

Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

# **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA ADULTOS VIVENDO COM HIV/AIDS**

**Versão preliminar**

**Brasília - 2013**

©2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica do Departamento de Aids, DST e Hepatites Virais.

**Diretor do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**

Dirceu Bartolomeu Greco

**Diretor-Adjunto**

Eduardo Barbosa

**Diretor Substituto**

Ruy Burgos Filho

**Coordenação de Cuidado e Qualidade de Vida**

Marcelo Araújo de Freitas

**Edição**

Angela Gasperin Martinazzo

**Projeto gráfico**

Alexsandro de Brito Almeida

**Organização e Revisão**

Amanda Rodrigues Costa

Helena Bernal

Ronaldo Hallal

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de DST, Aids e hepatites virais

SAF Sul Trecho 2, Bloco F, Torre 1, Edifício Premium

CEP: 70070-600, Brasília – DF

E-mail: [aids@aids.gov.br](mailto:aids@aids.gov.br)

Home Page: [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br)

## Sumário

<b>1. História natural da doença .....</b>	<b>4</b>
1.1. Infecção aguda .....	4
1.2. Latência clínica e fase sintomática .....	5
1.3. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida .....	6
<b>2. Abordagem inicial e seguimento do adulto infectado pelo HIV .....</b>	<b>7</b>
2.1. História e manifestações clínicas iniciais .....	7
2.2. Exames complementares .....	9
2.3. Neoplasias e HIV .....	12
2.4. Prevenção Positiva .....	13
2.5. Imunização .....	13
2.6. Abordagem da transição: da adolescência para o ambulatório de adultos .....	16
2.7. Síndrome inflamatória da reconstituição imune .....	16
2.8. Genotipagem pré-tratamento .....	19
<b>3. Critérios para início de tratamento antirretroviral .....</b>	<b>21</b>
3.1. Início de TARV em indivíduos sintomáticos .....	22
3.2. Início de TARV em indivíduos assintomáticos .....	25
3.3. Início de TARV em gestantes .....	29
3.4. Início de TARV para pessoas vivendo com HIV em parcerias sorodiscordantes .....	29
<b>4. Escolha do esquema inicial .....</b>	<b>33</b>
4.1. Escolha da dupla de ITRN/ITRNT .....	34
4.2. Qual classe deve compor o esquema com a dupla de ITRN/ITRNT: ITRNN ou IP? ....	35
4.3. Escolha do ITRNN .....	36
4.4. Escolha do inibidor de protease (IP) nas situações de contraindicação ou intolerância a ITRNN .....	37
<b>5. Falha ao tratamento antirretroviral e terapia de resgate .....</b>	<b>41</b>
5.1. Caracterização de falha terapêutica .....	42
5.2. Causas de falha terapêutica .....	43
5.3. Teste de genotipagem .....	44
5.4. Princípios gerais da terapia de resgate .....	46
5.5. Escolha da terapia de resgate em situações especiais .....	57
<b>Referências .....</b>	<b>60</b>
<b>Equipe Técnica .....</b>	<b>73</b>

## 1. História natural da doença

A infecção pelo HIV-1 cursa com um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda até a fase avançada da doença. Em indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença esteja em torno de dez anos.

### 1.1. Infecção aguda

A infecção aguda é definida como as primeiras semanas da infecção pelo HIV, até o aparecimento dos anticorpos anti-HIV (soroconversão), que costuma ocorrer em torno da quarta semana após a infecção. Nessa fase, bilhões de partículas virais são produzidas diariamente, a viremia plasmática alcança níveis elevados e o indivíduo torna-se altamente infectante.

Como em outras infecções virais agudas, a infecção pelo HIV é acompanhada por um conjunto de manifestações clínicas, denominado **Síndrome Retroviral Aguda** (SRA) que se apresenta geralmente entre a **primeira e terceira semana** após a infecção. Uma parte significativa dos indivíduos infectados apresenta SRA, variando de 50 a 90% em diferentes séries.

Os principais achados clínicos de SRA incluem febre, adenopatia, faringite, exantema, mialgia e cefaleia. A SRA pode cursar com febre alta, sudorese e linfadenomegalia comprometendo principalmente as cadeias cervical anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar. Podem ocorrer, ainda, esplenomegalia, letargia, astenia, anorexia e depressão. Alguns pacientes desenvolvem exantema de curta duração após o início da febre (frequentemente inferior a três dias), afetando geralmente a face, pescoço e/ou tórax superior, mas podendo se disseminar para braços, pernas, regiões palmares e plantares.

Sintomas digestivos, como náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso e úlceras orais podem estar presentes. O comprometimento do fígado e do pâncreas é raro na SRA. Cefaleia e dor ocular são as manifestações neurológicas mais comuns, mas a SRA pode cursar também com quadro de meningite asséptica, neurite periférica sensitiva ou motora, paralisia do nervo facial ou síndrome de Guillan-Barré.

A SRA é autolimitada e a maior parte dos sinais e sintomas desaparece em **três a quatro semanas**. Linfadenopatia, letargia e astenia podem persistir por vários meses. A presença de manifestações clínicas mais intensas e prolongadas (superior a 14 dias) associa-se à progressão mais rápida da doença.

Os sinais e sintomas que caracterizam a SRA, por serem muito semelhantes aos de outras infecções virais, são habitualmente atribuídos a outra etiologia e a infecção pelo HIV comumente deixa de ser diagnosticada. **Portanto, é muito importante que o médico, diante de um quadro viral agudo, considere a infecção pelo HIV entre os diagnósticos possíveis e investigue potenciais fontes de exposição ao vírus.** A sorologia para a infecção pelo HIV é geralmente negativa nessa fase, mas o diagnóstico pode ser realizado com a utilização de métodos moleculares para a detecção de RNA do HIV.

## 1.2. Latência clínica e fase sintomática

O exame físico costuma ser normal na fase de latência clínica, exceto pela linfadenopatia, que pode persistir após a infecção aguda. A presença de linfadenopatia generalizada persistente é frequente e seu diagnóstico diferencial inclui doenças linfoproliferativas e tuberculose ganglionar.

Podem ocorrer alterações nos exames laboratoriais nessa fase, sendo a plaquetopenia um achado comum, embora sem repercussão clínica na maioria dos casos. Além disso, anemia (normocrômica e normocítica) e leucopenia leves podem estar presentes.

Enquanto a contagem de linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+) permanece acima de 350 células/mm<sup>3</sup>, os episódios infecciosos mais frequentes são geralmente bacterianos, como as infecções respiratórias ou mesmo tuberculose, incluindo a forma pulmonar cavitária. Com a progressão da infecção, apresentações atípicas das infecções, resposta tardia à antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas começam a ser observadas.

À medida que a infecção progride, os sintomas constitucionais (febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga), diarreia crônica, cefaleia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite, bronquite) e lesões orais, como a leucoplasia oral pilosa, tornam-se mais frequentes. Nesse período, já é possível encontrar diminuição na contagem de LT-CD4+, situada entre 200 e 300 células/mm<sup>3</sup>.

A candidíase oral é um marcador clínico precoce de imunodepressão grave. A presença de candidíase oral foi associada ao subsequente desenvolvimento de pneumonia por *P. jirovecii*. Diarreia crônica e febre de origem indeterminada, bem como leucoplasia oral pilosa, também são preditores de evolução para aids.

### **1.3. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida**

O aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias é definidor da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Entre as infecções oportunistas destacam-se: pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus.

As neoplasias mais comuns são sarcoma de Kaposi, linfomas não Hodgkin e, em mulheres jovens, câncer de colo uterino. Nessas situações, a contagem de LT-CD4+ está, na maioria das vezes, abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>.

Além das infecções e das manifestações não infecciosas, o HIV pode causar doenças por dano direto a certos órgãos ou por processos inflamatórios, tais como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias que podem estar presentes durante toda a evolução da infecção pelo HIV-1.

## 2. Abordagem inicial e seguimento do adulto infectado pelo HIV

Um dos objetivos da abordagem inicial de uma pessoa com diagnóstico de infecção pelo HIV é estabelecer uma sólida relação médico-paciente. O uso de uma linguagem acessível é fundamental para a compreensão dos aspectos essenciais da infecção, da avaliação clínico-laboratorial, da adesão e do tratamento.

### 2.1. História e manifestações clínicas iniciais

Conhecer e compreender as condições psicossociais que envolvem o paciente representa uma ferramenta importante para a abordagem da pessoa vivendo com HIV (PVHA). Os itens listados na **Tabela 1** servem para estruturar um roteiro que deve ser individualizado a partir das necessidades de cada paciente. A investigação não deve se esgotar na primeira consulta, mas precisa ser complementada e atualizada nos atendimentos subsequentes. Esses aspectos podem ser abordados pelo médico ou outro membro da equipe de saúde, conforme as particularidades de cada serviço.

**Tabela 1. Roteiro de aspectos a serem abordados nos atendimentos iniciais**

Informações específicas sobre a infecção pelo HIV	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Revisão e documentação do primeiro exame anti-HIV</li><li>▪ Tempo provável de soropositividade</li><li>▪ Contagem de LT-CD4+ ou carga viral anterior</li><li>▪ Uso de antirretrovirais e eventos adversos prévios</li><li>▪ Compreensão sobre a doença: transmissão, história natural, significado da contagem LT-CD4+ e carga viral</li><li>▪ Impacto da terapia antirretroviral combinada (TARV) na morbimortalidade</li></ul>
Abordagem do risco	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Práticas sexuais</li><li>▪ Utilização de preservativos</li><li>▪ História de sífilis e outras DST</li><li>▪ Uso de tabaco, álcool e outras drogas</li><li>▪ Interesse em reduzir os danos à saúde</li></ul>
História médica atual e passada	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ História de doença mental</li><li>▪ História de tuberculose: prova tuberculínica e tratamento prévio</li><li>▪ Doença oportunista prévia ou atual e necessidade de quimioprofilaxia</li><li>▪ Outras doenças atuais e/ou pregressas</li><li>▪ Imunizações</li><li>▪ Uso de outros medicamentos, práticas complementares e/ou alternativas</li></ul>
História reprodutiva	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Desejo de ter filhos</li><li>▪ Estado sorológico do parceiro e filho(s)</li><li>▪ Métodos contraceptivos</li></ul>
História psicossocial	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Reação emocional ao diagnóstico</li><li>▪ Análise da rede de apoio social (família, amigos, organizações não governamentais)</li><li>▪ Nível educacional</li><li>▪ Condições de trabalho e domicílio</li><li>▪ Alimentação</li><li>▪ Aspectos legais</li></ul>
História familiar	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Doenças cardiovasculares e hipertensão</li><li>▪ Dislipidemias</li><li>▪ Diabetes</li></ul>

A infecção pelo HIV tem um acometimento sistêmico, sendo necessário, portanto, estar atento a sinais clínicos comumente associados à doença (**Figura 1**). O exame físico deve incluir a aferição da pressão arterial, peso, altura, cálculo do índice de massa corpórea e medida da circunferência abdominal.

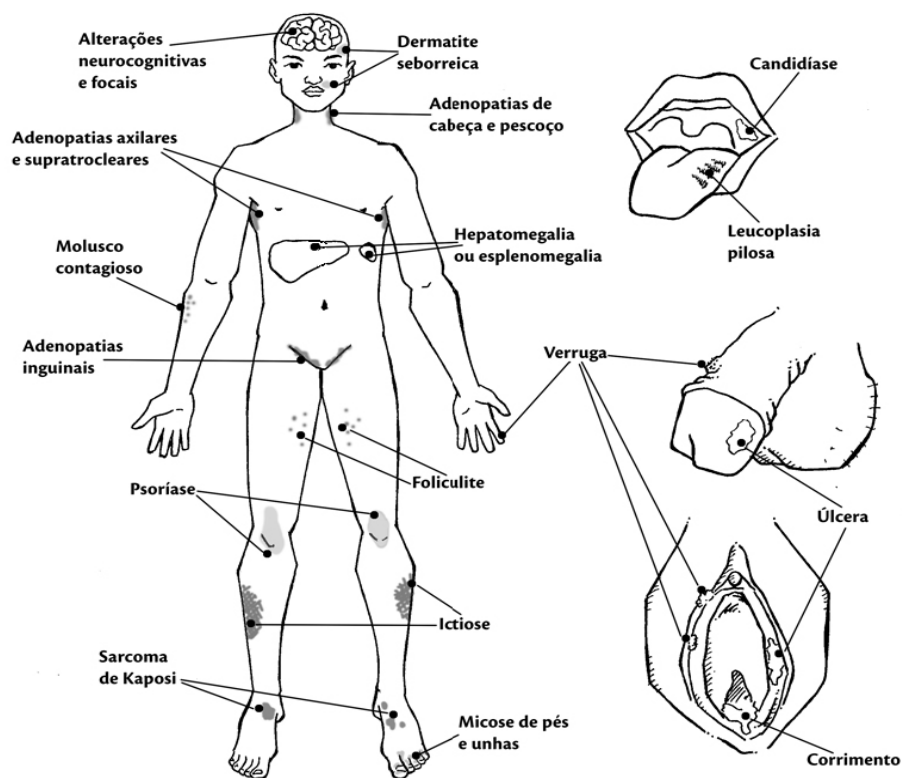


Figura 1. Manifestações clínicas da infecção pelo HIV no exame inicial



## 2.2. Exames complementares

A abordagem laboratorial no início do acompanhamento clínico auxilia a avaliação da condição geral de saúde, a indicação de início de TARV e a pesquisa de comorbidades. A contagem de LT-CD4+ estabelece o risco de progressão para aids e morte, sendo, portanto, o indicador laboratorial mais importante, em pacientes assintomáticos, para definição do início do tratamento.

O **Quadro 1** indica os exames sugeridos para estruturar a abordagem complementar inicial.

### **Quadro 1. Exames complementares para abordagem inicial**

- Hemograma
- Contagem de LT-CD4+ e carga viral do HIV
- Avaliação hepática e renal (AST, ALT, Cr, Ur, Na, K, exame básico de urina)
- Exame parasitológico de fezes
- Testes não treponêmicos (VDRL ou RPR)
- Testes para hepatites virais (anti-HAV, anti-HCV, HBs Ag e anti-HBc)
- IgG para toxoplasma
- Sorologia para HTLV I e II e Chagas (considerar triagem na rotina para indivíduos oriundos de áreas endêmicas)
- Dosagem de lipídios
- Glicemia de jejum
- Prova tuberculínica (PT)
- Radiografia de tórax

O **Quadro 2** indica a frequência de realização de exames complementares no seguimento dos pacientes.

<b>Quadro 2. Exames de seguimento – adaptado do <i>Guidelines DHHS Panel 2011</i></b>			
<b>Exame</b>	<b>Pré-TARV</b>	<b>Seguimento</b>	<b>Comentário</b>
<b>Hemograma</b>	Sim	<b>3-6 meses</b>	Repetir com maior frequência em pacientes sintomáticos ou em uso de medicamentos mielotóxicos
<b>Contagem de LT-CD4+</b>	Sim	<b>3-6 meses</b>	Intervalo de 6 meses para pacientes em TARV com estabilidade imunológica (LT-CD4+ > 200 em duas aferições)
<b>Carga viral (CV)</b>	Sim	<b>6 meses</b>	Repetir <b>2 a 3 meses</b> após o início/troca de TARV para avaliação da resposta virológica
<b>Avaliação hepática e renal (AST, ALT, Cr, Ur, Na, K, exame básico de urina)</b>	Sim	<b>Anual</b>	Intervalo de 3-6 meses em pacientes em TARV
<b>Cálculo do <i>clearance</i> da creatinina <u>ou</u> Taxa de filtração glomerular<sup>1</sup></b>	Sim	<b>Anual</b> , em pacientes com risco acrescido de insuficiência renal (diabéticos, coinfectados com HCV, negros, hipertensos)	Intervalo de 3-6 meses em pacientes em TARV
<b>Escore de risco cardiovascular de Framingham<sup>2</sup></b>		<b>Anual</b>	Homens > 40 anos e mulheres > 50 anos, na ausência de riscos cardiovasculares
<b>Prova tuberculínica (PT)</b>		<b>Anual</b> , caso o exame inicial seja < 5 mm	Indicar tratamento da infecção latente quando PT ≥ 5mm
<b>Testes não treponêmicos (VDRL ou RPR)</b>		<b>6 meses</b>	
<b>Anti-HCV</b>		<b>Anual</b> , em caso de sorologia não reagente	
<b>Dosagem de lipídios</b>	Sim	<b>Anual</b>	
<b>Glicemia de jejum</b>	Sim	<b>Anual</b>	Considerar teste de tolerância a glicose caso o resultado da glicemia de jejum esteja entre 100 e 125 mg/dL
<b>Densitometria óssea</b>		<b>2-5 anos</b> , em mulheres pós menopausa e homens após 50 anos	
<b>Fundoscopia</b>		<b>6 meses</b> , em indivíduos com LT-CD4+ < 50 células/mm <sup>3</sup>	

1 <http://www.sbn.org.br/equacoes/eq1.htm>; <http://mdrd.com/>

2 [http://dab.saude.gov.br/cnhd/score\\_framingham/framingham.php](http://dab.saude.gov.br/cnhd/score_framingham/framingham.php)

Recomenda-se que seja feita uma avaliação do risco cardiovascular global como rotina em toda pessoa com infecção pelo HIV, utilizando a escala de Framingham. O rastreamento neurocognitivo também deve ser realizado como rotina, utilizando questões que avaliem memória, lentificação psicomotora e atenção, no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, antes do início da TARV e depois, anualmente.

