual e Reprodutiva de mulheres e homens que vivem com VIH , página 80
Lesões mucocutâneas severas	aciclovir	5 mg/kg 3x dia iv	Assim que as lesões começarem a regredir mudar para tratamento per os até as lesões cicatrizarem
Encefalite	aciclovir	10 mg/kg 3x dia iv	14-21 dias
Infeção mucocutânea por VHS resistente ao aciclovir	foscarnet	90 mg/kg 2x dia iv	Manter até resposta clínica

Infeções por vírus *Varicella zoster* (VZV)

Tratamento

Diagnóstico: manifestação clínica típica com/sem teste para anticorpo OU teste para anticorpo/ PCR/ cultura ou zaragatoa/ LCR/ biópsia

Durante tratamento: vigiar função renal, ajusta dose no caso de comprometimento renal

	Fármaco	Dose	Observações
Infeção primária por Varicella (exantema)	valaciclovir	1000 mg 3x dia po	5-7 dias
Herpes Zoster (zona): Não disseminada	valaciclovir	1000 mg 3x dia po	7-10 dias
	ou famciclovir	500 mg 3x dia po	7-10 dias
	ou aciclovir	800 mg x 5/day po	
Herpes Zoster: disseminada	aciclovir	10 mg/kg 3x dia iv	10-14 dias
Encefalite (incluindo vasculite)	aciclovir	10-15 mg/kg 3x dia iv	14-21 dias

Infeções por citomegalovírus (CMV)

Tratamento			
Diagnóstico de retinite: manifestações clínicas típicas de lesão da retina E resposta ao tratamento. PCR do humor vítreo ou aquoso é opcional Diagnóstico de esofagite/colite: presença endoscópica de ulcerações E imagem histopatológica típica (celular/ corpos de inclusão nucleares) Diagnóstico de encefalite/mielite: manifestações clínicas E PCR positivo no LCR E exclusão de outras patologias. Teste para anticorpo e PCR no sangue não são informativos no diagnóstico da doença de órgão-alvo. Durante tratamento: vigiar função renal, ajusta dose no caso de comprometimento renal			
	Fármaco	Dose	Observações
Retinite, lesões com compromisso imediato da visão	ganciclovir	5 mg/kg 2 x dia iv	3 semanas, seguido de profilaxia secundária
	ou foscarnet	90 mg/kg 2 x dia iv	Usar Foscarnet como alternativa se toxicidade ou resistência a ganciclovir. Alguns peritos sugerem adicionar injeções intravítreas de ganciclovir (2 mg) ou foscarnet (2.4 mg) 1-4 doses durante 7-10 dias combinação com tratamento sistêmico para CMV
Retinite, lesões pequenas e periféricas da retina	valganciclovir	900 mg 2x dia po (à refeição)	2-3 semanas, seguido de profilaxia secundária
	ou foscarnet	90 mg/kg 2 x dia iv	
Esofagite/Colite	ganciclovir	5 mg/kg 2 x dia iv	3-6 semanas, até resolução dos sintomas seguido de profilaxia secundária
	ou foscarnet	90 mg/kg 2 x dia iv	
	ou valganciclovir	900 mg 2 x dia po (à refeição)	No caso de doença moderada e via oral tolerada
Encefalite/Mielite	ganciclovir	5 mg/kg 2 x dia iv	Tratar até à resolução dos sintomas e fim da replicação do CMV no LCR (PCR negativa no LCR). Individualizar tratamento de acordo com sintomatologia e resposta ao tratamento. Existem recomendação quanto ao uso combinado de ganciclovir e foscarnet
	foscarnet	90 mg/kg 2 x dia iv	

Profilaxia secundária / Tratamento de manutenção: Retinite por CMV

Parar: Se contagem CD4 > 100 células/μL and CV VIH indetectável durante mais de 3 meses

Regimes listados são opções terapêuticas alternativas	valganciclovir	900 mg 1x dia po (à refeição)	
	ou ganciclovir	5 mg/kg 1x dia (x 5 dias/semana) iv	
	ou foscarnet	90-120 mg/kg 1x dia (x 5 dias/semana) iv	
	ou cidofovir + probenecid +hidratação com soro fisiológico	1 x 5 mg/kg cada 2 semanas iv	

Leucoencefalopatia progressiva multifocal (LEMP)

Tratamento	
Diagnóstico definitivo (laboratorial): evidência de ADN do vírus JC no LCR E presença de imagem clínica-radiológica compatível Diagnóstico definitivo (histológico): achados histológicos típicos com evidência in situ de antígeno do vírus JC E ou presença de ADN do vírus JC E presença de imagem clínica-radiológica compatível Diagnóstico presuntivo: imagem clínica-radiológica compatível se ADN de vírus JC no LCR negativo ou não realizado. ADN do vírus no plasma pode ser complementar no diagnóstico de LEMP, sobretudo se LCR não estiver disponível. Pode ser também um marcador da progressão da doença [8].	
Pessoas sem TAR	Iniciar TAR de imediato (seguir as recomendações gerais para o tratamento, ver Recomendações para o início de TAR em pessoas que vivem com VIH sem exposição anterior a ARV) Os Ilnt devem ser os medicamentos preferenciais, dado a importância da rápida reconstituição imunitária na LEMP. Deve ser prestada especial atenção ao SIRI. Ver Secção sobre SIRI
Pessoas sob TAR, em falência virológica	Otimizar TAR (seguir as recomendações gerais para o tratamento, ver Falência Virológica) Os Ilnt devem ser os medicamentos preferenciais, dado a importância da rápida reconstituição imunitária na LEMP. Deve ser prestada especial atenção ao SIRI. Ver Secção sobre SIRI
Pessoas sob TAR, em tratamento eficaz durante semanas-meses	Manter TAR prescrita
Nota: Não há tratamento específico para a infecção por vírus JC que tenha provado ser eficaz na LEMP além de relatos clínicos anedóticos, logo não existem recomendações para o uso de medicamentos que tenham sido usados previamente ou ocasionalmente para a LEMP: IFN-Alpha, cidofovir, corticosteróides (exceto no tratamento de SIRI-LEMP, ver Secção sobre SIRI , citarabina, imunoglobulinas iv, mefloquina, mirtazapina. Abordagens recentes de base imune demonstraram alguma eficácia, incluindo Interleucina-7, infusão de células T HLA-compatíveis específicas para o poliomavírus, inibidores anti-PD1, não há porém dados conclusivos que apoiem tais recomendações no uso clínico.	