A prova tuberculínica (PT) é um importante marcador de risco para o desenvolvimento de tuberculose ativa. Caso a PT seja menor que 5 mm, recomenda-se que seja repetida anualmente e também após a reconstituição imunológica com o uso da TARV. Para indicar o tratamento da infecção latente, deve-se excluir tuberculose ativa utilizando critérios clínicos, exame de escarro e radiografia de tórax. Uma vez que se trata da principal causa de óbito em PVHA, a tuberculose deve ser pesquisada em todas as consultas.

**A infecção pelo HIV eleva o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa em indivíduos com tuberculose latente, sendo o mais importante fator identificado de risco para TB. O tratamento da infecção latente com isoniazida é recomendado para todas PVHA com PT  $\geq$  5 mm, desde que excluída tuberculose ativa.**

A periodicidade das consultas médicas deve adequar-se à fase do tratamento e às condições clínicas do paciente. Após a introdução ou alteração da TARV, recomenda-se retorno entre 7 e 15 dias com o propósito de se observar eventos adversos e dificuldades que possam comprometer a adesão; em seguida, retornos mensais até a adaptação do paciente à TARV. Pacientes com quadro clínico estável poderão retornar para consultas em intervalos de 3 a 4 meses; nesses casos, exames de controle também poderão ser realizados com periodicidade maior.

Ressalta-se que, nos intervalos entre as consultas médicas, a adesão deverá ser trabalhada por outros profissionais da equipe multiprofissional, quando o paciente comparecer ao serviço para retirar medicamentos, realizar exames, participar de encontro de grupos e outras consultas.

### 2.3. Neoplasias e HIV

Após o advento da TARV, observou-se uma redução acentuada das neoplasias relacionadas à aids e, paralelamente, um aumento da incidência das não relacionadas, principalmente pulmonar, anal, hepática e linfoma Hodgkin. As três últimas neoplasias são sabidamente correlacionadas à presença de outros vírus e o câncer pulmonar ao tabagismo, apresentando uma maior incidência nos portadores do HIV.

Diante disso, destaca-se a necessidade da adoção de medidas preventivas e rastreamento adequado para a diminuição da incidência e diagnóstico precoce de neoplasias. De maneira geral, as neoplasias em PVHA devem ser rastreadas da forma habitual. O **Quadro 3** resume as principais recomendações para triagem de neoplasias frequentemente encontradas em pessoas vivendo com HIV. Ainda não existe diretriz definida de rastreamento para neoplasia de pulmão; assim, os serviços devem trabalhar na perspectiva de redução do risco, com a diminuição do tabagismo.

Quadro 3. Rastreamento das neoplasias			
Local	Pacientes	Procedimento	Frequência
Mama	Mulheres acima de 40 anos	Mamografia	Anual
Colo uterino	Mulheres sexualmente ativas	Papanicolau	Anual; realizar colposcopia na presença de alterações patológicas
Ânus	Relação receptiva anal, antecedente de HPV, histologia vulvar ou cervical anormal	Toque retal e Papanicolau anal	Anual; realizar anoscopia na presença de alterações patológicas
Fígado	Pacientes cirróticos e portadores de HBsAg positivos	Dosar alfa-fetoproteína e realizar ultrassom	Semestral

## 2.4. Prevenção Positiva

Essa abordagem tem como objetivo prevenir a transmissão do HIV e evitar a reinfeção e a aquisição de outros agravos, como sífilis, hepatite B e/ou hepatite C, o mais precocemente possível. Visa, além disso, estimular a adoção de um estilo de vida mais saudável, que inclua atividade física rotineira e alimentação equilibrada.

Entre as medidas que devem ser sistematicamente realizadas na atenção às PVHA, destacam-se:

- Aconselhar o paciente a reduzir as situações de risco relacionadas a exposições sexuais desprotegidas, incluindo práticas orais;
- Pesquisar sintomas de possíveis DST e tratá-las;
- Estimular a avaliação das parcerias sexuais;
- Discutir o uso de álcool e outras drogas na perspectiva da redução de danos;
- Discutir a questão do tabagismo e oferecer suporte para aqueles que desejem parar de fumar;
- Disponibilizar insumos de prevenção (preservativos, gel, seringas e agulhas descartáveis para usuários de drogas injetáveis) e orientar o portador sobre o uso correto destes.

## 2.5. Imunização

Adultos e adolescentes que vivem com HIV podem receber **todas as vacinas do calendário nacional, desde que não apresentem deficiência imunológica importante**. À medida que aumenta a imunodepressão, eleva-se também o risco relacionado à administração de vacinas de agentes vivos, bem como se reduz a possibilidade de resposta imunológica consistente.

Sempre que possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência grave (contagem de LT-CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>), até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o uso de terapia antirretroviral, o que proporciona melhora na resposta vacinal e redução do risco de complicações pós-vacinais.

A administração de vacinas com vírus vivos atenuados (poliomielite oral, varicela, rubéola, febre amarela, sarampo e caxumba) em pacientes com imunodeficiência deve ser condicionada à análise individual de risco-benefício e não deve ser realizada em casos de imunodepressão grave (Tabela 2).

**Tabela 2. Parâmetros imunológicos para imunizações com vacinas de bactérias ou vírus vivos em pacientes infectados pelo HIV com mais de 13 anos de idade**

Contagem de LT-CD4+ (percentual)	Recomendação para uso de vacinas com agentes vivos atenuados
> 350 células/mm <sup>3</sup> (> 20%)	Indicar o uso
200-350 células/mm <sup>3</sup> (15-19%)	Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para a tomada de decisão
< 200 células/mm <sup>3</sup> (< 15%)	Não vacinar

Fonte: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde (Funasa). Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV. Brasília, 2002.

A imunogenicidade e eficácia da vacina contra hepatite B são inferiores em pacientes imunodeprimidos em relação aos imunocompetentes. Doses maiores e número aumentado de doses são necessários à indução de anticorpos em níveis protetores. Por esse motivo, são recomendadas **quatro doses de vacina contra hepatite B, com o dobro da dose habitual (Tabela 3).**

**É importante lembrar que vacinações podem causar variações transitórias da carga viral do HIV-1. Desse modo, os exames de rotina não devem coincidir com as vacinações, devendo ser realizados com pelo menos 30 dias de intervalo destas.**

A **Tabela 3** aborda o esquema vacinal básico para adultos e adolescentes que vivem com HIV.

<b>Tabela 3. Esquema vacinal para pacientes maiores de 13 anos infectados pelo HIV</b>	
<b>Vacina</b>	<b>Recomendação</b>
<b>Triplice viral<sup>1</sup></b>	Uma ou duas doses nos suscetíveis com LT-CD4+ > 200 células/mm <sup>3</sup>
<b>Varicela<sup>2</sup></b>	Duas doses com intervalo de três meses nos suscetíveis com LT-CD4+ > 200 células/mm <sup>3</sup>
<b>Febre amarela<sup>3</sup></b>	Individualizar o risco/benefício conforme a situação imunológica do paciente e a situação epidemiológica da região e, em caso de exposição, vacinar quando LT-CD4+ > 200 células/mm <sup>3</sup>
<b>Dupla do tipo adulto (dT)</b>	Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos
<b><i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)</b>	Duas doses com intervalo de dois meses nos menores de 19 anos não vacinados
<b>Hepatite A</b>	Duas doses (0 e 6 meses) em indivíduos suscetíveis à hepatite A (anti-HAV negativo), portadores de hepatopatia crônica, incluindo portadores crônicos do vírus da hepatite B e/ou C
<b>Hepatite B</b>	Dose dobrada recomendada pelo fabricante, administrada em quatro doses (0, 1, 2 e 6 ou 12 meses) em todos os indivíduos suscetíveis à hepatite B (anti-HBc negativo, anti-HBs negativo)
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i> (23-valente)</b>	Uma dose para indivíduos com contagem de LT-CD4+ > 200 células/mm <sup>3</sup> . Apenas um reforço após cinco anos
<b>Influenza</b>	Uma dose anual da vacina inativada contra o vírus influenza

1 Considerando os atuais surtos de sarampo na Europa e nos EUA, eventuais viajantes HIV+ que receberam apenas uma dose em seu histórico vacinal devem receber uma segunda dose se estiverem com LT-CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup>.

2 Existem poucos dados que respaldem seu uso de rotina em adultos e adolescentes HIV+ suscetíveis à varicela. É contraindicada em gestantes.

3 Contraindicada em gestantes.

## 2.6. Abordagem da transição: da adolescência para o ambulatório de adultos

O acesso universal à TARV proporcionou aumento na sobrevivência e na qualidade de vida de crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical. O número de adolescentes e adultos jovens vivendo com HIV/aids que chegam aos serviços de adultos é cada vez maior, impondo novos desafios à equipe de saúde.

Esses adolescentes geralmente apresentam longa exposição à TARV, resultando em eventos adversos acumulados, resistência virológica e opções terapêuticas reduzidas, habitualmente necessitando de acesso a novas classes de antirretrovirais e esquemas mais complexos. Deficiências neurocognitivas e pênodo-estaturais são comuns, além de graves questões psicossociais, tais como orfandade, desestruturação familiar e institucionalização, aspectos que devem ser considerados no cuidado integral a essa população.

A transição de um serviço pediátrico para um serviço de atenção a adultos deve ser entendida como um processo intencional e planejado que aborde as necessidades médicas, psicossociais, vocacionais e educacionais dos adolescentes e adultos jovens que convivem com HIV. Essa transição, quando mal conduzida, pode impactar negativamente o cuidado, resultando em má adesão ou abandono do seguimento, com consequências ligadas ao aumento de intercorrências clínicas, progressão de doença e mortalidade.

Não há um modelo único de transição aplicável a todos os serviços. Um modelo bem-sucedido geralmente baseia-se em uma transferência gradual, sendo este um processo que requer flexibilidade e interação entre os serviços. É importante que a transição não seja determinada apenas pela faixa etária, mas pelo preparo e amadurecimento do adolescente. Portanto, esse momento deve ser tratado de forma cuidadosa, visando à adaptação do adolescente à nova etapa do seu cuidado, promovendo sua adesão ao tratamento com qualidade de vida.

## 2.7. Síndrome inflamatória da reconstituição imune

A reconstituição imune é uma das metas da terapia antirretroviral (TARV). Em algumas situações, todavia, observa-se um quadro clínico de caráter inflamatório exacerbado, chamado de **Síndrome Inflamatória associada à Reconstituição Imune (SIR)** e associado ao início da TARV.



Essa síndrome se manifesta como piora “paradoxal” de doenças infecciosas preexistentes, geralmente autolimitadas, mas que podem assumir formas graves. São descritas reações inflamatórias relacionadas a infecções fúngicas, virais e bacterianas, neoplasias e fenômenos autoimunes.

A SIR também pode se apresentar como agravamento de uma doença já diagnosticada, como no caso da tuberculose, tradicionalmente cursando com aumento de linfonodos: nessa situação pode também ser chamada de “reação paradoxal”. Em outras situações, ocorre o aparecimento de uma doença não diagnosticada previamente, exacerbando uma doença subclínica preexistente.

O início da TARV em pacientes com baixas contagens de LT-CD4+ é um fator preditor para ocorrência de SIR, especialmente havendo história pregressa ou atual de coinfeções ou de infecções oportunistas. A prevenção das complicações associadas com SIR envolve identificação e manejo precoce.

O diagnóstico de SIR é clínico e deve ser considerado quando sinais ou sintomas inflamatórios ocorrem **4 a 8 semanas** após o início da TARV, na reintrodução de um esquema interrompido ou na modificação para um esquema mais eficaz após a falha terapêutica. Observa-se, em geral, aumento na contagem de LT-CD4+ e redução na carga viral, demonstrando a efetividade do tratamento.

Uma vez que não existem critérios bem estabelecidos para o diagnóstico de SIR, normalmente é necessária uma combinação de achados para orientar a suspeita clínica (**Quadro 10**).

#### **Quadro 10. Critérios para suspeita clínica de Síndrome da Reconstituição Imune**

1. Piora de doença reconhecida ou surgimento de nova manifestação após início da TARV.
2. Presença de imunodepressão grave (contagem de LT-CD4+ < 100) antes do início ou modificação do esquema.
3. Relação temporal entre o início da TARV e o aparecimento das manifestações inflamatórias (dentro de 4 a 8 semanas do início da TARV).
4. Presença de resposta imune, virológica ou ambas após início da TARV.
5. Exclusão de falha terapêutica, reação adversa ou superinfecção.

O **Quadro 11** resume as principais apresentações de SIR conforme as infecções oportunistas.

Quadro 11. Apresentação da SIR conforme as infecções oportunistas	
Tuberculose	Agravamento dos sintomas pulmonares ou das imagens radiológicas, além de aumento nos linfonodos ou sintomas meníngeos. Alterações hepáticas, difíceis de diferenciar da hepatotoxicidade induzida pelos medicamentos.
Complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC)	Linfoadenite localizada, doença pulmonar ou inflamação sistêmica.
<i>Cryptococcus</i>	Agravamento dos sintomas de meningite.
Citomegalovírus (CMV)	Surgimento ou agravamento de retinite, vitreíte ou uveíte. A retinite ocorre na maioria das vezes no local das inflamações anteriores. SIR devida ao CMV ocular pode levar a rápida e permanente perda de visão. O tempo médio para vitreíte por SIR é de 20 semanas após o início da TARV.
Hepatite B ou C	Elevações transitórias das transaminases, difíceis de distinguir da hepatite induzida por medicamentos.
Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)	Lesões de LEMP podem aparecer com agravamento ou novos déficits neurológicos focais.
Sarcoma de Kaposi	Agravamento da doença.
Doenças autoimunes	Exacerbação de doenças autoimunes preexistentes, como sarcoidose.
Vírus herpes simples (VHS) e vírus varicela-zoster (VVZ)	Pode haver reativação de VHS e VVZ após o início da TARV.
Complicações dermatológicas inespecíficas	Aparecimento ou piora das manifestações dermatológicas, tais como foliculites, verrugas orais e genitais.

No diagnóstico diferencial, deve ser excluída falha da TARV por má adesão ou resistência viral, falha ao tratamento da coinfeção ou da manifestação oportunista, interações medicamentosas e eventos adversos associados à TARV.

Na suspeita de SIR, deve-se priorizar diagnóstico e tratamento da doença oportunista. Na maior parte dos casos, sua resolução é espontânea, envolvendo, algumas vezes, tratamento sintomático, tais como anti-inflamatórios não hormonais. Ressalta-se que a TARV não deverá ser interrompida, exceto em casos graves.

A terapia com corticosteroides suprimindo a resposta inflamatória deve ser utilizada nos casos graves. Pode ser necessário o uso de prednisona 1-2 mg/kg, ou equivalente, durante 1 a 2 semanas, com posterior retirada gradual. Devem-se considerar riscos e benefícios dessa terapia.

## 2.8. Genotipagem pré-tratamento

O impacto da genotipagem pré-tratamento foi avaliado a partir de uma revisão sistemática de estudos publicados sobre resistência primária ou transmitida, com informações sobre desfecho terapêutico. A maioria desses estudos é retrospectiva e apresenta resultados conflitantes. Alguns demonstraram maior probabilidade de falha terapêutica em pacientes com mutações de resistência antes do início da terapia, enquanto outros não encontraram diferenças em relação a esse desfecho.

Mais recentemente, novas técnicas de detecção de populações virais minoritárias, mais sensíveis do que a genotipagem convencional, permitiram detectar um maior número de mutações de resistência, correlacionando-as com maior chance de falha terapêutica.

Dados de uma grande coorte europeia demonstraram que a presença de mutações de resistência primária a pelo menos um antirretroviral utilizado no tratamento inicial aumentou o risco de falha terapêutica no primeiro ano de acompanhamento.

Apenas um estudo foi delineado e conduzido prospectivamente para avaliar a resposta terapêutica em pacientes com presença ou ausência de mutações de resistência primária. A proporção de supressão viral foi semelhante entre os dois grupos; entretanto, os esquemas terapêuticos iniciais foram orientados pela genotipagem.

Embora existam alguns resultados favoráveis à adoção da genotipagem pré-tratamento, há fragilidade metodológica nos estudos e, por consequência, nos resultados obtidos.

Outro aspecto importante para a análise de efetividade e custo-efetividade da adoção da genotipagem pré-tratamento é a prevalência da resistência primária ou transmitida do HIV-1 na população, uma vez que esta determina o número de testes de genotipagem necessários para encontrar um caso em que o exame efetivamente influenciaria na decisão terapêutica. Desse modo, considerando que a prevalência da resistência primária ou transmitida apresenta significativas diferenças regionais, a avaliação de custo-efetividade dessa estratégia deve ser avaliada em cada contexto epidemiológico.

Estudos realizados nos EUA e Europa sugerem que a prevalência de resistência primária a pelo menos um antirretroviral naquelas regiões varia entre 6% e 16%. Na Venezuela e Argentina, utilizando a metodologia recomendada pela OMS, a prevalência foi de 5% e 8,4%, respectivamente. Os dados nacionais de resistência virológica são discrepantes, seja pela heterogeneidade metodológica dos estudos ou por possíveis diferenças da prevalência regional.

Dois estudos recentes adotaram as mutações propostas pela OMS e incluíram amostras das cinco regiões do Brasil, embora não representativas do país, ou mesmo das regiões brasileiras. Nesses estudos, a prevalência nacional de mutações de resistência primária a qualquer classe de ARV foi de 8,1% e 12,3%. Apesar da sua importância como alerta para fins de vigilância, esses resultados não subsidiam a decisão da adoção da genotipagem pré-tratamento universal, pelos motivos já expostos.

Em síntese, inexistem evidências publicadas com metodologia adequada que sustentem de modo inequívoco o benefício da implantação rotineira de genotipagem pré-tratamento no Brasil. Além disso, é preciso ponderar vantagens e desvantagens de sua utilização na rotina pré-tratamento, incluindo o potencial retardo no início da TARV e o impacto desfavorável na Rede Nacional de Genotipagem (Renageno). Por fim, são necessários estudos representativos para avaliar a magnitude da resistência primária do HIV no Brasil.

Assim, neste momento, recomenda-se a realização de genotipagem pré-tratamento apenas para pessoas que tenham se infectado com um parceiro em uso atual ou prévio de TARV, uma vez que a possibilidade de transmissão de mutações de resistência é mais provável nessa situação. A genotipagem pré-tratamento também está indicada para gestantes infectadas pelo HIV.

**O Ministério da Saúde indica a realização de genotipagem pré-tratamento nas seguintes situações:**

- Pessoas que tenham se infectado com parceiro em uso de TARV (atual ou pregresso)**
- Gestantes infectadas pelo HIV**

### 3. Critérios para início de tratamento antirretroviral

A instituição da terapia antirretroviral (TARV) não tem o objetivo de erradicar a infecção pelo HIV, mas diminuir sua morbidade e mortalidade, melhorando a qualidade e a expectativa de vida das pessoas que vivem com HIV/aids (PVHA). Definir o melhor momento para o início de tratamento é uma das decisões mais importantes no acompanhamento clínico, devendo ser considerados os riscos associados à infecção não tratada frente aos da exposição prolongada aos medicamentos.

Desde o surgimento dos primeiros esquemas antirretrovirais, busca-se definir critérios para início do tratamento com base nas estimativas de risco de infecções oportunistas, evolução para aids e óbito. Entretanto, já existem evidências de que, mesmo em indivíduos assintomáticos com contagens elevadas de LT-CD4+, a replicação viral e a ativação imune crônica são associadas ao desenvolvimento de doenças não tradicionalmente relacionadas à infecção pelo HIV, tais como eventos cardiovasculares.

Também se observa que pessoas com reconstituição imune, em uso de TARV, que mantêm contagens de LT-CD4+ acima de 500 células/mm<sup>3</sup> e carga viral indetectável atingem expectativa de vida semelhante à da população geral. Ressalta-se que, quando o tratamento é iniciado precocemente, aumentam-se as chances de se alcançar níveis elevados de LT-CD4+.

Evidências robustas demonstram o benefício da TARV em pessoas com aids ou outros sintomas relacionados à imunodeficiência provocada pelo HIV e em indivíduos assintomáticos com contagem de LT-CD4+ inferior a 350 células/mm<sup>3</sup>.

Mais recentemente, tem-se observado redução da morbimortalidade com o início mais precoce de TARV. Contudo, muitas dessas evidências provêm de estudos observacionais que possuem importantes limitações, tais como falta de aleatoriedade na seleção de grupos, dificultando o controle estrito dos fatores de confusão.

Além do impacto clínico favorável, o início mais precoce da TARV vem sendo demonstrado como ferramenta importante na redução da transmissão do HIV. Todavia, deve-se considerar a importância da adesão e o risco de efeitos adversos no longo prazo.

Assim, evidências de benefícios clínicos e de prevenção da transmissão do HIV providas por estudos intervencionistas e observacionais, somadas à disponibilidade de opções terapêuticas progressivamente mais cômodas e bem toleradas, justificam o estabelecimento de novos critérios para o início do tratamento antirretroviral, que incluem a recomendação de início mais precoce.

### 3.1. Início de TARV em indivíduos sintomáticos

A TARV está indicada para todos os indivíduos sintomáticos, independentemente da contagem de LT-CD4+. Entendem-se por sintomáticos os pacientes que apresentam sintomas indicativos de:

- **Imunodeficiência (Quadro 4):**
  - Avançada (doença definidora de aids)
  - Moderada
  
- **Manifestações clínicas atribuídas diretamente ao HIV:**
  - **Nefropatia associada ao HIV (NAHIV):** é uma forma clássica de acometimento glomerular que pode ocorrer com qualquer nível de LT-CD4+. Manifesta-se por proteinúria intensa e hipoalbuminemia, habitualmente sem sinais clínicos de hipertensão arterial ou edema.
  - **Alterações neurológicas atribuídas ao HIV,** incluindo alterações neurocognitivas, como perda da memória, lentificação psicomotora e déficit de atenção. Em uma fase inicial da demência associada ao HIV, esses sintomas costumam ser leves, evoluindo para déficits mais graves, tais como distúrbios da marcha, tremor e perda da habilidade motora fina.
  - **Cardiomiopatia associada ao HIV.**

#### Quadro 4. Manifestações de imunodeficiência associadas ao HIV

##### Manifestações de imunodeficiência avançada<sup>1</sup> (doenças definidoras de aids)

- Síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual) associada a diarreia crônica (dois ou mais episódios por dia com duração  $\geq 1$  mês) ou fadiga crônica e febre  $\geq 1$  mês
- Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*
- Pneumonia bacteriana recorrente (dois ou mais episódios em um ano)
- Herpes simples com úlceras mucocutâneas (duração  $> 1$  mês) ou visceral em qualquer localização
- Candidíase esofágica ou de traqueia, brônquios ou pulmões
- Tuberculose extrapulmonar
- Sarcoma de Kaposi
- Doença por Citomegalovírus (retinite ou outros órgãos, exceto fígado, baço ou linfonodos)
- Neurotoxoplasmose
- Encefalopatia pelo HIV
- Criptococose extrapulmonar
- Infecção disseminada por micobactérias não-*M. tuberculosis*
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Criptosporidiose intestinal crônica (duração  $> 1$  mês)
- Isosporíase intestinal crônica (duração  $> 1$  mês)
- Micoses disseminadas (histoplasmose, coccidiomicose)
- Septicemia recorrente por *Salmonella* não-*typhi*
- Linfoma não-Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central
- Carcinoma cervical invasivo
- Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)
- Leishmaniose atípica disseminada
- Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV

##### Manifestações de imunodeficiência moderada<sup>2</sup>

- Perda de peso inexplicada ( $> 10\%$  do peso)
- Diarréia crônica por mais de um mês
- Febre persistente inexplicada por mais de um mês ( $> 37,6^{\circ}\text{C}$ , intermitente ou constante)
- Candidíase oral persistente
- Candidíase vulvovaginal persistente, frequente ou não responsiva à terapia
- Leucoplasia pilosa oral
- Tuberculose pulmonar
- Infecções bacterianas graves (por exemplo: pneumonia, empiema, meningite, piomiosite, infecções ósteo-articulares, bacteremia, doença inflamatória pélvica grave)
- Estomatite, gengivite ou periodontite aguda necrosante
- Anemia inexplicada ( $< 8 \text{ g/dL}$ ), neutropenia ( $< 500 \text{ células}/\mu\text{L}$ ) e/ou trombocitopenia crônica ( $< 50.000 \text{ células}/\mu\text{L}$ )
- Angiomatose bacilar
- Displasia cervical (moderada ou grave)/ carcinoma cervical *in situ*
- Herpes zoster ( $\geq 2$  episódios ou  $\geq 2$  dermatômos)
- Listeriose
- Neuropatia periférica
- Púrpura trombocitopênica idiopática

1 Incluem as manifestações classificadas como estágio clínico 4 pela OMS e as definidoras de aids pelo CDC. Fontes: WHO, 2007; CDC, 1999.

2 Incluem as manifestações classificadas como estágio clínico 3 pela OMS e sintomas atribuídos ao HIV ou indicativos de imunodeficiência celular, mas não-definidores de aids. Fontes: WHO, 2006; CDC, 1993; Ministério da Saúde, 2004.

A tuberculose ativa, sob qualquer apresentação clínica, é um sinal de imunodeficiência; portanto, a coinfeção TB-HIV deve caracterizar o portador de HIV como sintomático e indicar o início da TARV, independentemente da contagem de LT-CD4+. Há evidências consistentes de que o início precoce da TARV nesses casos reduz a mortalidade, especialmente em indivíduos com imunodeficiência grave.

Assim, recomenda-se que pacientes com LT-CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> ou com sinais de imunodeficiência avançada comecem TARV na 2ª semana após o início do tratamento para tuberculose. Nos demais pacientes, a TARV pode ser iniciada na 8ª semana, após o término da fase intensiva do tratamento da TB. Ressalta-se que não se recomenda o início concomitante do tratamento para ambos os agravos.

Caso a contagem de LT-CD4+ não esteja disponível no momento do diagnóstico de TB, o grau de imunodeficiência poderá ser estimado pela clínica e pelos resultados laboratoriais, entre estes: perda ponderal > 10%, candidíase, prurigo, diarreia crônica e contagem de linfócitos totais < 1.000 no hemograma. Nessas situações, a TARV deverá ser introduzida no 15º dia do tratamento da TB ativa.

**Recomenda-se iniciar TARV para todas as PVHA com TB ativa, independentemente da forma clínica e contagem de LT-CD4+. Seu início deve ser precoce, entre a 2ª e 8ª semana após o início do tratamento da tuberculose.**

Ressalta-se que, nos casos de tuberculose meníngea, o início precoce de TARV não altera o prognóstico da doença e ainda relaciona-se à maior ocorrência de eventos adversos de grau 4 (eventos limitantes ou com risco à vida). Assim, nessa forma de TB, recomenda-se que o início da TARV seja postergado para após 2 meses de tratamento da TB, independentemente da contagem de LT-CD4+.



### 3.2. Início de TARV em indivíduos assintomáticos

O impacto favorável do início mais precoce da terapia antirretroviral vem sendo observado em diversos estudos clínicos nos últimos anos. O limiar de LT-CD4+ mais elevado para desencadear o começo do tratamento foi favorecido por dois ensaios clínicos randomizados, apesar de não terem sido desenhados para essa finalidade. Nesses estudos, comparou-se o início de TARV com LT-CD4+ acima de 350 células/mm<sup>3</sup> com o início do tratamento quando a contagem fosse inferior a 250 células/mm<sup>3</sup>.

O estudo SMART (2008), que comparou terapia intermitente em relação à terapia contínua, demonstrou redução da morbimortalidade nos pacientes que iniciaram o tratamento mais precocemente, em relação àqueles que o iniciaram quando a contagem de LT-CD4+ atingiu um patamar mais baixo (> 350 vs. 250 células/mm<sup>3</sup>).

Recentemente, resultados de um estudo com casais heterossexuais sorodiscordantes (HPTN052) também corroboraram o início mais precoce de TARV. O estudo objetivou avaliar a redução da transmissão entre os casais e a redução de eventos clínicos na população tratada. Foram recrutados 1.763 casais, em vários países, incluindo o Brasil, em que o parceiro HIV+ era virgem de TARV e com LT-CD4+ entre 350 e 550 células/mm<sup>3</sup>, tendo-se comparado a introdução imediata da terapia com o tratamento postergado até que o LT-CD4+ estivesse abaixo de 250 células/mm<sup>3</sup>, em dois exames consecutivos.

Neste estudo, observou-se redução de 96% na transmissão com a terapia mais precoce (RR 0,04; IC 95% 0,01-0,27, com  $p < 0,001$ ). Reforça-se a este achado, uma redução significativa em eventos clínicos ou morte no grupo de terapia imediata. Após mediana de 1,7 anos de acompanhamento, ocorreram 40 eventos clínicos ou morte no grupo de terapia imediata, contra 65 eventos clínicos ou morte no grupo de terapia postergada (RR 0,59; IC 95% 0,4-0,88). Essa diferença foi principalmente devido à maior incidência de tuberculose extrapulmonar no grupo da terapia postergada. A mortalidade, analisada de forma isolada (RR 0,77; IC 95% 0,34-1,76), não teve diferença significativa entre os grupos.

Além disso, estudos observacionais também têm respaldado o início mais precoce da TARV. Essas evidências provêm de estudos que avaliaram evolução para aids e mortalidade em grandes coortes de indivíduos virgens de tratamento, que iniciaram TARV em vários níveis de LT-CD4+ (ART-

CC, NA-ACCORD, CASUAL, CASCADE). Como já enfatizado, nesses estudos observacionais não há aleatoriedade e não é possível o controle estrito dos fatores de confusão.

O NA-ACCORD analisou dados de 22 coortes (17.517 pacientes virgens de TARV, sem diagnóstico prévio de aids, acompanhados de 1996 a 2006, em 60 centros de pesquisa). Foram realizadas duas análises independentes, utilizando os seguintes limiares de LT-CD4+ para início da TARV: 350 e 500 células/mm<sup>3</sup>. Definiu-se como TARV “imediate” a iniciada antes do limiar de LT-CD4+ estipulado e “adiada” aquela postergada para depois de atingido o limiar. O objetivo do estudo foi comparar as taxas de óbito dos grupos “TARV imediata” vs. “TARV adiada”, para os dois limiares de LT-CD4+.

Nesse estudo, postergar TARV para quando a contagem de LT-CD4+ atingisse 350 células/mm<sup>3</sup> levou a um aumento de 69% no risco de morte. De modo semelhante, quando o limiar considerado foi de 500 células/mm<sup>3</sup>, o grupo que adiou a TARV até esse valor apresentou risco de óbito 94% mais elevado, em relação ao que iniciou de imediato a terapia. A idade mais avançada foi um preditor independente de mortalidade.

A relevância do NA-ACCORD reside no tamanho da população observada, na utilização de “óbito por qualquer causa” como desfecho principal e na possibilidade de registrar os eventos ocorridos antes do início da TARV. Por outro lado, pelos motivos previamente expostos, a interpretação de dados observacionais demanda cautela. Além disso, uma grande proporção de pacientes não foi incluída na análise, uma vez que estes não seguiram a estratificação inicialmente definida, não iniciaram TARV ou não evoluíram para o extrato inferior de LT-CD4+. Dados sobre o impacto na toxicidade e resistência viral com o início mais precoce da TARV não foram avaliados.

O estudo ART-CC agregou resultados de 18 coortes que incluíram pacientes assintomáticos, não usuários de drogas intravenosas e virgens de tratamento, que iniciaram TARV a partir de 1998, com contagem de LT-CD4+ abaixo de 550 células/mm<sup>3</sup>. O objetivo do estudo foi avaliar a probabilidade de aids e/ou óbito com o início da TARV em diferentes patamares de LT-CD4+.

Observou-se um aumento estatisticamente significativo de 28% na taxa combinada de aids e óbito quando a TARV foi iniciada na faixa de LT-CD4+ de 251-350 células/mm<sup>3</sup>, em comparação com o início na faixa de 351-450 células/mm<sup>3</sup> (risco relativo RR 1,28; IC 95% 1,04-1,57). Não houve diferença significativa no desfecho “óbito” isolado com início mais precoce de TARV. Em faixas de LT-CD4+ mais elevadas, adiar a TARV não se associou a maior risco de progressão de doença.

O grande número de pacientes observados por longo período e a inclusão de eventos ocorridos antes do início da TARV, ainda que estimados, aumentam a consistência dos achados desse

estudo. A estratificação em faixas estreitas de LT-CD4+ permite identificar com mais precisão a faixa ideal para o início do tratamento. A comparação de faixas mais amplas leva a valores de risco relativo elevados e mais impactantes, tendo, porém, menor relevância clínica, já que alguns pacientes que iniciaram TARV com LT-CD4+ na faixa de 100 células/mm<sup>3</sup> acabaram sendo comparados com outros que iniciaram com LT-CD4+ acima de 500 células/mm<sup>3</sup>, por exemplo.

Por fim, é importante enfatizar que a elevação do risco de progressão, quando se adia a introdução da TARV para a faixa de LT-CD4+ de 251-350 células/mm<sup>3</sup> (quando comparada à de 351-450), foi de apenas 28%. Isso representa uma diferença absoluta muito pequena, já que a taxa de aids e óbito nessa fase da infecção é muito baixa, em torno de 3%.

Outro estudo de coortes colaborativas da Europa e Estados Unidos (the HIV-CASUAL Collaboration) incluiu 8.392 pacientes virgens de TARV, com LT-CD4+ > 500 células/mm<sup>3</sup>, que tiveram declínio desse marcador para valores inferiores a 500 células/mm<sup>3</sup>. O estudo estimou que aguardar o início da TARV com valores menores que 350 células/mm<sup>3</sup> associou-se a um maior risco de desenvolvimento de doença definidora de aids ou morte, em comparação com início de TARV entre 350 e 500 células/mm<sup>3</sup> (RR 1,38; IC 95% 1,23-1,56). Avaliando-se apenas mortalidade, não houve diferença entre os grupos (RR 1,01; IC 95% 0,84-1,22).

Uma coorte colaborativa da Europa, Austrália e Canadá (the CASCADE Collaboration) incluiu 5.527 pacientes virgens de TARV, com LT-CD4+ entre 350 e 499 células/mm<sup>3</sup>. Foram comparados dois grupos: pacientes que começaram tratamento nessa faixa e os que esperaram para começá-lo quando os valores baixaram para menos de 350 células/mm<sup>3</sup>. Os que iniciaram TARV com LT-CD4+ entre 350 e 499 células/mm<sup>3</sup> tiveram redução estatisticamente significativa quando o óbito foi analisado isoladamente (RR 0,51; IC 95% 0,33-0,80) e uma tendência à diminuição do risco de doença definidora de aids ou morte (RR 0,75; IC 95% 0,49-1,14).

Somam-se ao exposto evidências do impacto da TARV na redução do risco de tuberculose em regiões de alta endemicidade. Resultados de uma metanálise recente, que incluiu onze estudos, demonstraram que o início do tratamento é fortemente associado à redução da incidência de tuberculose em PVHA, em qualquer um dos níveis de LT-CD4+ analisados (< 200, 200-350, > 350), principalmente se associado ao tratamento da infecção latente com isoniazida.

Desse modo, a recomendação de início precoce da TARV considera, além dos benefícios relacionados à redução da morbimortalidade em PVHA, a diminuição da transmissão da infecção e o impacto na redução da tuberculose, a qual constitui principal causa de óbitos em PVHA no Brasil. Reforça-se a importância de se trabalhar a adesão para garantir que essa estratégia alcance seus objetivos.