Angiomatose bacilar (*Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*)

Tratamento			
Diagnóstico: histologia típica			
	Fármaco	Dose	Observações
	doxiciclina	100 mg 2x dia po	Até melhoria (até 2 meses)
	ou claritromicina	500 mg 2x dia po	Interações possíveis com ARV, ver Interações Medicamentosas entre TAR e outros Medicamentos

Infeções com Micobactéria não-tuberculosas (MNT) (*M. avium* complex, *M. genavense*, *M. kansasii*)

Profilaxia primária			
Profilaxia primária Não recomendada caso TAR tenha iniciado Considerar profilaxia para pessoas com contagem CD4 < 50 células/μL que permanecem com CV detectável em TAR (VIH resistente aos fármacos sem opções para alcançar controle virológico); e se não houver suspeita de MAC disseminada antes de iniciar			
	Fármaco	Dose	Observações
Regimes listados são opções terapêuticas alternativas	azitromicina	1200-1250 mg/semana po	Verificar interações com ARV, ver Interações Medicamentosas entre TAR e outros Medicamentos
	ou claritromicina	500 mg 2 x dia po	
Tratamento			
Diagnóstico: manifestações clínicas e cultura de sangue, nódulos linfáticos, medula óssea ou outros espécimes habitualmente estéreis. Para qualquer tratamento, verificar interações com ARV, ver Interações Medicamentosas entre TAR e outros Medicamentos			
Complexo <i>Mycobacterium avium-intracelular</i> (MAC)			
Preferido	claritromicina + etambutol +/- rifabutina	500 mg 2x dia po 15-20 mg/kg 1 x dia po 300 mg 1 x dia po (ou 150 mg 1 x dia se IP)	12 meses, seguido de profilaxia secundária A rifabutina está sobretudo indicada se suspeita de resistências a macrólidos ou etambutol, imunodeficiência severa (contagem CD4 < 50 células/μL), elevada carga bacteriana (> 2 *log de UFC/mL no sangue), sem TAR
	rifabutina pode ser substituída por: + levofloxacina ou + ampicacina	500 mg 1 x dia po 10-15 mg/kg 1 x dia iv	levofloxacina ou ampicacina quarto fármaco disponível para a doença disseminada ou severa/refratária (sem dados sobre benefício clínico adicional)
	azitromicina + etambutol	500 mg 1 x dia po 15-20 mg/kg 1 x dia po	Considerar adicionar os medicamentos como acima descrito
<i>Mycobacterium kansasii</i>			
	rifampicina + isoniazida + etambutol	600 mg 1 x dia po (ou rifabutina 300 mg 1x dia po) 300 mg 1 x dia po 15-20 mg/kg 1 x dia po	12 meses após cultura negativa
	ou rifampicina + claritromicina + etambutol	600 mg 1 x dia po (ou rifabutina 300 mg 1x dia po) 500 mg 2 x dia po 15-20 mg 2 x dia po	12 meses após cultura negativa
Profilaxia secundária / Tratamento de manutenção para MAC			
Parar: Se contagem CD4 > 100 células/μL e CV VIH indetetável durante mais de 6 meses e tratamento para MAC durante pelo menos 12 meses			
Infeção Complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) Regimes listados são opções terapêuticas alternativas	claritromicina + etambutol	500 mg 2 x dia po 15-20 mg/kg 1 x dia po	
	ou azitromicina + etambutol	500 mg 1 x dia po 15-20 mg/kg 1 x dia po	

Criptosporidíase (*C. parvum*, *C. hominis*)

Tratamento			
Diagnóstico de criptosporidíase em PVVIH é realizado com diarreia crónica, maioritariamente em casos com contagem de CD4 < 100 células/μL por imunofluorescência, coloração ácido-álcool resistente, antígeno do <i>Cryptosporidium</i> ou PCR de fezes ou tecidos. Se diarreia durar > 4 semanas, o diagnóstico de criptosporidíase é definidor de SIDA.			
O ponto central deste tratamento é a indução de TAR para restaurar a imunocompetência com contagem CD4 > 100 células/μL. As medidas adicionais são tratamento sintomático, rehidratação e manutenção electrolítica. Todos os seguintes tratamentos antiprotozoários podem ser usados adicionalmente à TAR nos casos graves, mas são insuficientes para erradicar os protozoários se não houver a restauração imunitária.			
	Fármaco	Dose	Observações
	nitazoxanida	500-1000 mg 2 x dia po	14 dias
	ou paromomicina	500 mg 4 x dia po	14-21 dias

Cistoisporíase (*Cystoisospora belli*, previamente *Isospora belli*)

Tratamento			
Cistoisporíase definidora de SIDA pode apenas ser definido nos casos de diarreia crónica (> 4 semanas) através de fluorescência UV ou microscopia das fezes, aspirados duodenais ou biópsia do tecido intestinal. Diagnóstico de cistoisporíase é feito em pessoas com diarreia crónica, através de fluorescência UV ou microscopia das fezes, aspirados duodenais ou biópsia de tecido intestinal. Se diarreia durar > 4 semanas, o diagnóstico é definidor de SIDA. Além do tratamento protozoário, as medidas adicionais são tratamento sintomático, rehidratação e manutenção electrolítica			
	Fármaco	Dose	Observações
Terapia de 1ª linha	TMP-SMX	1600/320 mg 2 x dia po ou 800/160 mg 2 x dia po	Mínimo de 10 dias, aumentar duração para 3-4 semanas, se sintomas piorarem ou persistirem Mínimo de 10 dias, aumentar duração para 2 x 2 comprimidos/dia, se sintomas piorarem ou persistirem
Tratamento alternativo, se TMP-SMX não tolerado	pirimetamina + ácido folínico ou ciprofloxacina	50-75 mg 1 x dia po 10-15 mg 1 x dia po 500 mg 2 x dia po	10 dias Vigiar quanto a mielotoxicidade, sobretudo neutropénia, para pirimetamina 7 dias
Profilaxia secundária/ Tratamento de manutenção			
Parar: se contagem CD4 > 200 células/μL e CV VIH indetetável durante 6 meses e sem sinais de cistoisporíase persistente			
Terapia de 1ª linha	TMP-SMX	800/160 mg t3 x semana po ou 800/160 mg 1 x dia po ou 1600/320 mg 3 x seman po	
Tratamento alternativo, se TMP-SMX não tolerado	pirimetamina + ácido folínico	25 mg 1 x dia po 10-15 mg 1 x dia po	Vigiar quanto a mielotoxicidade, sobretudo neutropénia, para pirimetamina

Leishmaniose

Treatment			
Diagnóstico: microscopia ou PCR em esfregaços, fluídos corporais ou tecido			
	Fármaco	Dose	Observações
Terapia de 1ª linha	anfotericina B lipossómica	2-4 mg/kg 1 x dia iv durante 10 dias consecutivos	Seguido de profilaxia secundária
	ou anfotericina B lipossómica	4 mg/kg a x dia iv nos dias 1-5, 10, 17, 24, 31 s 38	
Tratamento alternativo	anfotericina B complexo lipídico	3 mg/kg 1 x dia iv	10 dias
	ou anfotericina B desoxcolato	0.5-1 mg/kg 1 x dia iv (dose total 1.5-2 g)	
	ou sal de antinimónio pentavalente (Glucantime®)	20 mg/kg 1 x dia iv ou im	4 semanas
	ou miltefosina	100 mg/kg 1 x dia po	4 semanas
Profilaxia secundária/ Tratamento de manutenção			
Considerar parar: se contagem CD4 > 200-350 células/μL e CV VIH indetetável durante mais de 3 meses, sem recaída durante pelo menos 6 meses e PCR negativo no sangue ou antígeno na urina negativo			
Terapia de 1ª linha	anfotericina B lipossómica	4 mg/kg cada 2-4 semanas iv	
	ou anfotericina B complexo lipídico	3 mg/kg cada 3 semanas iv	
Tratamento alternativo	sal de antinimónio pentavalente (Glucantime®)	20 mg/kg cada 4 semanas iv/im	
	ou miltefosina	100 mg 1 x dia po	
	ou pentamidina	300 mg cada 3 to 4 semanas iv	

Diagnóstico e tratamento de TB em pessoas que vivem com VIH

Tratamento da TB em pessoas que vivem com VIH

O tratamento padrão de TB nas pessoas que vivem com VIH inclui a escolha adequada de TAR, ver tabela abaixo e [TAR na co-infecção TB/VIH](#). Ver o módulo vídeo online [TB and HIV Co-infection-Part 1](#) e [TB and HIV Co-infection Part 2](#) do curso Clinical Management of HIV da EACS

Doença	Medicamento	Dose ⁱ	Observações [*]
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> suscetível [9]			
Fase inicial	rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol	Com base no peso	Fase inicial durante 2 meses, seguido da Fase de continuação (rifampicina+isoniazida) de acordo com o tipo de TB (veja abaixo). Possibilidade de retirar o etambutol se <i>M. tuberculosis</i> totalmente sensível aos medicamentos. Pode-se efetuar terapêutica corticosteróide preventiva para evitar SIRI
Alternativa	rifabutina + isoniazida + pirazinamida + etambutol	Com base no peso	Fase inicial durante 2 meses, seguido da Fase de continuação de acordo com o tipo de TB (veja abaixo). Possibilidade de retirar o etambutol se <i>M. tuberculosis</i> totalmente sensível aos medicamentos.
Fase de continuação	rifampicina/rifabutina + isoniazida de acordo com o tipo de TB		Duração total da terapia: 1. Pulmonar, sem resistências: 6 meses 2. Pulmonar com cultura positiva às 8 semanas de tratamento: 9 meses 3. Extrapulmonar com envolvimento do SNC ou disseminado: 9-12 meses 4. Extrapulmonar com envolvimento ósseo ou articular: 6-9 meses

^{*}Os regimes intermitentes (2-3 x semana) estão contra-indicados nas pessoas que vivem com VIH. A omissão de tomas pode conduzir a falência terapêutica, recidiva, ou aquisição de resistência aos antibacilares. [10]

ⁱ Para detalhes de dose, veja separadamente a tabela de doses medicamentosas para, página 117

Diagnóstico de TB multirresistente (TBMR)/ TB extremamente resistente (TBXDR)
Deve-se suspeitar de TBMR/TBXDR no caso de: • Tratamento prévio de TB • Contato com caso index com TBMR/TBXDR • Nascimento, viagem ou trabalho em área endêmica de TBMR • História de má adesão ao tratamento • Sem melhoria clínica sob terapêutica padrão e/ou expectoração positiva após 2 meses de terapêutica para TB ou cultura positiva aos 3 meses • Sem abrigo/residência em albergue em certos países, encarceramento atual/recente • Áreas com alta prevalência de TBMR/TBXDR TBMR: resistente à isoniazida e rifampicina. TBXDR: resistente à isoniazida, rifampicina, quinolonas e a pelo menos um dos seguintes medicamentos injetáveis: canamicina, capreomicina ou amicacina.
Deteção rápida
A Gene Xpert ou tecnologia semelhante tem a vantagem de detetar de forma rápida a presença de resistência à rifampicina. O teste de suscetibilidade aos medicamentos é importante na otimização do tratamento. Alguns países não dispõem das técnicas acima referidas e usam a abordagem empírica.
Tratamento de tuberculose resistente
TB resistente à INH [11] • RIF ou RIB +PZA + EMB 2 meses e RIF ou RFB + E 10 meses • RIF + E + Z + um FQ por 6 meses Alguns especialistas recomendam adicionar e FQ na fase intensiva e substituir E pelo FQ na fase de continuação TB resistente à rifampicina e TBMR/TBXDR Tratamento da TBMR/TBXDR deve ser feito por especialistas. A OMS publicou recentemente novas linhas orientadoras [12]. O tratamento pode variar de acordo com cada especialista. Terapia inicial deve incluir 4 medicamentos provavelmente eficazes para a TB, e o tratamento deve incluir pelo menos 3 fármacos activos após a bedaquilina ser interrompida. A adesão ao tratamento é fundamental. Se necessário, cada dose de regime TBMR/TBXDR deve ser ministrada como DOT durante todo o tratamento. Cirurgia: Ressecção pode ser parte do tratamento para pessoas seleccionadas, com foco pulmonar de TBMR/TBXDR