**Recomenda-se o início de TARV para todos os indivíduos assintomáticos nas seguintes situações:**

- **LT-CD4+ menor ou igual a 500 células/mm<sup>3</sup>**
- **LT-CD4+ acima de 500 células/mm<sup>3</sup> na coinfeção pelo vírus da hepatite B (HBV)**

A progressão da hepatite B é mais rápida em coinfectados pelo HIV e pelo HBV do que entre os monoinfectados pelo HBV, e o risco de morte por complicações decorrentes de doença hepática é superior em indivíduos com LT-CD4 < 500 células/mm<sup>3</sup>. Pacientes com indicação de tratamento para hepatite B, e para os quais o interferon não esteja recomendado, devem iniciar mais precocemente a TARV.

**Considerar o início de TARV nas seguintes situações:**

- **LT-CD4+ acima de 500 células/mm<sup>3</sup>**
  - **Doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular elevado (acima de 20%, segundo escore de Framingham);**

No estudo SMART, os pacientes que suspenderam TARV tiveram maior frequência de evento cardiovascular e óbito quando comparados ao grupo de tratamento supressivo. Pacientes que iniciam TARV melhoram significativamente a função das células endoteliais, ainda que ocorra uma piora metabólica, o que pode aumentar o risco cardiovascular. A durabilidade da melhora da função das células endoteliais é transitória, pois mesmo os pacientes com carga viral indetectável continuam a ter marcadores inflamatórios alterados quando comparados aos pacientes HIV negativos, ou seja, mantêm o quadro de inflamação. A depleção do LT-CD4+ do tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal (GALT) parece ser precoce, o que representaria um facilitador de translocação antigênica e manutenção da ativação imune e do risco cardiovascular. Nessas situações, deve-se individualizar a conduta sobre o início mais precoce de TARV.

- **Neoplasias não definidoras de aids com indicação de quimioterapia ou radioterapia.**

Em pessoas que iniciarão tratamento potencialmente imunossupressor, pode-se considerar o início mais precoce de TARV.

**Recomenda-se monitorização frequente para definir possível início mais precoce de TARV nas seguintes situações:**

- **Coinfecção pelo vírus da hepatite C (HCV)**

No caso de pacientes com contagens de LT-CD4+  $\leq 500$  células/mm<sup>3</sup>, recomenda-se iniciar TARV e aguardar o aumento dos LT-CD4+ para o início do tratamento do HCV. Nos casos de LT-CD4+ superiores a 500 células/mm<sup>3</sup>, recomenda-se tratar inicialmente a hepatite C, protelando o uso de TARV, para evitar interações medicamentosas e sobreposição de toxicidades. Em todas as situações, a abordagem deve ser individualizada e a prioridade de cada um dos tratamentos discutida com profissionais experientes no manejo de ambas as infecções.

- **Carga viral acima de 100.000 cópias/mL**

Em pacientes com contagem de LT-CD4+  $> 500$  células/mm<sup>3</sup> e carga viral superior a 100.000 cópias/mL, recomenda-se monitorização laboratorial frequente e considerar início de TARV quando o LT-CD4+ estiver próximo a 500 células/mm<sup>3</sup>.

### **3.3. Início de TARV em gestantes**

Está recomendado o início de TARV para todas as gestantes, independentemente da presença de sintomas ou da contagem de LT-CD4+. Recomenda-se também a manutenção da terapia antirretroviral após o parto, independentemente do nível de LT-CD4+ no momento do início.

### **3.4. Início de TARV para pessoas vivendo com HIV em parcerias sorodiscordantes**

Diferentes fatores estão associados à transmissão sexual do HIV, tais como carga viral, tipo de relação sexual, presença de doenças sexualmente transmissíveis, momento do ciclo menstrual, ocorrência de traumatismos, entre outros. De modo geral, a magnitude da replicação viral é o principal fator biológico associado à transmissão sexual.

O aconselhamento a casais e parcerias sorodiscordantes deve ser contínuo, assim como a abordagem a respeito da sexualidade, esclarecendo-os sobre potenciais riscos associados às práticas sexuais desprotegidas. A testagem da parceria sexual soronegativa deve ser oferecida quando ocorrer exposição sexual de risco, ou mesmo periodicamente, devendo-se individualizar essa conduta.

Vários estudos demonstram que o uso de antirretrovirais representa uma potente intervenção para a prevenção da transmissão do HIV. Uma metanálise de 11 estudos de coorte que incluíram 5.021 casais heterossexuais sorodiscordantes descreveu 461 episódios de transmissão e nenhum episódio quando o parceiro infectado estava sob tratamento e com carga viral plasmática abaixo de 400 cópias/mL.

Posteriormente, foram publicados os resultados de um estudo prospectivo em uma coorte africana envolvendo 3.381 casais heterossexuais sorodiscordantes, em que 349 indivíduos iniciaram tratamento durante o período de seguimento. Apenas um caso de transmissão ocorreu nas parcerias dos participantes que estavam em tratamento e 102 quando a pessoa infectada pelo HIV não estava em tratamento, o que representou redução de 92% no risco de transmissão.

Mais recentemente, foram publicados os resultados do estudo HPTN052, o primeiro ensaio clínico randomizado que avaliou a transmissão sexual do HIV entre casais sorodiscordantes. Foram randomizados 1.763 casais com contagem de LT-CD4+ entre 350 e 550 células/mm<sup>3</sup> para início imediato do tratamento ou para iniciá-lo quando a contagem de LT-CD4+ estivesse abaixo de 250 células/mm<sup>3</sup>.

Durante o estudo, ocorreram 39 episódios de transmissão, dos quais 28 foram virologicamente vinculados ao parceiro infectado; apenas um episódio ocorreu no grupo de terapia precoce, observando-se diminuição de 96% na taxa de transmissão quando a pessoa que vive com HIV iniciava tratamento com contagem de LT-CD4+ entre 350 e 550 células/mm<sup>3</sup>.

Ressalta-se que 97% dos casais envolvidos no estudo eram heterossexuais, que majoritariamente os casais reportavam parceiro único e sexo protegido e que não foi avaliada a transmissão em faixas de LT-CD4+ superiores a 550 células/mm<sup>3</sup>.

Diante do exposto, informações sobre o efeito da TARV na transmissibilidade do HIV devem ser discutidas com as pessoas inseridas em relações sorodiscordantes, no contexto da estratégia de prevenção, ressaltando-se a inexistência de dados conclusivos a respeito do benefício clínico de se iniciar o tratamento em faixas de LT- CD4+ acima de 500 células/mm<sup>3</sup>.

A TARV deve ser iniciada desde que a pessoa que vive com HIV esteja esclarecida sobre benefícios e riscos, além de fortemente motivada e preparada para o tratamento, respeitando-se a autonomia do indivíduo. Deve-se enfatizar que a TARV, uma vez iniciada, não deverá ser interrompida.

Apesar da escassa evidência de benefício da TARV para prevenção em populações de homens que fazem sexo com homens (HSH), considera-se que a recomendação deva ser estendida a essa população. No entanto, a magnitude do efeito protetor pode ser diferente, uma vez que a probabilidade de transmissão difere de acordo com o tipo de práticas sexuais.

**O emprego do tratamento antirretroviral com a finalidade de reduzir o risco de transmissão do HIV deve ser discutido e oferecido a pessoas que vivem com HIV e que estejam em relacionamentos sorodiscordantes, independentemente de sua orientação sexual. Deve-se informá-las sobre riscos e benefícios da antecipação do tratamento, respeitando sua autonomia no processo decisório.**

Caso ocorra exposição sexual de risco, deve ser utilizada profilaxia pós-exposição sexual (PEP sexual) para o parceiro soronegativo, especialmente nos casos em que tenha ocorrido ruptura ou não utilização do preservativo.

Ressalta-se que a utilização da TARV pela pessoa que vive com HIV não dispensa o uso de preservativos e a adoção de outras práticas seguras: o emprego de estratégias combinadas potencializa a prevenção da transmissão do HIV e previne a transmissão das hepatites B e C, sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis.

O **Quadro 5** resume os critérios para início da terapia em PVHA.

<b>Quadro 5. Recomendações para início de terapia antirretroviral (TARV) em pessoas vivendo com HIV/aids</b>	
<i>Status clínico e imunológico</i>	<i>Recomendação</i>
<b>Sintomáticos</b>	
Independentemente da contagem de LT-CD4+	<b>Iniciar TARV</b>
<b>Assintomáticos</b>	
LT-CD4+ $\leq$ 500 células/mm <sup>3</sup>	<b>Iniciar TARV</b>
LT-CD4+ $>$ 500 células/mm <sup>3</sup>	<p><b>Recomendar início de TARV</b> na coinfeção HIV-HBV com indicação de tratamento para hepatite</p> <p><b>Considerar início de TARV</b> nas seguintes situações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neoplasias não definidoras de aids com indicação de quimioterapia ou radioterapia</li> <li>- Doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular elevado</li> </ul>
Sem contagem de LT-CD4+ disponível	<b>Não iniciar TARV</b>
<b>Gestantes</b>	
Independentemente da contagem de LT-CD4+	<b>Iniciar TARV</b>
<b>PVHA em parceria sorodiscordante</b>	
Independentemente da contagem de LT- CD4+	<b>Oferecer TARV</b> na perspectiva de redução da transmissibilidade do HIV. A decisão deve ser individualizada, considerando motivação da PVHA



#### 4. Escolha do esquema inicial

Os medicamentos recomendados para iniciar a TARV compõem esquemas eficazes, geralmente mais simplificados, menos tóxicos e de menor custo, e pertencem a três classes amplamente utilizadas:

- Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (ITRN/ITRNT);
- Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN);
- Inibidores da protease reforçados com ritonavir (IP/r).

A decisão em relação à escolha do esquema antirretroviral deve considerar alguns fatores:

- Eficácia e toxicidade imediata e no longo prazo;
- Presença de coinfeções e comorbidades;
- Uso concomitante de outros medicamentos;
- Potencial de adesão;
- Adequação à rotina de vida do paciente;
- Interação com a alimentação;
- Custo dos medicamentos.

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de **três antirretrovirais**, sendo **dois ITRN/ITRNT associados a um ITRNN ou IP/r (Quadro 6)**.

Quadro 6. Esquemas recomendados para terapia inicial			
2 ITRN/ITRNT	+	ITRNN	<b>Preferencial</b>
		IP/r	<b>Alternativo</b>

#### 4.1. Escolha da dupla de ITRN/ITRNt

A associação **zidovudina/lamivudina (AZT/3TC)** é uma das mais estudadas em ensaios clínicos randomizados: apresenta eficácia e segurança equivalentes a outras combinações de dois ITRN/ITRNt, sendo habitualmente bem tolerada. Está disponível em coformulação no Sistema Único de Saúde (SUS), o que contribui para maior comodidade posológica, devendo-se ingerir 1 comprimido 2 vezes ao dia. É amplamente utilizada, apresenta menor custo comparativo dentro da classe e é produzida no Brasil, o que fortalece a sustentabilidade do acesso universal.

Os ITRN estão mais associados a toxicidade mitocondrial, hiperlactatemia e acidose láctica. A toxicidade hematológica é um dos principais efeitos adversos do AZT, o que pode resultar na sua substituição. Recomenda-se evitar o uso desse medicamento em casos de anemia ( $Hb < 10g/dL$ ) e/ou neutropenia (neutrófilos  $< 1.000$  células/ $mm^3$ ). Em pacientes com anemia secundária à infecção pelo HIV, o uso do AZT pode reverter esse quadro laboratorial; porém, os índices hematimétricos devem ser monitorados até a estabilização da anemia. Outro efeito adverso do AZT a ser considerado é a lipoatrofia. As causas são multifatoriais e de difícil manejo. Esse evento pode comprometer a adesão à TARV.

A associação **tenofovir com lamivudina (TDF/3TC)** apresenta um perfil de toxicidade favorável em relação à lipoatrofia e à toxicidade hematológica quando comparado ao AZT, e permite tomada única diária. O TDF é um análogo de nucleotídeo (ITRNt) e sua maior desvantagem é a **nefrotoxicidade**, particularmente em diabéticos, hipertensos, negros, idosos e no uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos. Pacientes com doença renal preexistente devem usar preferencialmente outra associação de ITRN. A diminuição da densidade óssea tem sido relacionada ao uso de TDF.

**A dupla de ITRN/ITRNt recomendada para compor o esquema de tratamento antirretroviral inicial é AZT/3TC ou TDF/3TC: a decisão deve ser individualizada, de acordo com as características do paciente.**

A combinação **abacavir com lamivudina (ABC/3TC)** é alternativa para os pacientes com intolerância ou contraindicação aos esquemas com AZT/3TC ou TDF/3TC. Alguns ensaios clínicos mostram que essa associação apresentou maior risco de falha virológica em pacientes com carga viral mais elevada, devido à baixa barreira genética. Reações de hipersensibilidade estão relacionadas ao início do tratamento com ABC.

A combinação **didanosina com lamivudina (ddl/3TC)** é recomendada na terapia inicial apenas nas situações de intolerância ao AZT, TDF e ABC. Pancreatite e neuropatia periférica estão relacionadas ao uso do ddl.

**A estavudina (d4T) não é recomendada como opção de ITRN para início de terapia** devido à existência de outras opções terapêuticas com melhor perfil de toxicidade. Recomenda-se que pacientes ainda em uso desse medicamento tenham seu esquema reavaliado e substituído, de acordo com a Nota Técnica nº 90/2012 CQV/D-DST-AIDS-HV/SVS/MS.

#### **4.2. Qual classe deve compor o esquema com a dupla de ITRN/ITRnt: ITRNN ou IP?**

Achados de uma metanálise envolvendo 53 ensaios clínicos randomizados mostraram equivalência na proporção da resposta virológica ao esquema inicial entre pacientes que receberam 2 ITRN/ITRnt + ITRNN (efavirenz) e 2 ITRN/ITRnt + IP/r.

Um ensaio clínico randomizado (ECR) comparou diretamente esquemas iniciais contendo 2 ITRN/ITRnt + efavirenz (ITRNN) e 2 ITRN/ITRnt + lopinavir/r (IP/r). Em uma análise por intenção de tratar, os resultados de supressão viral (carga viral < 50 cópias/mL) foram superiores em esquemas estruturados com ITRNN.

Esquemas estruturados com ITRNN, particularmente com efavirenz (EFV), possuem melhor perfil de toxicidade, maior comodidade posológica, maiores taxas de adesão ao tratamento em longo prazo, elevada potência de inibição da replicação viral, maior efetividade e maior durabilidade da supressão viral, quando comparados a esquemas estruturados com inibidores da protease.

A longa meia-vida do efavirenz permite a manutenção da supressão da replicação viral caso ocorra irregularidade no horário de tomada de doses, embora possa haver maior risco de falha quando há perda de doses.

Quando comparados aos IP/r, os ITRNN são raramente associados a manifestações gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos ou diarreia. Além disso, dislipidemia e resistência periférica à insulina parecem ser menos frequentes com o uso de esquemas contendo ITRNN.

Por outro lado, a vantagem de esquemas estruturados com IP/r está relacionada à sua maior barreira genética de resistência. Para que se desenvolva resistência a um IP/r, há necessidade de um número maior de mutações do que para o desenvolvimento de resistência a um ITRNN. A potencial consequência desse fato é a menor “proteção” da dupla de ITRN/ITRNN quando o esquema é baseado em ITRNN, determinando a necessidade de identificação precoce de falha virológica.

**Diante dos resultados de equivalência dos esquemas com ITRNN em relação a IP/r, e por vantagens potenciais no manejo da TARV, recomenda-se ITRNN como preferencial a IP/r para compor o esquema de tratamento inicial.**

#### 4.3. Escolha do ITRNN

Os dois ITRNN utilizados na terapia inicial no Brasil são o **efavirenz (EFV)** e a **nevirapina (NVP)**. Uma metanálise envolvendo sete ensaios clínicos randomizados mostrou que não existem diferenças de eficácia entre o efavirenz e a nevirapina. No entanto, os perfis de toxicidade foram distintos: o efavirenz está mais associado a eventos adversos do sistema nervoso central, e a nevirapina, à elevação de transaminases.

O EFV apresenta posologia mais confortável (1 comprimido ao dia), facilitando a adesão ao tratamento. Promove supressão da replicação viral por longo prazo e possui perfil de toxicidade favorável. Seus efeitos adversos mais comuns – tonturas, alterações do sono, sonhos vívidos e alucinações – costumam desaparecer após as primeiras duas a quatro semanas de uso. A indicação do efavirenz deve ser avaliada criteriosamente em pessoas com depressão ou que necessitam ficar em vigília durante a noite.

A nevirapina (NVP) é considerada preferencial em relação ao EFV em algumas situações, como em mulheres que desejam engravidar ou durante a gestação. Na contraindicação ou intolerância ao EFV, a NVP é uma opção segura, efetiva e de baixo custo, além de ser produzida pela

indústria nacional. Sua indicação é preferencial em relação aos inibidores da protease, exceto nos casos de exantema com EFV.

Alguns estudos demonstram melhor perfil metabólico, com redução de LDL e aumento de HDL colesterol, com uso de NVP quando comparada ao EFV e ao ATV, sendo a NVP, portanto, uma opção para pacientes com diabetes melitus, portadores de coronariopatia ou indivíduos com risco cardiovascular elevado (escore de Framingham > 20%).

A NVP está associada a maior toxicidade hepática, exantema e risco de síndrome de Stevens-Johnson. Um estudo realizado na Tailândia sugere que a NVP pode estar relacionada a maior risco de hepatotoxicidade em mulheres com contagem de LT-CD4+  $\geq 250$  células/mm<sup>3</sup> e em homens com LT-CD4+  $\geq 400$  células/mm<sup>3</sup>; tais achados podem ser determinados por características metabólicas e genéticas dessa população, não devendo, portanto, ser generalizados.