Opções terapêuticas	
Os regimes empíricos deverão ser reavaliados e alterados sempre que necessário quando estiverem disponíveis os resultados dos testes de sensibilidade aos fármacos.	
Grupo A: Inclua todos os 3 medicamentos	• levofloxacina (LFX) or moxifloxacina (MFX) • bedaquilina(BED) • linezolida (LZD)
Grupo B: Adicione um ou ambos os medicamentos	• clofazimina (CFZ) • cicloserina (CS) ou terizidona (TRD)
Grupo C: Adicione para completar os regimes quando os medicamentos dos grupos A e B não puderem ser usados	• etambutol (E) • delamanida (DLM) • pirazinamida (Z) • amicacina (Am) (ou estreptomicina (S) – somente se susceptível) • imipenem–cilastatina (IPM-CLN) • meropenem (MPM) com amoxicilina/ác.clavulânico (AMX/CLV) • etionamida (ETO) ou protonamida (PTO) • ác. para-aminosalicílico (PAS)
Duração do tratamento de TBMR/TBXDR	
6 meses de fase intensiva com 4 ou mais medicamentos, seguidos por 12-14 meses com 3 medicamentos dependendo dos resultados. Pessoas rifampicina-resistentes ou TBMR sem tratamento prévio com medicamentos de segunda linha e naqueles com resistência a fluoroquinolonas e injetáveis de segunda linha foram excluídos o considerados altamente ineficazes, um regime TBMR mais curto de 9-12 meses pode ser implementado como opção aos convencionais [13,14]. Para TBXDR, uma combinação de pretomanida, bedaquilina, e linezolida durante 6 meses (3 meses mais se cultura for positiva ao 4 th mês) tem resultados promissores [15]	
Interações medicamentosas entre TAR e combinações para TBMR/TBXDR	
No tratamento de TBMR/TBDR, a revisão em detalhe as interações e toxicidades potenciais antes de iniciar TAR é obrigatória.	

Tuberculose latente	
Indicação: teste de tuberculina > 5 mm ou IGRAs positivo ou contato com tuberculose ativa. Ver Avaliação de pessoas com infecção crônica pelo VIH na visita inicial e seguintes	
Algumas recomendações nacionais consideram etnia, valor CD4 e utilização de TAR para definir a indicação para tratamento da tuberculose latente.	
Combinação*	Observações
isoniazida (INH) 5 mg/kg/dia (max. 300 mg) po + piridoxina (Vit B6) 25 mg/dia po	6-9 meses Considerar duração de 9 meses em países com alta prevalência de TB
rifampicina 600 mg/dia po ou rifabutina ** po (dose de acordo com TAR)	4 meses, verificar interações com ARV, ver Interações medicamentosas entre ARVs e Não ARVs e tabela de Interações medicamentosas relevantes de TAR co-administrada com rifampicina e rifabutina, página 20
rifampicina 600 mg/dia po ou rifabutina ** po (dose de acordo com TAR) + isoniazida 5 mg/kg/dia (max 300 mg) po + piridoxina (Vit B6) 25 mg/dia po	3 meses, verificar interações com ARV, ver Interações medicamentosas entre ARVs e Não ARVs e tabela de Interações medicamentosas relevantes de TAR co-administrada com rifampicina e rifabutina, página 20
rifampicina 600 mg x 2/semana po + isoniazida 900 mg x 2/semana po + piridoxina (Vit B6) 300 mg x 1/semana po	3 meses, verificar interações com ARV, ver Interações medicamentosas entre ARVs e Não ARVs
rifapentina *** 900 mg x 1/semana po + isoniazida 900 mg x 1/semana po	3 meses, rifapentina ainda não está disponível na Europa
rifapentina 450 mg (< 45 kg) ou 600 mg (> 45 kg) /dia po + isoniazida 300 mg/dia po + piridoxina (Vit B6) 25 mg/dia po [16]	4 semanas, rifapentina ainda não está disponível na Europa

* Podem ser considerados outros regimes preventivos se risco elevado de infeção latente com TBMDR/XDR

** Rifabutina não é uma combinação recomendada pela OMS

*** Rifapentina não está aprovada pela EMA

Dose de Medicamentos para TB [12,17]

Nome do medicamento	Dose	Observações
Medicamentos de primeira linha		
Isoniazida	5 mg/kg 1 x dia (dose usual 300 mg)	Máx 375 mg 1 x dia Atenção: neurotoxicidade, adicione piridoxina 20 mg 1 x dia
Rifampina	10 mg/kg 1 x dia (dose usual 600 mg)	Rifampina não é recomendada em pessoas que tomem IP, ETR, RPV, EVG/c ou TAF, ver Interações medicamentosas entre medicamentos não ARV e ARV e tabela Interações medicamentosas importantes para TAR co-administrada com rifampicina e rifabutina, página 20
Rifabutina sem IP, EFV, RPV com IP com EFV com TAF or EVG/c	5 mg/kg 1 x dia (dose usual 300 mg) 150 mg 1 x dia 450-600 mg 1 x dia Não recomendada	
Pirazinamida 40-55 kg 56-75 kg 76-90 kg > 90 kg	1000 mg 1 x dia 1500 mg 1 x dia 2000 mg 1 x dia 2000 mg 1 x dia	
Etambutol 40-55 kg 56-75 kg > 75 kg	800 mg 1 x dia 1200 mg 1 x dia 1200 mg 1 x dia	Máx 1600 mg 1 x dia Atenção: neurite óptica Visão à cores de base deve ser testada
Outros medicamentos		
Levofloxacina 30-46 kg > 46 kg	750 mg 1 x dia 1000 mg 1 x dia	Máx 1500 mg 1 x dia
Moxifloxacina	400 mg 1 x dia	Máx 800 mg 1 x dia (utilizada num regime padrão TBMR mais curto) Monitorar ECG quanto ao prolongamento de QT
Bedaquilina	400 mg 1 x dia por 2 semanas 200 mg 1 x dia 3 doses/semana por 22 semanas	EFV, ETV: potencial redução de disponibilidade e atividade de bedaquilina. Não recomendada Regimes potenciados: aumento na disponibilidade de bedaquilina. Risco potencial de prolongamento de intervalo QT, monitorização de ECG monitoring recomendada. Evitar co-administração > 14 dias
Linezolida	600 mg 1 x dia	Máx 1200 mg 1 x dia Atenção: efeitos secundário hematológicos e neurotoxicidade, incluído neuropatia óptica
Clofazimine	100 mg 1 x dia	Alternativa: 200 mg por 2 meses seguido de 100 mg 1 x dia Atenção: toxicidade cutânea Monitorar ECG quanto ao prolongamento de QT
Cicloserina ou terizidona 30-46 kg > 46 kg	500 mg 1 x dia 750 mg 1 x dia	Máx 1000 mg 1 x dia Atenção: neurotoxicidade; adicionar piridoxina, até 50 mg/250 mg cicloserina
Delamanida	100 mg 2 x dia por 24 semana	Monitorar ECG quanto ao prolongamento de QT
Imipenem/cilastatina	1000/1000 mg 2 x dia iv	
Meropenem	1000 mg 3 x dia iv	
Amoxicillina/ ác. clavulânico	500/125 mg 3 x dia	Usar apenas com carbapenênicos (imipenem/meropenem)
Amicacina 30-35 kg 36-45 kg 46-55 kg > 55 kg	625 mg 1 x dia iv 750 mg 1 x dia iv 750-1000 mg 1 x dia iv 1000 mg 1 x dia iv	Depois de período inicial pode ser reduzida par 3x semana Audiometria de base recomendada Atenção: vigiar função renal, audiometria e níveis terapêuticos dos fármacos
Streptomcina	12-18 mg/kg 1 x dia iv	Máx 1000 mg 1 x dia iv
Etionamida ou protionamida 30-45 kg 46-70 kg > 70 kg	500 mg 1 x dia 750 mg 1 x dia 1000 mg 1 x dia	Atenção: toxicidade gastrointestinal; adicionar piridoxina, até 50 mg/250 mg protionamida
Ác. para aminosalicílico	4000 mg 2 x dia	Peso corporal > 70 kg pode ser aumentado 4000-6000 mg 2 x dia Atenção: toxicidade gastrointestinal

Ligações para os vídeos

Linhas Orientadoras EACS	Aulas em vídeo	Ligação para a aula
Infecção primária por VIH	When to Start ART Part 1	https://vimeo.com/197164442/93941a8e75
	When to Start ART Part 2	https://vimeo.com/197167665/3f00ac2634
	What ART to Start Part 1	https://vimeo.com/197374541/32232bd037
	What ART to Start Part 2	https://vimeo.com/197378793/215317ddab
Estratégias de mudança terapêutica para pessoas com supressão virológica	How to Change ART	https://vimeo.com/197161843/ae0c46e0be
Falência virológica	Adherence and Prevention of HIV Drug Resistance	https://vimeo.com/197381327/d7e972c0d5
Profilaxia Pré-Exposição	PrEP Part 1	https://vimeo.com/196714648/6a196a71a4
	PrEP Part 2	https://vimeo.com/196716750/a12a32989b
Classes de medicamentos e efeitos secundários de TAR	Adverse Effects and Monitoring	https://vimeo.com/197275138/3df1c99e55
Neoplasias malignas: Métodos de rastreio	Clinical Management of Cancers and HIV Part 1	https://vimeo.com/197398883/6cbeebb66e
	Clinical Management of Cancers and HIV Part 2	https://vimeo.com/197748761/68cc01229a
	Epidemiology of Cancers Part 1	https://vimeo.com/197749519/afea560124
	Epidemiology of Cancers Part 2	https://vimeo.com/197749948/e7e5062f2d
Prevenção de Doença cardiovascular	HIV and CVD, CKD, Endocrinology	https://vimeo.com/197488153/396253a733
Doença renal: Definição, Diagnóstico e tratamento	HIV and CVD, CKD, Endocrinology	https://vimeo.com/197488153/396253a733
Lipodistrofia: Prevenção e tratamento	HIV and CVD, CKD, Endocrinology	https://vimeo.com/197488153/396253a733
Algoritmo para diagnóstico e tratamento da disfunção neurocognitiva (DNC) associado ao VIH em pessoas sem outros factores de confusão	CNS and HIV Part 1	https://vimeo.com/197280954/e995f1c097
	CNS and HIV Part 2	https://vimeo.com/197370416/ee3655aa09
Procedimentos de diagnóstico para o VHC em pessoas com co-infecção de VHC/VIH	Hepatitis C and HIV Co-infection Part 1	https://vimeo.com/197259934/bc5cac91d1
	Hepatitis C and HIV Co-infection Part 2	https://vimeo.com/197261826/0462d2df0e
	Hepatitis C and HIV Co-infection Part 3	https://vimeo.com/197262690/a323b6cd72
Introdução às Infecções Oportunistas	HIV and the Management of IRIS Part 1	https://vimeo.com/197762901/a147257ffc
	HIV and the Management of IRIS Part 2	https://vimeo.com/197765956/9b61e5d15d
	Pulmonary Infections Part 1	https://vimeo.com/197388161/dc24235ab6
	Pulmonary Infections Part 2	https://vimeo.com/197389876/7c26fb8551
	Pulmonary Infections Part 3	https://vimeo.com/197392161/f90020ae21
	CNS and HIV-related Opportunistic Infections Part 1	https://vimeo.com/197752868/34462456dd
	CNS and HIV-related Opportunistic Infections Part 2	https://vimeo.com/197758431/6b2939c62a
Diagnóstico e tratamento de TB em pessoas que vivem com VIH	Tuberculosis and HIV Co-infection Part 1	https://vimeo.com/196723861/7a067d0254
	Tuberculosis and HIV Co-infection Part 2	https://vimeo.com/197161188/4e881b687c

Referências

A cor verde refere-se a referências específicas usadas na respetiva secção.
A cor preta refere-se a referências gerais usadas na respetiva secção.