Sempre que o tratamento for iniciado com NVP, suas doses devem ser aumentadas de forma escalonada para diminuir o risco de exantema: inicia-se com 1 comprimido de 200 mg durante 14 dias e após esse período a dose deve ser aumentada para 1 comprimido a cada 12 horas. No Brasil, a apresentação da NVP não permite seu uso 1 vez ao dia.

**O ITRNN recomendado para compor o primeiro esquema antirretroviral é o efavirenz (EFV), exceto em gestantes. Quando houver contraindicação ou ocorrência de evento adverso com EFV, a opção preferencial é a NVP, com exceção de exantema; nesse caso, dar preferência a IP/r.**

#### **4.4. Escolha do inibidor de protease (IP) nas situações de contraindicação ou intolerância a ITRNN**

As vantagens da combinação de IP com ritonavir como adjuvante farmacológico estão em proporcionar níveis séricos mais elevados e estáveis do medicamento, por tempo mais prolongado e com menor risco de mutações que confirmam resistência viral. Por outro lado, é mais frequente a ocorrência de eventos gastrointestinais (diarreia) e dislipidemias em esquemas com IP/r, quando comparados a associações que envolvem ITRNN, particularmente o efavirenz. Na falha virológica, os esquemas com IP/r demonstram menor número de mutações de resistência na transcriptase reversa

do que os esquemas com ITRNN, corroborando a hipótese da maior proteção contra resistência à dupla de ITRN/ITRNT conferida pelo IP/r.

**Sempre que for necessário utilizar IP para compor o esquema inicial, está recomendado seu uso potencializado por ritonavir.**

Na contraindicação ou intolerância a EFV e NVP na terapia inicial, o **lopinavir/r (LPV/r)** deve ser o IP/r preferencial, pelas seguintes razões: coformulação com ritonavir, experiência de uso, maior número de estudos clínicos com seguimento no longo prazo, potência e durabilidade conferidas ao esquema, além de menor custo e facilidade logística, pois prescinde de armazenamento refrigerado.

**Na impossibilidade de uso de ITRNN na composição do esquema inicial, o LPV/r é a opção preferencial na classe dos inibidores da protease.**

A **associação atazanavir/r (ATV/r)** é opção alternativa ao LPV/r, devido ao seu perfil de toxicidade favorável e eficácia na supressão viral. Desvantagens relacionadas a essa associação são o seu elevado custo e o fato de não ser coformulada com o ritonavir, o que acarreta risco potencial de que o atazanavir seja tomado isoladamente, ocasionando falha virológica. Ressalta-se também a necessidade de refrigeração do ritonavir. As doses diárias de atazanavir potencializadas com ritonavir são 300 mg e 100 mg, respectivamente.

Convém salientar que a combinação LPV/r está associada a maior ocorrência de dislipidemia e que o ATV/r determina hiperbilirrubinemia indireta e icterícia em 4% dos casos. O uso do ATV/r deve ser evitado em indivíduos que necessitem de inibidores de bomba de prótons (por ex., omeprazol).

A opção de ATV sem ritonavir como adjuvante farmacológico foi mantida exclusivamente para os raros casos de intolerância a doses baixas de ritonavir. Nessa situação, o TDF não deve compor o esquema terapêutico, pois ele pode reduzir a meia vida do ATV. Quando não potencializado com ritonavir, a dose do ATV deverá ser de 400 mg/dia.

O **fosamprenavir/r (FPV/r)** é opção no manejo da toxicidade ao LPV/r e ATV/r.

O **Quadro 7** resume os principais esquemas para início da terapia antirretroviral no Brasil.

Quadro 7. Esquema antirretroviral em pacientes virgens de tratamento		
Esquema preferencial	<u>ITRNN</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AZT (ou TDF) + 3TC + EFV</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AZT (ou TDF) + 3TC + NVP</li> </ul>
Esquema alternativo	<u>IP/r</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AZT (ou TDF) + 3TC + LPV/r</li> </ul>

Existem algumas situações clínicas nas quais a terapia inicial deve ser particularizada, conforme descritas no **Quadro 8**.

Quadro 8. Escolha da terapia antirretroviral em situações especiais		
Condição clínica	Recomendação	Comentários
<b>Hepatite B</b>	A dupla de ITRN/ITRNT preferencial é TDF + 3TC	Essa dupla tem ação contra o HBV
<b>Nefropatia</b>	A dupla de ITRN/ITRNT preferencial é AZT + 3TC	Evitar uso de TDF em razão da nefrotoxicidade
<b>Tuberculose</b>	EFV deve preferencialmente compor o esquema	Evitar uso de IP/r Iniciar TARV entre a 2ª e a 8ª semana após o início do tratamento de TB
<b>Gestação</b>	Esquema preferencial deve ser AZT + 3TC + LPV/r	EFV é contraindicado

O **Quadro 9** descreve os principais efeitos adversos observados no início do tratamento antirretroviral.

Versão Preliminar



Quadro 9. Efeitos adversos mais comuns nas primeiras semanas de tratamento antirretroviral		
Medicação	Eventos adversos	Manejo
<b>AZT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Náuseas, anorexia, cefaleia, alterações no paladar, mal-estar e insônia.</li> <li>- Anemia e neutropenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administrar sintomáticos e orientar manutenção da medicação, uma vez que esses sintomas desaparecem ao longo da terapia, com melhora considerável do apetite.</li> <li>- O medicamento deve ser substituído caso Hb &lt; 10,0 g/dL e/ou neutrófilos &lt; 1.000 células/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>
<b>3TC</b>	Eventualmente, pode ocorrer pancreatite ou neuropatia periférica.	- Avaliação e acompanhamento.
<b>ddI EC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Náuseas, vômitos, diarreia e anorexia são frequentes.</li> <li>- Pancreatite, com ou sem dor abdominal, pode ocorrer nas primeiras semanas, mas geralmente é mais tardia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administrar sintomáticos, se necessário.</li> <li>- Suspender medicação.</li> </ul>
<b>TDF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risco de toxicidade renal com elevação da ureia e creatinina (redução de depuração estimada), disfunção tubular proximal (Síndrome de Fanconi) e <i>diabetes insipidus</i>.</li> <li>A disfunção tubular proximal é demonstrada laboratorialmente mediante o aumento da <i>beta</i>-2 microglobulina urinária, glicosúria, fosfatúria, hipouricemia, hiperuricúria, hipofosforemia, hipocalemia e acidose metabólica.</li> </ul>	- Realizar exame básico de urina, ureia, creatinina e DCE a cada 3 meses.
<b>EFV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sintomas associados ao sistema nervoso central, tais como: tonturas, "sensação de embriaguez", sonolência ou insônia, dificuldade de concentração e sonhos vívidos (sensação forte de realidade).</li> <li>- Exantema, geralmente maculopapular (1,7%), podendo evoluir para formas graves, como a Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientar sobre tais eventos e informar que normalmente desaparecem ao final das primeiras semanas de tratamento.</li> <li>- Os efeitos adversos neurológicos podem ser exacerbados com o uso concomitante de álcool. É necessário que se aborde o uso recreativo de álcool e outras drogas, aconselhando o paciente para que o medicamento não seja interrompido.</li> </ul>
<b>NVP</b>	- Exantema (7%), geralmente maculopapular, de tipo eritema multiforme; menos de 1% progride para Síndrome de Stevens-Johnson ou para necrólise epidérmica tóxica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspender quando o exantema cutâneo for extenso, comprometer mucosas, estiver associado a manifestações semelhantes a um resfriado e/ou houver ocorrência de linfadenopatias.</li> <li>- Dos pacientes que apresentam esse tipo de reação à nevirapina, 40% não apresentam reação cruzada com o efavirenz.</li> </ul>
<b>LPV/r</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarreia (14 a 24%), náuseas, fezes mal formadas, astenia, dor abdominal, cefaleia, vômitos e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia.</li> <li>- Outros eventos adversos menos frequentes incluem: hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilasemia.</li> </ul>	- A diarreia pode ser manejada com adequações de dieta e medicamentos sintomáticos, como a loperamida.
<b>ATV/r</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Náuseas, vômitos, diarreia, exantema, cefaleia, tontura.</li> <li>- Aumento da bilirrubina total, às custas da fração indireta (35 a 47% dos casos), com icterícia em alguns casos. Elevação das transaminases pode ocorrer em cerca de 2 a 7% dos casos</li> <li>- Possibilidade de toxicidade renal, como nefrolitíase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A ocorrência de icterícia pode afetar a imagem e a autoestima do paciente, devendo, portanto, ser cuidadosamente avaliada e considerada a suspensão do medicamento quando houver desconforto para o paciente.</li> <li>- Cautela com esquemas com TDF</li> </ul>

## 5. Falha ao tratamento antirretroviral e terapia de resgate

Os avanços na terapia antirretroviral levaram ao aumento progressivo nas taxas de resposta terapêutica. Inúmeros estudos mostram que aproximadamente 80% dos pacientes alcançam carga viral plasmática inferior a 50 cópias/mL após um ano de tratamento e que a supressão viral se mantém ao longo do tempo, demonstrando sua durabilidade tanto para terapia inicial quanto para esquemas de resgate.

Embora as taxas de sucesso da TARV sejam elevadas, pacientes em falha virológica normalmente necessitam de alterações em seus esquemas antirretrovirais, sendo o novo tratamento denominado “esquema de resgate”. O reconhecimento precoce da falha virológica e a escolha adequada e oportuna do novo tratamento são fundamentais para minimizar as consequências da supressão viral parcial ou incompleta. As principais consequências da supressão viral incompleta são:

1. Elevação menos robusta e duradoura da contagem de LT-CD4+.
2. Maior progressão de doença, uma vez que há correlação entre níveis de carga viral e risco de progressão clínica.
3. Acúmulo de mutações de resistência aos antirretrovirais e perda de futuras opções terapêuticas. Destaca-se que cerca de 60% dos pacientes mantidos com supressão viral parcial desenvolvem novas mutações de resistência após 18 meses. Após um ano sob viremia persistente, há perda de uma opção de medicamento em cerca de um terço dos casos.

### 5.1. Caracterização de falha terapêutica

O conceito de falha terapêutica costuma englobar três diferentes aspectos: falha virológica, imunológica e clínica.

**Falha virológica:** é caracterizada por carga viral plasmática detectável após **seis meses** do início ou modificação do tratamento antirretroviral, ou por detecção da carga viral nos indivíduos que a mantinham indetectável na vigência de tratamento. Em todos os casos, a viremia deve ser confirmada em coleta consecutiva após intervalo de pelo menos quatro semanas da anterior. A falha virológica pode reduzir os benefícios em relação à recuperação imunológica e aumentar o risco de progressão de doença, além de levar à emergência de resistência aos antirretrovirais. Portanto, deve ser **o principal parâmetro para a definição de falha à terapia antirretroviral**, particularmente após a terapia inicial.

**Não respondedores imunológicos (“falha imunológica”):** de 15% a 30% das pessoas que iniciam TARV podem apresentar deficiência na recuperação dos níveis de LT-CD4+ (a despeito da supressão da replicação viral), definida como incremento inferior a 30% dos níveis de LT-CD4+ após 1 ano de tratamento. Esse grupo de não respondedores imunológicos está geralmente associado ao início tardio de TARV (contagens de LT-CD4+ muito baixas) e idade avançada. Nesses casos, mesmo na ausência de benefício imunológico pleno, a supressão viral completa constitui um fator protetor contra manifestações oportunistas. Assim, falha imunológica na presença de supressão viral máxima raramente é indicação de mudança do esquema antirretroviral.

**Falha clínica:** a ocorrência de doenças oportunistas na ausência de falha virológica não indica falha da TARV, mas pode refletir recuperação imunológica insuficiente, falha de quimioprofilaxia para infecções oportunistas ou síndrome inflamatória de reconstituição imune.

**A falha virológica é o principal parâmetro para a caracterização da falha terapêutica.**

## 5.2. Causas de falha terapêutica

Inúmeros fatores podem contribuir para falha aos antirretrovirais, devendo ser considerados na sua investigação (**Quadro 12**).

### Quadro 12. Fatores associados à falha terapêutica

#### Baixa adesão ao tratamento

Considerada uma das causas mais frequentes de falha virológica, a baixa adesão à TARV relaciona-se, sobretudo, à complexidade posológica e à ocorrência de efeitos adversos, devendo ser abordada em todos pacientes em falha. Destaca-se que a supressão viral pode ser obtida, mesmo sem alteração da TARV, nos casos de falha associada à má adesão precocemente identificados.

#### Potência virológica insuficiente

A utilização de esquemas subótimos, tais como terapia tripla contendo apenas ITRN ou número insuficiente de medicamentos ativos, pode levar à supressão viral incompleta.

#### Fatores farmacológicos

Deve-se pesquisar a possibilidade de administração incorreta dos ARV, tais como quebra de comprimidos, interações medicamentosas ou erros de prescrição, além de outros fatores que resultam em má absorção ou eliminação acelerada dos medicamentos.

#### Resistência viral

A resistência genotípica do HIV aos antirretrovirais pode ser identificada no momento da falha em até 90% dos casos, podendo ser tanto causa como consequência daquela.

Alguns fatores podem acarretar elevação na carga viral sem, no entanto, representar falha virológica, devendo ser considerados no seu diagnóstico diferencial:

- **“Blips”**: viremia transitória e isolada entre medidas de carga viral indetectável, abaixo de 500 cópias/mL; normalmente não predizem falha virológica.

- **Carga viral baixa**: a presença de viremia baixa (50-400 cópias/mL) nos primeiros seis meses de tratamento não está necessariamente associada à seleção de cepas resistentes aos antirretrovirais e, em geral, pode ser manejada apenas com estímulo à adesão.

- **Transativação heteróloga**: processos infecciosos ou vacinação podem promover viremia transitória sem ocasionar seleção de resistência ou repercussões clínicas e não configuram falha virológica. Esse processo geralmente dura até quatro semanas.

- **Falha no processamento da amostra:** o uso inadequado de tubos contendo gel separador do plasma ocasiona carga viral falsamente detectável, normalmente com níveis inferiores a 5.000 cópias/mL).

### 5.3. Teste de genotipagem

Recomenda-se o exame de genotipagem para o HIV, disponível no SUS na Rede Nacional de Genotipagem (Renageno), como ferramenta de detecção de resistência aos antirretrovirais. Entre suas principais vantagens destacam-se:

1. Possibilitar a escolha de esquemas antirretrovirais com maior chance de supressão viral, com base na identificação de mutações de resistência;
2. Propiciar o uso de medicamentos ativos por períodos mais prolongados;
3. Evitar trocas desnecessárias de antirretrovirais;
4. Evitar toxicidade de medicamentos inativos;
5. Melhorar a relação de custo-efetividade.

**O teste de genotipagem otimiza a escolha do esquema de resgate, reduzindo a chance de acúmulo progressivo de mutações e de ampla resistência a antirretrovirais.**

#### **Critérios para realização do teste de genotipagem pela Renageno:**

1. Falha virológica confirmada em coleta consecutiva de carga viral após intervalo de quatro semanas;
2. Carga viral superior a 1.000 cópias/mL;
3. Uso regular de TARV por pelo menos seis meses.

A **Tabela 4** enfatiza alguns conceitos sobre a genotipagem.

<b>Tabela 4. Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência aos antirretrovirais</b>	
<b>Considerações</b>	<b>Observações</b>
O teste de genotipagem deve ser realizado com carga viral detectável.	Quanto maior a carga viral do paciente em TARV, maior o número de mutações. Entretanto, carga viral elevada na ausência de resistência pode indicar falta de adesão ao tratamento.
O exame deve ser coletado na vigência do esquema antirretroviral.	As mutações podem persistir até duas semanas após a interrupção do tratamento, mas algumas podem desaparecer rapidamente na ausência de medicação.
A interpretação do teste e a escolha do melhor esquema de resgate são complexas e demandam experiência no manejo da falha virológica.	Recomenda-se que os esquemas de resgate sejam estruturados a partir da orientação de Médicos de Referência em Genotipagem (MRG), capacitados e atualizados periodicamente pelo MS.
O teste de genotipagem pode apresentar valor preditivo positivo alto.	Uma vez detectadas mutações de resistência, é muito provável que o medicamento não apresente ação ou tenha ação reduzida <i>in vivo</i> .
O teste de genotipagem pode apresentar valor preditivo negativo baixo.	A ausência da detecção da resistência não significa necessariamente que o medicamento esteja ativo, posto que mutações de resistência podem não ter sido detectadas.
A história de exposição antirretroviral e as genotipagens prévias devem ser consideradas na interpretação do exame atual.	Mutações selecionadas no passado podem desaparecer na ausência do medicamento; contudo, reaparecem rapidamente quando o medicamento é reintroduzido.
Os resultados devem ser considerados “atuais” até seis meses após a coleta de amostra para o teste.	Considerando-se o ritmo médio de acúmulo de novas mutações na vigência de falha, após um período de seis meses podem surgir novas mutações e ocorrer perda adicional de opções de tratamento.

#### 5.4. Princípios gerais da terapia de resgate

O desenvolvimento de novas classes de antirretrovirais e novos medicamentos de classes já existentes tem permitido um significativo progresso no manejo de indivíduos multiexperimentados e com cepas resistentes. Evidências produzidas por ensaios clínicos nos últimos anos contribuíram para a ampliação do conhecimento sobre terapias de resgate; todavia, não permitem comparações diretas entre diferentes estratégias.

Sendo assim, observa-se escassez de recomendações consensuais, permanecendo muitas incertezas sobre o manejo mais adequado da falha terapêutica, tais como: a melhor estratégia de sequenciamento de ITRN, as melhores combinações de antirretrovirais e o número necessário de medicamentos ativos para a eficácia do resgate.