Parte I Avaliação de pessoas que vivem com VIH na primeira consulta e nas consultas de seguimento

Ver referências da Parte IV

Parte II Terapêutica antirretroviral (TAR) em pessoas que vivem com VIH (PVVH)

- Insight Start study group: Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27; 373(9):795-807
- Cohen MS, Chen YQ, McAuley M et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission *N Engl J Med* 2016; 375:830-839. DOI: 10.1056/NEJMoa1600693
- Rodger, A. J., Cambiano, V., Bruun, T, et al for the PARTNER Study Group. 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. *Lancet* 2019, 393(10189), 2428–2438. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30418-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30418-0)
- Langewitz W, Denz M, Keller A, et al. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ* 2002;325: 682-683
- Glass TR, De Geest S, Hirschel B, et al.; Swiss HIV Cohort Study. Self-reported non-adherence to antiretroviral therapy repeatedly assessed by two questions predicts treatment failure in virologically suppressed patients. *Antivir Ther*. 2008;13(1):77-85
- WHO 2003 p.95-107
- Arroll, B., Goodyear-Smith, F., Crengle, S., Gunn, J., Fishman, T., Fal-lon, K., Hatcher, S. (2010). Validation of PHQ-2 and PHQ-9 to Screen for Major Depression in Primary Care Population. *Annals of Family Medicine*, 8(4), 348-353
- Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, et al. Depression and HIV AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *Acquir. Immune Defic Syndr*. 2011 Oct 1; 58(2):181-7
- Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010 Jun 1;24(9):1243-50
- a) Bowring AL, Gouillou M, Hellard M et al. Comparing short versions of the AUDIT in a community-based survey of young people. *BMC Public Health*. 2013 Apr 4;13(1):301
b) Manual for the Fast Alcohol Screen Test (FAST), available at <http://www.dldocs.stir.ac.uk/documents/fastmanual.pdf>
c) Hendershot CS, Stoner SA, Pantalone DW, et al. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Oct 1;52(2):180-202
- Fehr J, Nicca D, Langewitz W, Haerry D, Battegay M. Assessing a patient's readiness to start and maintain ART (Revision 2015). Available at http://www.ready4therapy.ch/pdf/cART_english.pdf
- NAMSAL ANRS 12313 Study Group. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 2019 Jul 24. doi: 10.1056/NEJMoa1904340
- Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med*. 2019 Jul 24. doi: 10.1056/NEJMoa190282
- Ryom L, Lundgren J, EL-Sadr W et al for D:A:D Lancet HIV 2018 Jun;5(6): e291-e300
- Halvas EK, Joseph K, Brandt L et al. Nonsuppressible viremia on ART from large cell clones carrying intact proviruses. *CROI 2019*. Oral abstract 23
- Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019 Jul 22 doi: 10.1056/NEJMoa1905230
- Török ME et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011 Jun 1; 52:1374
- Meintjes, G., Stek, C., Blumenthal, L., et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *New England Journal of Medicine* 2018, 379(20), 1915–1925. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa180076>
- De Castro N, Marcy O, Chazallon C, et al for ANRS 12300 Reflate TB2 study group. Virologic efficacy of Raltegravir vs. Efavirenz based antiretroviral treatment in HIV1-infected adults with tuberculosis: w48 results of the ANRS 12300 REFLATE TB2 Trial. *IAS 2019*.
- Hare C, Coll J, Ruane P et al. The phase 3 DISCOVER study: daily F/TAF or F/TDF for HIV preexposure prophylaxis. *CROI 2019*. Abstract # 104
- Mondi A, Lorenzini P, Taveilli A et al., "Effectiveness of Single- vs Multi-ple-Tablet Regimens as First-Line ART in ICONA Cohort," *CROI 2019*, #511
- Gallant, J., Lazzarin, A., Mills, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multi-centre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017, 390(10107), 2063–2072. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32299-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32299-7)
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013 Nov 7;369(19):1807-18.
- Sax, P. E., Pozniak, A., Montes, M. L., et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017, 390(10107), 2073–2082. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32340-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32340-1)
- Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR et al. Durable Efficacy of Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI Studies. *IAS 2019*.
- Molina, J.-M., Squires, K., Sax, P. et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet HIV* 2018, 5(5), e211–e220. [http://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30021-3](http://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30021-3)
- Orkin, C., Squires, K. E., Molina, J.-M., et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2019, 68(4), 535–544. <http://doi.org/10.1093/cid/ciy540>
- Raffi F, Babiker AG, Richert L et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir–emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Nov 29;384(9958):1942-51. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61170-3
- Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, et al; ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*. 2014 Oct 7;161(7):461-71
- Llibre, J. M., Hung, C.-C., Brinson, C., Castelli, F., Girard, P. M., Kahl, L. P., et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018, 391(10123), 839–849. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33095-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33095-7)
- van Wyk J, Ajana F, Bisshop F et al. Switching to DTG + 3TC Fixed-Dose Combination (FDC) Is Non-inferior to Continuing a TAF-Based Regimen (TBR) in Maintaining Virologic Suppression Through 24 Weeks (TANGO Study). *IAS 2019*
- Ford N, Shubber Z, Calmy A, et al. Choice of antiretroviral drugs for post-exposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2015 Jun 1;60 Suppl 3:S170-6
- Molina J.-M., Charreau I, Spire B., et al. For ANRS IPERGAY study group. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *The Lancet HIV* 2017, 4(9), e402–e410. [http://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30089-9](http://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30089-9)
- McCormack S, Dunn DT, Desai M et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 53–60



Parte III Interações medicamentosas e Outros Aspectos da Prescrição em PVVH

1. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-94
2. Sandkovsky S, Moore R, et al. Acceptable raltegravir and etravirine concentrations in plasma when administered via gastrostomy tube. *Pharmacotherapy*. 2012 Feb 31 (2); 142-147
3. Cattaneo D et al. *AAC* 2012
4. Jongbloed-de Hoon M et al. *JAIDS* 2017, 74 :571-574
5. Roskam-Kwint M et al. *J Antimicrob Chemother* 2018
6. Adkison K et al. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 42
7. Brown K et al. *EACS* 2017
8. <https://www.medicines.org.uk/emc/> (accessed on 28 May 2019)
9. Ashley C, Dunleavy A, editors. *The Renal Drug Handbook*. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2019
10. Holmes HM et al. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006
11. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2015
12. O'Mahony D et al. *Age Ageing* 2015
13. Good practice guidelines for the assessment and treatment of adults with gender dysphoria. *Royal College of Psychiatrists, London, 2013, Document CR181*
14. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Hembree WC et al. J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9):3132-54
15. Guidelines for the primary and gender-affirming care of transgender and gender nonbinary people. *Department of Family & Community Medicine, University of California, 2016*
16. Endocrine care of transpeople part I. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen. *Meriggiola MC, Gava G. Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015, 83(5):597-606

Parte IV Prevenção e tratamento de comorbidades em pessoas que vivem com VIH

1. <http://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway>
2. European Smoking Cessation Guidelines (http://www.ensp.org/sites/default/files/ENSP-ESCG_FINAL.pdf)
3. Calvo-Sanchez M et al. *HIV Med* 2015; 16: 201-210
4. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/index.htm
5. ESC/EAC Guidelines for the Management of Dyslipidaemias *Eur Heart J* September 2019
6. EHS 2013 Guidelines. *J. Hypertens*; 2013;7:1281-1357
7. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension *EHJ*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104
8. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005
9. American Diabetes association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2017 Abridged for Primary Care Providers *Clin Diabetes*. 2017 Jan;35(1):5-26
10. <https://kdigo.org/guidelines>
11. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference *Kidney Int*. 2018 Mar;93(3):545-559
12. Mocroft et al. for the D:A:D study. *PLoS Med*. 2015 Mar 31;12(3)
13. Scherzer R et al. for the VA cohort. *AIDS*. 2014 Jun 1;28(9):1289-95
14. Cai J, Osikowicz M, Sebastiani G. Clinical significance of elevated liver transaminases in HIV-infected patients. *AIDS* 2019 Jul 1;33(8):1267-1282
15. Roberto de Franchis on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015 63(3):743-752
16. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases *Hepatology*. 2017 Jan;65(1):310-335
17. Maurice JB et al. *AIDS* 2017; 31:1621-32
18. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) European Association for the Study of Obesity (EASO). *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402
19. Cohen MS, Chen YQ, McAuley M et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission *N Engl J Med* 2016; 375:830-839
20. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-pos-

itive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019; 393: 2428-38

21. Kooij KW et al. HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls. *AIDS*. 2016 Jan;30(2):241-50
22. Fried LP, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-56
23. Searle SD, et al. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008; 8:24
24. Koroukian SM, Schiltz N, Warner DF, Sun J, Bakaki PM, Smyth KA, et al. Combinations of chronic conditions, functional limitations, and geriatric syndromes that predict health outcomes. *J Gen Intern Med* 2016; 31:630-637
25. Dent E, et al. The Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jul 1;18(7):564-575
26. Theou O, et al Reversing Frailty Levels in Primary Care Using the CARES Model. *Can Geriatr J*. 2017 Sep; 20(3): 105-111
27. Eron JJ Jr, Lelievre JD, Kalayjian R et al. Safety of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in HIV-1-infected adults with end-stage renal disease on chronic haemodialysis: an open-label, single-arm, multicentre, phase 3b trial. *Lancet HIV* 2018 Dec 13. S2352-3018(18)30296-0. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30296-0
28. Michienzi SM, Schriever CA and Badowski ME. Abacavir/lamivudine/dolutegravir single tablet regimen in patients with human immunodeficiency virus and end-stage renal disease on hemodialysis. *Int J STD AIDS* 2019 doi: 10.1177/0956462418800865

Peters B, Post F, Wierzbicki AS et al. Screening for chronic co-morbid disease in people with HIV: the need for a strategic approach. *HIV Med*. 2013 Jan;14 Suppl 1:1-11

El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296

Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009 Nov 13;23(17):2337-45

Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97(6):425-32

De Wit S, Sabin CA, Weber R et al. Incidence and risk factors for new onset diabetes mellitus in HIV infected patients: the D:A:D study. *Diabetes care* 2008 Jun;31(6):1224-9

Tien PC, Schneider MF, Cox C et al. Association of HIV infection with incident diabetes mellitus: impact of using hemoglobin A1C as a criterion for diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Nov 1;61(3):334-40

Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 22;173(8):614-22

Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*. 2014 Jul 1;161(1):1-10

Worm SW, Sabin S, Weber R et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):318-30

Triant VA, Lee H, Hadigan C et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-2512

Islam FM, Wu J, Jansson et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012 Sep;13(8):453-68

Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurement from the FRAM study. *AIDS*. 2009 Sep 10;23(14):1841-9

Friis-Moeller N, Thibébaud R, Reiss P et al. for the D:A:D study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Oct;17(5):491-501

Rothman MS, Bessesen MT. HIV infection and osteoporosis: patho-physiol-

ogy, diagnosis and treatment options. *Curr Osteoporos Rep*. 2012 Dec;10(4):270-7

Ryom L, Mocroft A, Kirk O et al. on behalf of the D:A:D study group. Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-positive Persons with Normal Baseline Renal Function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013 May;207(9):1359-1369

Alsauskas ZC, Medapalli RK, Ross MJ. Expert opinion on pharmacotherapy of kidney disease in HIV-infected patients. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:691-704

J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7

J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7

Agüero F, Forner A, Manzano C et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2016 Feb;63(2):488-98

Jose M Miro, Torre-Cisneros J, Moreno et al. AGESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Jun-Jul;23(6):353-62

Van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, et al. Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review. *AIDS Patient Care STDS*. 2012 Oct;26(10):568-81

Mazuecos A, Fernandez A, Andres A, et al. Spanish Study Group Advances in Renal Transplantation (GREAT). Kidney transplantation outcomes in HIV infection: the European experience. *Am J Transplant*. 2011 Mar;11(3):635-6

Stock PG, Barin B, Murphy B et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2010 Nov 18;363(21):2004-14. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Mar 7;364(11):1082

Mocroft A, Kirk O, Reiss P et al. for the EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1667-78

Bonjoch A, Bayes B, Riba J, et al. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res* 2010;88:347-354

Chang HR, Pella PM. Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med* 2006;355:2158-2159

Gaspar G, Monereo A, Garcia-Reyne A et al. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with tenofovir: a call for caution. *AIDS* 2004;18:351-352

Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:1559-1585

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

Kovari H, Ledergerber B, Peter U et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;49:626-635

Weber R, Sabin CA, Friis-Moeller N et al. Liver related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: The D:A:D study. *Arch Intern. Med* 2006 Aug 14-28;166(15):1632-1641

Qurishi N, Kreutzberg C, Luchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003 Nov 22;362(9397):1708-13

http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm
www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf
<https://www2.health.vic.gov.au/ageing-and-aged-care/wellbeing-and-participation/healthy-ageing/falls-prevention/falls-prevention-tools>
<http://www.shelf.ac.uk/FRAX>
<http://www.hivpv.org/>