As recomendações citadas a seguir são essenciais para a estruturação de esquemas eficazes de resgate. Ressalta-se que essas orientações não são regras absolutas, já que o grupo de pacientes em falha virológica é bastante heterogêneo, por exemplo, em relação a esquemas antirretrovirais prévios, opções de medicamentos ativos e causas de falha.

1. Solicitar precocemente o teste de genotipagem

Deve-se realizar o teste de genotipagem assim que for confirmada a falha virológica, uma vez que a viremia persistente leva ao acúmulo progressivo de mutações e perda de futuras opções de tratamento. O teste de genotipagem permite selecionar com maior segurança medicamentos ativos para o novo esquema.

2. Almejar carga viral indetectável

Com o arsenal terapêutico hoje disponível é possível atingir carga viral indetectável mesmo em pacientes com ampla experiência prévia a antirretrovirais.

3. Manutenção de lamivudina (3TC) mesmo na presença de resistência

Embora a mutação no códon 184 da transcriptase reversa (M184V) leve à resistência ao 3TC, sua presença aumenta a atividade inibitória da zidovudina (AZT) e do tenofovir (TDF), podendo reverter parcialmente a resistência a esses medicamentos. Mesmo na presença dessa mutação ainda

existe uma atividade residual do 3TC. Adicionalmente, essa mutação tem impacto favorável no *fitness* viral. Assim, recomenda-se a manutenção do 3TC, mesmo com a mutação M184V, em esquemas de resgate com AZT ou TDF. Por outro lado, na presença dessa mutação, o uso do 3TC pode prejudicar a resposta ao abacavir (ABC) e, possivelmente à didanosina (ddI), nos esquemas de resgate.

#### 4. Inclusão de IP potencializado com ritonavir (IP/r)

A inclusão de um IP/r na estruturação do resgate confere maior barreira genética ao esquema como um todo, reduzindo o risco de acúmulo de novas mutações. Portanto, o IP/r é a base do manejo da falha terapêutica; quanto melhor a atividade do IP, mais bem sucedido será o resgate, a despeito dos medicamentos novos e/ou de novas classes de drogas.

Mesmo em pacientes que nunca tenham usado efavirenz ou nevirapina e que apresentem pouca resistência à classe dos ITRN, a opção de dois ITRN associados apenas a um ITRNN não é recomendada, uma vez que a reduzida barreira genética dos ITRNN é insuficiente para, como única classe nova, garantir a eficácia e a durabilidade do esquema. Do mesmo modo, não se recomenda o uso exclusivo de dois ITRN associados a outros medicamentos de baixa barreira genética, como enfuvirtida, raltegravir, etravirina ou maraviroque.

Dados favoráveis sobre esquemas de resgate sem inclusão de IP/r são limitados a um estudo aberto, não randomizado, com um pequeno número de pacientes. Assim, a não ser que haja contraindicação ou intolerância insuperável, os esquemas de resgate devem incluir IP/r.

#### 5. Considerar o efeito residual dos ITRN

Mesmo na presença de mutações de resistência, a atividade dos ITRN não se extingue, permanecendo uma ação residual. A manutenção de ITRN na terapia de resgate aumenta a chance de supressão viral mesmo em esquemas contendo medicamentos de classes novas, como o raltegravir. Sugere-se que sejam mantidos dois ITRN no esquema de resgate, ainda que com atividade reduzida. Essa conduta deve ser individualizada, considerando-se o risco de toxicidade e as opções terapêuticas ainda disponíveis.



6. Não usar ITRNN de primeira geração (efavirenz e nevirapina) se já houve falha prévia a esses medicamentos

Pacientes que apresentam ou já apresentaram falha virológica com esquemas compostos por efavirenz ou nevirapina devem ser considerados como portadores de vírus resistentes a esses medicamentos, ainda que o teste de genotipagem não apresente mutações de resistência aos ITRNN. Tais mutações podem estar ocultas, mas reaparecem rapidamente após a reintrodução desses ARV, causando falha virológica.

Destaca-se que a resistência aos ITRNN de primeira geração surge precocemente na presença de carga viral detectável em razão de sua baixa barreira genética de resistência – uma única mutação pode ocasionar perda completa de atividade. Além disso, os ITRNN não apresentam atividade residual após a emergência de mutações e estas não diminuem o *fitness* viral, podendo prejudicar o uso futuro da etravirina (ITRNN de segunda geração). Assim, em casos de falha prévia, os ITRNN de primeira geração não devem ser utilizados na composição de esquemas de resgate.

7. Evitar a “monoterapia funcional”

“Monoterapia funcional” refere-se ao uso de apenas um antirretroviral plenamente ativo, associado a outros com atividade muito reduzida ou inativos em razão da resistência. Nessa situação, mesmo medicamentos potentes (por exemplo, classe não usada previamente) podem produzir resposta virológica inferior e menos duradoura; assim, recomenda-se que estes sejam associados a pelo menos um antirretroviral com atividade total ou parcial. Ressalta-se que ITRN e IP/r apresentam atividade residual mesmo na presença de mutações de resistência.

8. Escolher IP e ITRN com base na resistência, tolerância e toxicidade dos medicamentos

Para a avaliação da resistência aos ARV, é necessário considerar todos os exames de genotipagem já realizados pelo paciente. Além disso, a escolha de medicamentos para o esquema de resgate deve levar em conta limitações ou inconveniências clínicas quanto a eventos adversos relacionados a determinados ARV.

9. Considerar carga viral, contagem de LT-CD4+ e perfil de resistência à protease para avaliar a necessidade de adição de novas classes de ARV

Há evidências de que a eficácia da terapia de resgate é inversamente proporcional à carga viral no momento da troca de medicamentos. Em subanálises de estudos clínicos já mencionados, carga viral acima de 100.000 cópias/mL associa-se a maior chance de falha e necessidade de esquemas mais potentes. Assim, a presença de viremia elevada pode indicar a necessidade de um maior número de medicamentos ativos e/ou de nova classe. Vale ressaltar que carga viral muito elevada em paciente sob TARV, principalmente com baixo grau de resistência a agentes em uso, pode ser um marcador de má adesão. Nesse caso, a adição de novos medicamentos de baixa barreira genética, como raltegravir, enfuvirtida e etravirina, pode aumentar o risco de rápida seleção de resistência e perda adicional de opções. Além disso, a inclusão de um número maior de ARV no esquema pode dificultar ainda mais a adesão.

A contagem de LT-CD4+ também deve ser considerada ao avaliar a necessidade de novos medicamentos, uma vez que pessoas com baixa contagem de LT-CD4+ podem apresentar pior condição de controle da viremia e maior risco de evolução clínica.

Nos casos em que não há mutações principais relacionadas ao IP escolhido para o resgate, a adição de novas classes pode ser desnecessária. Em pacientes com falha nas três classes (ITRN, ITRNN e IP) não houve benefício na adição de etravirina ao esquema de resgate com darunavir quando não se detectaram mutações específicas para esse ARV. Também se observou alta taxa de sucesso no resgate com tenofovir, lamivudina e lopinavir/r em pacientes com falha a esquemas baseados em ITRNN, mesmo na presença de resistência à lamivudina (83% após 48 semanas). Assim, para avaliação da necessidade da adição de medicamentos de nova classe ao esquema de resgate é importante considerar o grau de resistência ao IP/r e, em menor grau, a atividade esperada dos ITRN.

10. Discutir ou encaminhar casos de multifalha ou resistência ampla

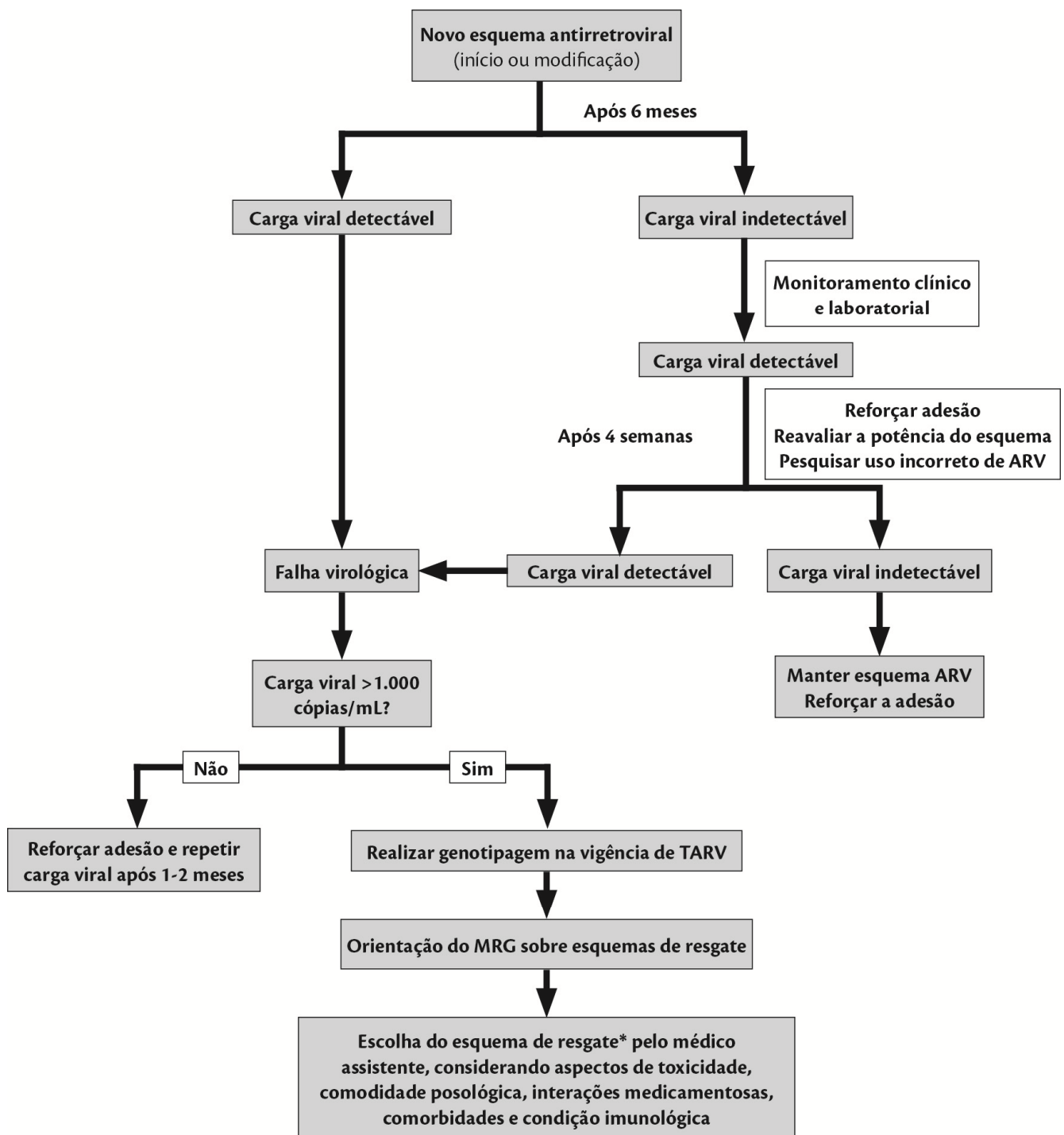
O manejo de pacientes com ampla exposição à TARV é complexo e exige a interação de profissionais experientes no manejo da resistência viral. Nesses casos, reforça-se o papel da orientação dos MRG, Comitês Locais e Câmaras Técnicas Estaduais em Terapia Antirretroviral, ou ainda, o encaminhamento do paciente a ambulatórios com experiência em multirresistência.

O **Quadro 13** resume as principais orientações para estruturação de esquemas de resgate.

#### **Quadro 13. Orientações gerais para esquemas de resgate**

1. Solicitar precocemente o teste de genotipagem.
2. Buscar sempre carga viral indetectável.
3. Manter a lamivudina (3TC), mesmo na presença de resistência (exceção: resgate com esquemas contendo ABC ou ddi).
4. Incluir IP potencializado com ritonavir.
5. Considerar o efeito residual dos ITRN.
6. Não usar efavirenz ou nevirapina se já houve falha prévia, interrupção de tratamento prévio ou resistência documentada a esses medicamentos.
7. Evitar “monoterapia funcional”.
8. Basear as escolhas nos dados de resistência (analisar também as mutações dos testes anteriores), na história terapêutica do paciente (esquemas prévios e atuais) e nos dados de estudos clínicos.
9. Considerar nível de carga viral, contagem de LT-CD4+ e perfil de resistência à protease para avaliar a necessidade de adição de novas classes de antirretrovirais.
10. Discutir ou encaminhar casos de multifalha ou resistência ampla.

O algoritmo a seguir resume as recomendações para manejo da falha virológica em PVHA.



\* Solicitar autorização para câmaras técnicas ou Ministério da Saúde caso o esquema de resgate seja estruturado com medicamentos de terceira linha

**Algoritmo 1. Manejo da falha virológica**

**Critérios para inclusão de medicamentos de terceira linha: darunavir (DRV/r), tipranavir (TPV/r), raltegravir (RAL), etravirina (ETR), enfuvirtida (ENF) e maraviroque (MVQ)**

A indicação de medicações de terceira linha (darunavir, tipranavir, raltegravir, etravirina, enfuvirtida e maraviroque) deve ser considerada para pacientes em **falha virológica** e que apresentem **resistência a, pelo menos, um antirretroviral de cada uma das três classes** (ITRN, ITRNN e IP), detectada em genotipagem realizada há menos de 12 meses. Ressalta-se que, mesmo não tendo sido detectadas mutações para ITRNN, caso tenha havido falha prévia com medicamento dessa classe deve-se considerar que há resistência, no mínimo, para EFV e NVP.

**A utilização de medicamentos de terceira linha está recomendada para pacientes que preencham TODOS os seguintes critérios:**

- 1. Falha virológica confirmada**
- 2. Teste de genotipagem realizado no máximo há 12 meses**
- 3. Resistência a pelo menos um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP)**

**Considerações gerais**

O esquema de resgate deve incluir pelo menos um ARV ativo, preferivelmente “S” no teste de genotipagem, para acompanhar o medicamento de terceira linha. Ressalta-se que não devem ser considerados como medicamentos ativos 3TC, NVP, EFV e ENF se já houve falha virológica prévia com o uso desses ARV, mesmo que ativos (S) no teste de genotipagem.

Recomenda-se a realização da genotipagem de novos alvos (GP41 e integrase) para avaliação da resistência genotípica à enfuvirtida e/ou raltegravir, caso o paciente esteja em uso de algum desses ARV e em falha virológica.

**Renageno Novos Alvos:**

**Genotipagem na Integrase:** indicada para pacientes em falha virológica atual ou pregressa com esquemas estruturados com raltegravir.

**Genotipagem na GP41:** indicada para pacientes em falha virológica atual com esquemas estruturados com enfuvirtida. Ressalta-se que, em razão do “arquivamento” de mutações, não está indicada a realização da genotipagem para esse alvo em casos de uso prévio desse ARV.

Conforme mencionado anteriormente, o novo esquema antirretroviral deve incluir o IP/r com melhores chances de atividade e mesmo com resistência plena, considerada sua atividade residual.

### Escolha do antirretroviral de terceira linha

<b>DRV/r:</b> É considerado o ARV de terceira linha preferencial e deverá ser incluído no esquema somente na ausência de outro IP/r com atividade plena (S).
<b>TPV/r:</b> Representa uma alternativa dentro da classe dos IP, caso o DRV/r se mostre menos ativo que este no teste de genotipagem.
<b>RAL:</b> Está indicado nos casos em que somente o uso do DRV/r ou TPV/r não permita estruturar um esquema com potência para suprimir a replicação viral.
<b>ETR:</b> É recomendada para situações em que, mesmo com a utilização de DRV/r e RAL, a chance de obtenção de supressão viral seja considerada baixa. Além disso, só poderá ser indicada caso se demonstre sensibilidade plena (S) à ETR e resistência documentada ou falha prévia aos outros ITRNN (EFV e NVP). Ressalta-se que a genotipagem pode subestimar a resistência à ETR e que este ARV apresenta interações medicamentosas frequentes, sendo incompatível com TPV, FPV e ATV.
<b>MVQ:</b> É recomendado para situações em que, mesmo com a utilização de DRV/r e RAL, a chance de obtenção de supressão viral seja considerada baixa. Além disso, só poderá ser indicado se houver teste de tropismo viral evidenciando presença exclusiva de vírus R5, realizado no máximo 6 meses antes da início do novo esquema.
<b>ENF:</b> Permanece como antirretroviral “reservado” para pacientes sem outras opções que permitam estruturar esquemas potentes de resgate.

### Considerações adicionais

#### Escolha entre maraviroque (MVQ) e etravirina (ETR)

Nas situações de ampla resistência a todos inibidores de protease, inclusive com detecção de mutações de resistência ao DRV/r, sobretudo quando a carga viral for elevada e a contagem de LT-CD4+ baixa, esquemas contendo a associação DRV/r e RAL podem não ser suficientemente ativos. Nessa situação, a estruturação de um esquema de resgate potente demandará o uso de um medicamento adicional plenamente ativo, como a ETR ou o MVQ. A opção entre esses deve ser individualizada, baseada na provável atividade de cada um dos medicamentos, evidenciada pelo teste de tropismo viral, no caso do MVQ, e por testes de genotipagem e histórico de ARV, no caso da ETR. Além disso, deve ser considerada a necessidade de medicações concomitantes e as vantagens e desvantagens de cada um, apontadas abaixo.

	ETRAVIRINA	MARAVIROQUE
<b>Vantagens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Experiência clínica ampla e bem sucedida na associação com o DRV/r</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor número de comprimidos na maioria das combinações</li> <li>• Interações medicamentosas menos frequentes</li> <li>• Nova classe de antirretroviral, não havendo resistência cruzada</li> </ul>
<b>Desvantagens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A genotipagem pode subestimar a resistência, pela baixa sensibilidade a mutações selecionadas no passado</li> <li>• Possibilidade de resistência cruzada com EFV e principalmente com NVP</li> <li>• Interações medicamentosas mais frequentes</li> <li>• Maior número de comprimidos (4 comp/dia)</li> <li>• Incompatibilidade com TPV/r, FPV e ATV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade do teste de tropismo viral</li> <li>• Indicado somente para portadores de vírus com tropismo exclusivo R5</li> <li>• Perda imprevisível da atividade antes do uso, uma vez que pode ocorrer mudança de tropismo entre a coleta do exame e o início do medicamento</li> </ul>

### **Substituição da ENF por RAL em pacientes com carga viral indetectável**

Reforça-se a recomendação de substituição da enfuvirtida em esquemas de resgate em razão de sua toxicidade, dificuldades na aplicação e eventos adversos relacionados.

Critérios para substituição da enfuvirtida por raltegravir:

1. Pacientes em uso de ENF há mais de 4 meses, com sucesso virológico (carga viral indetectável).
2. Pacientes virgens de RAL ou naqueles com uso prévio desse medicamento, com teste de resistência na integrase demonstrando sensibilidade.
3. Última carga viral realizada há no máximo 60 dias.

### **Suspensão da ENF em pacientes em falha virológica**

Recomenda-se a realização de genotipagem de novos alvos para pacientes em uso de ENF que estejam em falha virológica. Caso a genotipagem mostre resistência à ENF, essa medicação deve ser retirada do esquema, uma vez que não apresenta atividade residual.

### **Maraviroque**

O maraviroque (MVQ) pertence a uma nova classe de antirretrovirais denominada “antagonistas de correceptores CCR5”. A entrada do HIV na célula envolve interações sequenciais entre o envelope viral, através da glicoproteína gp120, e o receptor CD4; um correceptor de quimiocina, que pode ser o correceptor CCR5 ou o correceptor CXCR4; e o domínio de fusão. Assim, as cepas do HIV são classificadas como R5, X4 ou ainda com tropismo duplo, quando podem se ligar tanto ao receptor CCR5 quanto ao CXCR4. Podem também ocorrer misturas entre cepas virais R5 com X4 (cepas de tropismo duplo). O termo duplo/misto (D/M) refere-se a essas populações de vírus que apresentam tropismo duplo e/ou misturas de R5 com X4. Mais recentemente, os vírus X4 e de tropismo duplo têm sido denominados como vírus não R5. Até o momento, o MVQ é o único representante dessa classe disponível para uso clínico, e só deve ser utilizado por indivíduos infectados por vírus com tropismo pelo CCR5 (vírus R5).

As pessoas normalmente se infectam por vírus R5 e algumas podem desenvolver naturalmente, durante o curso da infecção, vírus que utilizam o correceptor X4. A presença de menor prevalência de variantes R5 entre indivíduos experimentados ao tratamento reflete, em geral, a maior duração da infecção pelo HIV, devendo-se ressaltar que o uso de medicamentos de outras classes não seleciona variantes não R5.

Os ensaios clínicos MOTIVATE 1 e 2 avaliaram a eficácia e segurança do MVQ em pacientes multiexperimentados. Nesses estudos de fase III, duplo-cego e placebo controlados, 1.049 pacientes com resistência nas 3 classes e tropismo R5 foram randomizados para receber MVQ 300 mg uma vez ao dia, MVQ 300 mg duas vezes ao dia ou placebo, associado a um esquema otimizado, por genotipagem. O grupo que recebeu MVQ apresentou, após 48 semanas, maior proporção de indetectção viral e ganho de LT-CD4+, quando comparado ao grupo que recebeu placebo. Não houve benefício virológico em pacientes com tropismo misto/duplo. Embora a frequência de eventos adversos tenha sido similar entre os grupos, observou-se maior elevação das enzimas hepáticas entre os que receberam MVQ, sem diferenças significativas de alterações mais graves (graus 3 e 4).



O MVQ pode ser administrado com ou sem alimentos e não há ajuste de dose na insuficiência renal ou hepática. O **Quadro 14** apresenta a posologia do MVQ segundo os antirretrovirais associados.

<b>Quadro 14. Dose de MVQ de acordo com o ARV associado</b>	
<b>Antirretroviral associado ao MVQ</b>	<b>Dose do MVQ</b>
IP/r, <b>exceto TPV/r</b>	150 mg VO a cada 12 horas
TPV/r	300 mg VO a cada 12 horas

Ressalta-se que o maraviroque foi incorporado pelo Ministério da Saúde em 23 de outubro de 2012, pela Portaria nº 44 da SCTIE-MS, e seu processo de disponibilização na rede pública está previsto para o primeiro semestre de 2013. Nessa ocasião, o genotropismo para R5 estará disponível pela Renageno.

### **Tipranavir**

O tipranavir (TPV), inicialmente incorporado para o manejo da falha terapêutica na população pediátrica, pode ser utilizado como opção de resgate para os adultos vivendo com HIV/aids.

Pertence à segunda geração de inibidores de protease e apresenta atividade contra variantes virais resistentes a outros inibidores da protease (IP). É um potente indutor da isoenzima 3A4 do citocromo P450, necessitando de administração conjunta com ritonavir.

Os estudos RESIST foram dois ensaios clínicos de fase III, paralelos, com pacientes experimentados nas três classes de antirretrovirais (com uso prévio de mais de 2 IP) e resistência documentada na protease (mais de uma mutação principal). Em ambos os estudos, o desfecho primário era redução maior que 1 log<sub>10</sub> na CV em relação ao basal, em 24 semanas.

A proporção de pacientes que atingiram esse desfecho foi significativamente maior no grupo que utilizou TPV/r quando comparado ao grupo que utilizou os demais IP/r (40% vs. 18%). O nível de carga viral inferior a 400 e a 50 cópias/mL em 24 semanas também foi mais frequente com uso de

TPV/r (34% vs. 16%) e (23% vs. 9%), respectivamente. O ganho de LT-CD4+ foi de +34 células/mm<sup>3</sup> com TPV/r e +4 células/mm<sup>3</sup> com IP/r comparador. A superioridade do TPV em relação ao IP comparador também foi mantida em 48 semanas.

O TPV apresenta muitas interações medicamentosas e não deve ser coadministrado com ETR e com outros IP. Os principais eventos adversos associados são náusea, vômito, diarreia, fadiga, *rash* cutâneo, alterações lipídicas e cefaleia. Assim como o DRV e o FPV, o TPV contém um radical de sulfonamida e deve ser utilizado com cautela em pacientes com alergia a medicamentos com essa composição química. Foram relatados também casos de hepatite e descompensação hepática, incluindo casos fatais.

Esse medicamento é contra indicado em pacientes com disfunção hepática moderada a grave e deve ser utilizado com cautela em pacientes coinfectados com hepatites B e C. O uso de TPV também foi associado a relatos de hemorragia intracraniana, incluindo morte; assim, deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de risco para aumento de sangramento.

## **5.5. Escolha da terapia de resgate em situações especiais**

As diretrizes para elaboração de um esquema de resgate não contemplam algumas situações mais complexas, demandando estratégias excepcionais, para as quais frequentemente há poucas evidências científicas. Seguem abaixo algumas orientações para essas situações.

### **Pacientes sem opções terapêuticas claras**

Atualmente, há apenas um pequeno percentual de pacientes com histórico de falhas prévias a todas as classes e/ou portadores de vírus multirresistentes, para os quais o alcance da supressão viral pode não ser possível. Assim, o objetivo do tratamento passa a ser manter a carga viral o mais baixa possível, minimizando o dano imunológico e o risco de progressão clínica da doença. Nesses casos, recomenda-se a manutenção de ITRN e IP/r em razão da atividade residual dessas classes e a suspensão de medicamentos que possam selecionar mutações adicionais, as quais limitam futuras opções terapêuticas (por exemplo, raltegravir), ou cuja manutenção não trará benefício (ITRNN e enfuvirtida).

Mesmo ocorrendo resistência plena aos antirretrovirais, a interrupção completa da TARV é contraindicada, pois acarreta maior risco de progressão da doença e morte.

**Reforça-se que para o manejo da falha virológica, especialmente em pacientes expostos a vários esquemas antirretrovirais e portadores de vírus multirresistentes, é necessária a orientação de MRG.**

### **Uso de duplo IP**

A combinação de dois inibidores de protease com a finalidade de superar a resistência aos IP não é mais recomendada como rotina. Esse recurso antecedeu a existência de IP de 2ª geração, como o darunavir e o tipranavir, e novas opções de medicamentos para o resgate terapêutico. Nos casos de pacientes ainda em uso dessa combinação, recomenda-se reavaliar o teste de genotipagem prévio e, se possível, proceder à substituição do esquema, de acordo com as diretrizes atuais.

### **Interrupção do tratamento**

#### Interrupção para pacientes multiexperimentados sem alternativas terapêuticas

A interrupção completa da TARV em pacientes multiexperimentados ocasiona reemergência de vírus resistentes, queda da contagem de LT-CD4+ e maior risco de deterioração clínica. Além disso, essa estratégia tornou-se desnecessária a partir da disponibilização de opções terapêuticas para o resgate. Ressalta-se que a interrupção parcial do tratamento só deve ser realizada na prática clínica com a orientação de um MRG.

#### Interrupção do tratamento contendo ITRNN

Em razão da meia-vida longa dos ITRNN, a interrupção de esquemas antirretrovirais contendo medicamentos dessa classe deve ser realizada com cuidado adicional, uma vez que há risco de manutenção de níveis séricos e teciduais mais prolongados destes em relação às outras classes componentes do esquema. Os níveis subinibitórios de ITRNN têm duração variável entre as raças, podendo perdurar de menos de uma a mais de 3 semanas. Para evitar a exposição em monoterapia com ITRNN, sugere-se que estes sejam substituídos por IP/r, durante pelo menos 3-4 semanas, antes da suspensão de todo esquema. Após esse período, todos os medicamentos podem ser interrompidos com menor risco de induzir resistência aos ITRNN.

A interrupção do ITRNN mantendo-se apenas os dois ITRN por 3-4 semanas é outra opção admitida por alguns especialistas. Entretanto, o tempo exato para a manutenção dos ITRN é desconhecido, devendo essa estratégia ser evitada.

#### Interrupção para pacientes com supressão prolongada do HIV

No caso de pacientes com boa resposta terapêutica e virológica ao HIV, acreditava-se que a suspensão dos antirretrovirais por períodos intermitentes poderia melhorar a qualidade de vida e reduzir os efeitos adversos e os custos do tratamento. Contudo, ensaios clínicos randomizados não demonstraram benefícios clínicos e, em alguns casos, houve deterioração clínica, inclusive com eventos não associados à aids. Assim, este Comitê não recomenda a interrupção do tratamento nessas situações.

#### Interrupção de tratamento em situações de intercorrências clínicas

Intercorrências clínicas graves que demandem uso de medicamentos concomitantes e, eventualmente, manejo em unidade de terapia intensiva, podem acarretar sobreposição de efeitos adversos, interações medicamentosas e dificuldade na adesão. Nessas situações, é necessário avaliar a relação risco/benefício da interrupção do tratamento, considerando-se riscos de progressão da doença, desenvolvimento de mutações de resistência e efeitos deletérios do retorno abrupto da viremia, caso se opte pela interrupção. De modo geral, deve-se procurar manter a TARV; porém, caso seja necessário interromper o uso dos ARV, estes devem ser reintroduzidos assim que possível.

## Referências

- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, Gengiah T, Nair G, Bamber S, Singh A, Khan M, Pienaar J, El-Sadr W, Friedland G, Abdool Karim Q. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010 Feb 25;362(8):697-706.
- Abel S, Jenkins TM, Whitlock LA, Ridgway CE, Muirhead GJ. Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Apr;65(Suppl 1):38-46.
- Abel S, Russell D, Taylor-Worth RJ, Ridgway CE, Muirhead GJ. Effects of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Apr;65(Suppl 1):27-37.
- Abel S, Russell D, Whitlock LA, Ridgway CE, Muirhead GJ. Effect of maraviroc on the pharmacokinetics of midazolam, lamivudine/zidovudine, and ethinyloestradiol/levonorgestrel in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Apr;65(Suppl 1):19-26.
- Abel S, Russell D, Whitlock LA, Ridgway CE, Muirhead GJ. The effects of cotrimoxazole or tenofovir co-administration on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 April;65(Suppl 1):47-53.
- Aidsinfo. Clinical Trials [acesso em 6 nov 2011]. Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ClinicalTrials>.
- Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, Liou SH, Kessler H, Para MF, Eron J, Valdez H, Dehlinger M, Katzenstein DA; AIDS Clinical Trials Group 364 Study Team. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2001 Aug 9;345(6):398-407.
- Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, Tait D, Newsom-Davis T, Gazzard B, Nelson M, Bower M. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):141-7.
- Almeida FJ, Berezin EN, Rodrigues R, Sáfiadi MA, Arnoni MV, Oliveira C, Brígido LF. Diversity and prevalence of antiretroviral genotypic resistance mutations among HIV-1-infected children. *J Pediatr (Rio J)*. 2009 Mar-Apr;85(2):104-9.
- Anastos K, Barrón Y, Miotti P, Weiser B, Young M, Hessel N, Greenblatt RM, Cohen M, Augenbraun M, Levine A, Muñoz A; Women's Interagency HIV Study Collaborative Study Group. Risk of progression to AIDS and death in women infected with HIV-1 initiating highly active antiretroviral treatment at different stages of disease. *Arch Intern Med*. 2002 Sep 23;162(17):1973-80.
- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, Chen SS, McColl D, Holmes CB, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Jan 1;47(1):74-8.
- Arruda E, Simões L, Sucupira C, Medeiros M, Arruda E, Diaz RS, Lima A. Short communication: intermediate prevalence of HIV type 1 primary antiretroviral resistance in Ceará State, Northeast Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Feb;27(2):153-6.
- Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009 Jul 17;23(11):1397-404.

Bannister WP, Cozzi-Lepri A, Clotet B, Mocroft A, Kjaer J, Reiss P, von Wyl V, Lazzarin A, Katlama C, Phillips AN, Ruiz L, Lundgren JD; EuroSIDA study group. Transmitted drug resistant HIV-1 and association with virologic and CD4 cell count response to combination antiretroviral therapy in the EuroSIDA Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Jul 1;48(3):324-33.

Barreto CC, Nishyia A, Araújo LV, Ferreira JE, Busch MP, Sabino EC. Trends in antiretroviral drug resistance and clade distributions among HIV-1--infected blood donors in Sao Paulo, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Mar;41(3):338-41.

Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, Rodriguez-Barradas MC, Justice AC. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Oct 1;52(2):203-8.

Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, Heneine W, Kantor R, Jordan MR, Schapiro JM, Vandamme AM, Sandstrom P, Boucher CA, van de Vijver D, Rhee SY, Liu TF, Pillay D, Shafer RW. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One*. 2009;4(3):e4724.

Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, Madec Y, Marcy O, Chan S, Prak N, Kim C, Lak KK, Hak C, Dim B, Sin CI, Sun S, Guillard B, Sar B, Vong S, Fernandez M, Fox L, Delfraissy JF, Goldfeld AE; CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1471-81.

Brigido LF, Nunes CC, Oliveira CM, Knoll R, Ferreira JLP, Oliveira CAF, Alves MA, Dias CF, Rodrigues R, Research Capacity Program 2007. HIV-1 Subtype C and Cb Pol Recombinants prevail at the cities with the highest Aids prevalence rate of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:1579-85.

Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC, Morgado MG, Pires IL, Brigido L, Dantas MC, Barreira D, Teixeira PR, Tanuri A; Brazilian Network for Drug Resistance Surveillance. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS*. 2003 May 2;17(7):1063-9.

Briz V, Poveda E, Soriano V. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Apr;57(4):619-27.

Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, Munsakul W, Jirajariyavej S, Kantipong P, Prasithsirikul W, Sungkanuparph S, Bowonwatanuwong C, Klinbuayaem V, Kerr SJ, Sophonphan J, Bhakeechep S, Hirschel B, Ruxrungtham K; the HIV STAR Study Group. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy vs. tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI-regimens: the HIV STAR study. *Antivir Ther*. 2012 Jul 2.

Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, Workman C, Van De Casteele T, De Doncker P, Lathouwers E, Tomaka F. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011 Apr 24;25(7):929-39.

Cahn P, Villacian J, Lazzarin A, Katlama C, Grinsztejn B, Arasteh K, López P, Clumeck N, Gerstoft J, Stavrianeas N, Moreno S, Antunes F, Neubacher D, Mayers D. Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):1347-56.

Cane P, Chrystie I, Dunn D, Evans B, Geretti AM, Green H, Phillips A, Pillay D, Porter K, Pozniak A, Sabin C, Smit E, Weber J, Zuckerman M; UK Group on Transmitted HIV Drug Resistance. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ*. 2005 Dec 10;331(7529):1368.

Cardoso LP, Queiroz BB, Stefani MM. HIV-1 pol phylogenetic diversity and antiretroviral resistance mutations in treatment naïve patients from Central West Brazil. *J Clin Virol*. 2009 Oct;46(2):134-9.

Carter NJ, Keating GM. *Maraviroc*. *Drugs*. 2007;67(15):2277-88; discussion 2289-90.

Carvalho BC, Cardoso LP, Damasceno S, Stefani MM. Moderate prevalence of transmitted drug resistance and interiorization of HIV type 1 subtype C in the inland North State of Tocantins, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Oct;27(10):1081-7.

CASCADE Virology Collaboration; Pillay D, Bhaskaran K, Jurriaans S, Prins M, Masquelier B, Dabis F, Gifford R, Nielsen C, Pedersen C, Balotta C, Rezza G, Ortiz M, de Mendoza C, Kücherer C, Poggensee G, Gill J, Porter K. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS*. 2006 Jan 2;20(1):21-8.