Parte V Avaliação clínica e tratamento da co-infecção pelo VHB e VHC em pessoas que vivem com VIH

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>
2. Miallhes P, Pradat P, Chevallier M, et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat*. 2011;18(1):61-69
3. WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1
4. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. <https://easl.eu/publication/management-of-hepatitis-b-virus-infection/>

AASLD Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/>

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. February 2018. <http://www.aasld.org/publications/practice-guidelines-0>

Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011 Feb 20;25(4):399-409

Ingiliz P, Rockstroh JK. HIV-HCV co-infection facing HCV protease inhibitor licensing: implications for clinicians. *Liver Int* 2012 Sep;32(8): 1194-9

Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS*. 2009;23:89-93

Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012;61(Suppl 1):i47-i58

Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003;362:1708-13

Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50

Núñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. PRESCO Study Group. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Ret-ro-viruses*. 2007;23:972-82

Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012;13:142-52

Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination Therapy With Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Patients With HIV: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:86-96

Sulkowski M, Pol S, Mallolas J et al. P05411 study investigators. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:597-605

Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, et al. ANRS HC26 Study Group. High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 Telaprevir Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013; abstract 36

Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L, et al. ANRS-HC27 BOCEPREVIH Study Group. ANRS-HC27 Boceprevir Interim Analysis: High Early Virologic Response with Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus/HIV Co-infected Patients with Previous Failure to Pegylated Interferon + Ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013

Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, et al. GESIDA 3603/5607 Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):407-13

Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. GESIDA HIV/HCV Cohort Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):728-36



Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol.* 2013 May 10. doi:pii: S0168-8278(13)00290-0. 10.1016/j.jhep.2013.04.035

Miro JM, Montejó M, Castells L, et al. Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group investigators. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant.* 2012;12:1866-76

Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study Investigators. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl.* 2012;18:716-26

Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology.* 2010;52:1251-1257

Neukam K, Camacho A, Caruz A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfected patients using HCV genotype, IL28B variations, and HCV-RNA load. *J Hepatol.* 2012;56:788-794

Parte VI Infecções oportunistas

- Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57:167-70
- Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al.; PredART Trial Team. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med.* 2018; 379:1915-1925
- Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010; 24:2381-90
- Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:e96-107
- Hakim J, Musiime V, Szubert AJ et al for the REALITY Trial Team. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. *N Engl J Med.* 2017 Jul 20;377(3):233-245
- Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med.* 2018 Mar 15;378(11):1004-1017
- Le T, Kinh NV, Cuc NTK, Tung NLN, Lam NT, Thuy PTT, Cuong DD, Phuc PTH, Vinh VH, Hanh DTH, Tam VV, Thanh NT, Thuy TP, Hang NT, Long HB, Nhan HT, Wertheim HFL, Merson L, Shikuma C, Day JN, Chau NVV, Farrar J, Thwaites G, Wolbers M; IVAP Investigators. A Trial of Itraconazole or Amphotericin B for HIV-Associated Talaromycosis. *N Engl J Med* 2017;376(24):2329-40
- Ferretti F, Bestetti A, Yiannoutsos CT, et al. Diagnostic and prognostic value of JC virus DNA in plasma in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis.* 2018 Jan 15. doi: 10.1093/cid/ciy030
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N et al. Official American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:e147-95
- Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, et al. Daily vs Intermittent Antituberculosis Therapy for Pulmonary Tuberculosis in Patients With HIV: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018. Apr 1;178(4):485-493
- Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Nov 16. pii: S1473-3099(16)30407-8
- WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>
- Aung, K. J. M., Van Deun, A., Declercq, E., Sarker, M. R., Das, P. K., Hossain, M. A., Rieder, H. L. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* Volume 18, Number 10, 1 October 2014, pp. 1180-1187(8)
- A.J. Nunn, P.P.J. Phillips, S.K. Meredith, C.-Y. Chiang, F. Conradie, D. Dalai, A. van Deun, P.-T. Dat, N. Lan, I. Master, T. Mebrahtu, D. Meressa, R. Moodliar, N. Ngubane, K. Sanders, S.B. Squire, G. Torrea, B. Tsogt, and I.D. Rusen, for the STREAM Study Collaborators. A Trial of

a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *NEJM.* March 13, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1811867

- F Conradie, A Diacon, D Everitt, C Mendel, A Crook, P Howell, K Comins, M Spigelman. Sustained high rate of successful treatment outcomes: interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid. 49th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), 2018. Abstract OA03-213-25
- Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis *N Engl J Med.* 2019 Mar 14;380(11):1001-1011. doi: 10.1056/NEJMoa1806808
- BHIVA guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2019 interim update). <https://www.bhiva.org/TB-guidelines>

UK: British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Medicine* (2011), 12 (Suppl. 2), 1-140 (<http://www.bhiva.org/OI-guidelines.aspx>)

US: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf

France: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/05/experts-vih_infections.pdf

Spain: GESIDA/SEIMC Writing Committee. Recomendaciones de GESIDA sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el VIH. Actualización Mayo 2018. http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/08/gesida_TB_en_VIH.pdf

Germany and Austria: Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, Brockmeyer NH, Esser S, Grabmeier-Pfistershammer K, Haas B, Hahn K, Härter G, Hartmann M, Herzmann C, Hutterer J, Jordan AR, Lange C, Mauss S, Meyer-Olson D, Mosthaf F, Oette M, Reuter S, Rieger A, Rosenkranz T, Ruhnke M, Schaaf B, Schwarze S, Stellbrink HJ, Stocker H, Stoeckel A, Stoll M, Träder C, Vogel M, Wagner D, Wyen C, Hoffmann C; Deutsche AIDS Gesellschaft; Österreichische AIDS-Gesellschaft. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/ÖAG) (AWMF 055/066). *Infection.* 2013 Sep;41 Suppl 2:S91-115. doi: 10.1007/s15010-013-0504-1. Epub 2013 Sep 14.

Italy: Evidence-based renewal of the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *New Microbiol.* 2018 Oct;41(4):247-255. http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2018/4/247.pdf and http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf

Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Nov 16. pii: S1473-3099(16)30407-8

Nahid P, Dorman SE, Alipanah N et al. Official American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:e147-95