Castillo J, Comegna M, Quijada W, Jauvin V, Pinson P, Masquelier B, Fleury H, Castro E. Surveillance of HIV type 1 drug resistance among naive patients from Venezuela. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Dec;25(12):1329-33.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Recomm Rep*. 1999 Dec 10;48(RR-13):1-27, 29-31.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19

Chan SY, Speck RF, Power C, Gaffen SL, Chesebro B, Goldsmith MA. V3 Recombinants Indicate a Central Role for CCR5 as a Coreceptor in Tissue Infection by Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Virol*. 1999 March;73(3):2350-2358.

Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, Wöhrmann A, Katlama C, Wilkin T, Haubrich R, Cohen C, Farthing C, Jayaweera D, Markowitz M, Ruane P, Spinosa-Guzman S, Lefebvre E; POWER 1 and 2 study groups. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*. 2007 Apr 7;369(9568):1169-78.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaudo H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):493-505.

Cormier EG, Dragic T. The crown and stem of the V3 loop play distinct roles in human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein interactions with the CCR5 coreceptor. *J Virol*. 2002 Sep;76(17):8953-7.

Cressey TR, Jourdain G, Lallemand MJ, Kunekaw S, Jackson JB, Musoke P, Capparelli E, Mirochnick M. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Mar 1;38(3):283-8.

Davis J, Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, et al. An open, randomized, two-period, crossover study in two cohorts to investigate the effect of steady-state TMC125 (etravirine) and the combination of TMC125/darunavir/ritonavir on the steady-state pharmacokinetics of oral maraviroc in healthy subjects. 11th European AIDS Conference; 2007 Oct 24-27. Abstracts. Madrid, 2007. Abstract P4.3/02.

Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS*. 2002 Jan 25;16(2):201-7.

Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, Liegler T, Aweeka F, Petropoulos CJ, Grant RM, Martin JN. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2005 Nov 1;192(9):1537-44.

Deeks SG, Lu J, Hoh R, Neilands TB, Beatty G, Huang W, Liegler T, Hunt P, Martin JN, Kuritzkes DR. Interruption of enfuvirtide in HIV-1 infected adults with incomplete viral suppression on an enfuvirtide-based regimen. *J Infect Dis*. 2007 Feb 1;195(3):387-91.

Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, Hellmann NS, Petropoulos CJ, McCune JM, Hellerstein MK, Grant RM. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):472-80.

Demarest J, Bonny T, Vavro C, et al. HIV-1 Co-Receptor Tropism in Treatment Naive and Experienced Subjects. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2004 Oct 30-Nov 2. Abstracts. Washington, DC 2004. Abstract H-1136.

Department of Health and Human Services (DHHS). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. DHHS 2011 [acesso em 17 dez 2012]. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, McIntyre J, Lingappa JR, Celum C; Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2092-8.

Dourado I, Veras MASM, Barreira D, Brito AM. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral [AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil]. *Rev. Saúde pública*. Abr 2006;40(Supl):9-17.

El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C; Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.

Esté JA, Telenti A. HIV entry inhibitors. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):81-8.

Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina I, Hoepelman AI, Lampiris H, Hirschel B, Tebas P, Raffi F, Trottier B, Bellos N, Saag M, Cooper DA, Westby M, Tawadrous M, Sullivan JF, Ridgway C, Dunne MW, Felstead S, Mayer H, van der Ryst E; MOTIVATE 1 and MOTIVATE 2 Study Teams. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Oct 2;359(14):1442-55.

Ferreira JL, Thomaz M, Rodrigues R, Harrad D, Oliveira CM, Oliveira CA, Batista JP, Ito TS, Brígido LF. Molecular characterisation of newly identified HIV-1 infections in Curitiba, Brazil: preponderance of clade C among males with recent infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008 Dec;103(8):800-8.

Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Schooley RT, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1987 Jul 23;317(4):185-91.



Fox Z, Phillips A, Cohen C, Neuhaus J, Baxter J, Emery S, Hirschel B, Hullsiek KH, Stephan C, Lundgren J; SMART Study Group. Viral resuppression and detection of drug resistance following interruption of a suppressive non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS*. 2008 Nov 12;22(17):2279-89.

Frentz D, Boucher CA, van de Vijver DA. Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world. *AIDS Rev*. 2012 Jan-Mar;14(1):17-27. Review.

García-Bujalance S, Ladrón de Guevara C, González-García J, Arribas JR, Zamora F, Gutiérrez A. Elevation of viral load by PCR and use of plasma preparation tubes for quantification of human immunodeficiency virus type 1. *J Microbiol Methods*. 2007 May;69(2):384-6.

Gatanaga H, Tsukada K, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Watanabe T, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 15;48(2):260-2.

Gathe J, Cooper DA, Farthing C, Jayaweera D, Norris D, Pierone G Jr, Steinhart CR, Trottier B, Walmsley SL, Workman C, Mukwaya G, Kohlbrenner V, Dohnanyi C, McCallister S, Mayers D; RESIST-1 Study Group. Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):1337-46.

Gazzola L, Tincati C, Bellistri GM, Monforte A, Marchetti G. The absence of CD4+ T cell count recovery despite receipt of virologically suppressive highly active antiretroviral therapy: clinical risk, immunological gaps, and therapeutic options. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 1;48(3):328-37.

Gill VS, Lima VD, Zhang W, Wynhoven B, Yip B, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. Improved virological outcomes in British Columbia concomitant with decreasing incidence of HIV type 1 drug resistance detection. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan 1;50(1):98-105.

Gonzalez CR, Alcalde R, Nishiya A, Barreto CC, Silva FE, de Almeida A, Mendonça M, Ferreira F, Fernandes SS, Casseb J, Duarte AJ. Drug resistance among chronic HIV-1-infected patients naïve for use of anti-retroviral therapy in Sao Paulo city. *Virus Res*. 2007 Nov;129(2):87-90.

Grennan JT, Loutfy MR, Su D, Harrigan PR, Cooper C, Klein M, Machouf N, Montaner JS, Rourke S, Tsoukas C, Hogg B, Raboud J; CANOC Collaboration. Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: a recurrent events analysis. *J Infect Dis*. 2012 Apr 15;205(8):1230-8.

Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, Nadler J, Clotet B, Karlsson A, Wohlfeiler M, Montana JB, McHale M, Sullivan J, Ridgway C, Felstead S, Dunne MW, van der Ryst E, Mayer H; MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Oct 2;359(14):1429-41.

Haas DW, Ribaud HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Hulgand T, Marzolini C, Acosta EP. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*. 2004 Dec 3;18(18):2391-400.

Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, Cahn P, Fischl MA, Gatell JM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Montaner JS, Richman DD, Yeni PG, Volberding PA; International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008 Aug 6;300(5):555-70.

Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ Jr, Feinberg JE, Balfour HH Jr, Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *AIDS*

Clinical Trials Group 320 Study Team. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med.* 1997 Sep 11;337(11):725-33.

Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, Fätkenheuer G, Nelson M, Heera J, Rajicic N, Goodrich J. Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Dec 15;55(5):558-64.

Hatano H, Hunt P, Weidler J, Coakley E, Hoh R, Liegler T, Martin JN, Deeks SG. Rate of viral evolution and risk of losing future drug options in heavily pretreated, HIV-infected patients who continue to receive a stable, partially suppressive treatment regimen. *Clin Infect Dis.* 2006 Nov 15;43(10):1329-36.

Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, Lazzarin A, Johnson MA, Neubacher D, Mayers D, Valdez H; RESIST investigator group. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet.* 2006 Aug 5;368(9534):466-75.

HIV-CAUSAL Collaboration, Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, Justice A, Goulet J, van Sighem A, de Wolf F, Bucher HC, von Wyl V, Esteve A, Casabona J, del Amo J, Moreno S, Seng R, Meyer L, Perez-Hoyos S, Muga R, Lodi S, Lanoy E, Costagliola D, Hernan MA. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med.* 2011 Apr 19;154(8):509-15.

Huisman MT, Smit JW, Schinkel AH. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS.* 2000 Feb 18;14(3):237-42.

Hyland R, Dickins M, Collins C, Jones H, Jones B. Maraviroc: in vitro assessment of drug-drug interaction potential. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 October;66:498-507

Inocencio LA, Pereira AA, Sucupira MCA, Fernandez JCC, Jorge CP, Souza DFC, Fink HT, Diaz RS, Becker IM, Suffert TA, Arruda MB, Macedo O, Simão MBG, Tanuri A. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: a survey of individuals recently diagnosed with HIV. *J Int AIDS Soc.* 2009;12:20.

Johnson JA, Li JF, Wei X, Lipscomb J, Irlbeck D, Craig C, Smith A, Bennett DE, Monsour M, Sandstrom P, Lanier ER, Heneine W. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med.* 2008 Jul 29;5(7):e158.

Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, Towner W, Haubrich R, Nijs S, Vingerhoets J, Woodfall B, Witek J. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther.* 2010;15(7):1045-52.

Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, Opravil M, Furrer H, Telenti A, Hirschel B, Ledergerber B, Vernazza P, Bernasconi E, Rickenbach M, Egger M, Battegay M; Swiss HIV Cohort Study Group. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2003 Oct 13;163(18):2187-95.

Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, Hogg RS, Deeks SG, Eron JJ, Brooks JT, Rourke SB, Gill MJ, Bosch RJ, Martin JN, Klein MB, Jacobson LP, Rodriguez B, Sterling TR, Kirk GD, Napravnik S, Rachlis AR, Calzavara LM, Horberg MA, Silverberg MJ, Gebo KA, Goedert JJ, Benson CA, Collier AC, Van Rompaey SE, Crane HM, McKaig RG, Lau B, Freeman AM, Moore RD; NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* 2009 Apr 30;360(18):1815-26.

Koot M, van Leeuwen R, de Goede RE, Keet IP, Danner S, Eeftinck Schattenkerk JK, Reiss P, Tersmette M, Lange JM, Schuitemaker H. Conversion rate towards a syncytium-inducing (SI) phenotype during different stages of human immunodeficiency virus type 1 infection and prognostic value of SI phenotype for survival after AIDS diagnosis. *J Infect Dis*. 1999 Jan;179(1):254-8.

Kuritzkes DR, Lalama CM, Ribaudo HJ, Marcial M, Meyer WA 3rd, Shikuma C, Johnson VA, Fiscus SA, D'Aquila RT, Schackman BR, Acosta EP, Gulick RM. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis*. 2008 Mar 15;197(6):867-70.

Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b/3 study in the US and Canada. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2007 Febr 25-28. Program and abstracts. Los Angeles, 2007. Abstract 104bLB.

Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, Walmsley S, Cohen C, Kuritzkes DR, Eron JJ Jr, Chung J, DeMasi R, Donatucci L, Drobnes C, Delehanty J, Salgo M; TORO 1 Study Group. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003 May 29;348(22):2175-85.

Larder BA, Hertogs K, Bloor S, van den Eynde CH, DeCian W, Wang Y, Freimuth WW, Tarpley G. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS*. 2000 Sep 8;14(13):1943-8.

Lau B, Gange SJ, Phair JP, Riddler SA, Detels R, Margolick JB. Use of total lymphocyte count and hemoglobin concentration for monitoring progression of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Aug 15;39(5):620-5.

Lawrence J, Hullsiek KH, Thackeray LM, Abrams DI, Crane LR, Mayers DL, Jones MC, Saldanha JM, Schmetter BS, Baxter JD. Disadvantages of structured treatment interruption persist in patients with multidrug-resistant HIV-1: final results of the CPCRA 064 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Oct 1;43(2):169-78.

Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reisler RB, Crane LR, Schmetter BS, Dionne TJ, Saldanha JM, Jones MC, Baxter JD; 064 Study Team of the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):837-46.

Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, Towner W, Trottier B, Peeters M, Vingerhoets J, de Smedt G, Baeten B, Beets G, Sinha R, Woodfall B; DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):39-48.

Lima V, Harrigan R, Montaner JS. Increased reporting of detectable plasma HIV-1 RNA levels at the critical threshold of 50 copies per milliliter with the Taqman assay in comparison to the Amplicor assay. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 May 1;51(1):3-6.

Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, Connick E, Conway B, Kilby M, Wang L, Whitcomb JM, Hellmann NS, Richman DD. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):385-94.

Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. 1996 Aug 9;86(3):367-77.

Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, Vaeth M, Obel N. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 16;146(2):87-95.

Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Sørensen HT, Obel N. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 1;42(1):136-44.

Mandy FF, Nicholson JK, McDougal JS; CDC. Guidelines for performing single-platform absolute CD4+ T-cell determinations with CD45 gating for persons infected with human immunodeficiency virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2003 Jan 31;52(RR-2):1-13.

Marchou B, Tangre P, Charreau I, Izopet J, Girard PM, May T, Ragnaud JM, Aboulker JP, Molina JM; ANRS 106 Study team. Intermittent antiretroviral therapy in patients with controlled HIV infection. *AIDS*. 2007 Feb 19;21(4):457-66.

Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in HIV infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004;38:128-33

Medeiros LB, Lacerda HR, Cavalcanti AM, de Albuquerque MF. Primary resistance of human immunodeficiency virus type 1 in a reference center in Recife, Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006 Dec;101(8):845-9.

Melby T, Despirito M, Demasi R, Heilek-Snyder G, Greenberg ML, Graham N. HIV-1 coreceptor use in triple-class treatment-experienced patients: baseline prevalence, correlates, and relationship to enfuvirtide response. *J Infect Dis*. 2006 Jul 15;194(2):238-46.

Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde (Funasa). Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV. Brasília, 2002.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças, 2004.

Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, d'Arminio Monforte A, Yust I, Bruun JN, Phillips AN, Lundgren JD. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998 Nov 28;352(9142):1725-30.

Molina JM, Cohen C, Katlama C, Grinsztejn B, Timmerman A, Pedro Rde J, Vangeneugden T, Miralles D, Meyer SD, Parys W, Lefebvre E; TMC114-C208 Study Group; TMC114-C215 Study Group. Safety and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week results of POWER 3. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Sep 1;46(1):24-31.

Moore RD, Keruly JC, Gebo KA, Lucas GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Jun 1 2005;39(2):195-198.

Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, Mayer H, Goodrich J, Whitcomb J, Gazzard BG. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2005 Mar 15;191(6):866-72.

Munero P, Sucupira MC, Oliveros MP, Janini LM, de Souza DF, Pereira AA, Inocencio LA, Diaz RS. HIV type 1 antiretroviral resistance mutations in subtypes B, C, and F in the City of São Paulo, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 Mar;26(3):265-73.

Murri R, Lepri AC, Cicconi P, Poggio A, Arlotti M, Tositti G, Santoro D, Soranzo ML, Rizzardini G, Colangeli V, Montroni M, Monforte AD; ICoNA Study Group. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical

progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy: evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naïve patients study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Jan 1;41(1):23-30.

Napravnik S, Edwards D, Stewart P, Stalzer B, Matteson E, Eron JJ Jr. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Sep 1;40(1):34-40.

Ndembi N, Goodall RL, Dunn DT, McCormick A, Burke A, Lyagoba F, Munderi P, Katundu P, Kityo C, Robertson V, Yirell DL, Walker AS, Gibb DM, Gilks CF, Kaleebu P, Pillay D; Development of Antiretroviral Treatment in Africa Virology Group and Trial Team. Viral rebound and emergence of drug resistance in the absence of viral load testing: a randomized comparison between zidovudine-lamivudine plus Nevirapine and zidovudine-lamivudine plus Abacavir. *J Infect Dis*. 2010 Jan 1;201(1):106-13.

Nelson M, Fatkenheuer G, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-week results. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2007 Febr 25-28. Program and abstracts. Los Angeles, 2007. Abstract 104aLB.

Nozza S, Galli L, Visco F, Soria A, Canducci F, Salpietro S, Gianotti N, Bigoloni A, Torre LD, Tambussi G, Lazzarin A, Castagna A. Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS*. 2010 Mar 27;24(6):924-8.

Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, Sørensen HT, Gerstoft J. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One*. 2011;6(7):e22698.

Oette M, Kaiser R, Däumer M, Petch R, Fätkenheuer G, Carls H, Rockstroh JK, Schmalöer D, Stechel J, Feldt T, Pfister H, Häussinger D. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Apr 15;41(5):573-81.

Orman JS, Perry CM. Tipranavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2008;68(10):1435-63.

Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*. 2003 Apr 15;138(8):620-6.

Palella FJ, Armon C, Chmiel JS, et al. Enhanced survival associated with use of HIV susceptibility testing among HAART-experienced patients in the HIV Outpatient Study (HOPS). 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2006. Abstracts. Denver, 2006. VA, USA: Foundation for Retrovirology and Human Health. Abstract 654.

Pando MA, Gómez-Carrillo M, Vignoles M, Rubio AE, dos Ramos Farias MS, Vila M, Rossi D, Ralón G, Marone R, Reynaga E, Sosa J, Torres O, Maestri M, Avila MM, Salomón H. Incidence of HIV type 1 infection, antiretroviral drug resistance, and molecular characterization in newly diagnosed individuals in Argentina: A Global Fund Project. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Jan;27(1):17-23.

Paxton WA, Martin SR, Tse D, O'Brien TR, Skurnick J, VanDevanter NL, Padian N, Braun JF, Kotler DP, Wolinsky SM, Koup RA. Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposure. *Nat Med*. 1996 Apr;2(4):412-7.

Pedroso C, Queiroz AT, Alcântara LC, Drexler JF, Diaz RS, Weyll N, Brites C. High prevalence of primary antiretroviral resistance among HIV-1-infected adults and children in Bahia, a northeast state of Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Jun 1;45(2):251-3.

Peuchant O, Thiébaut R, Capdepon S, Lavignolle-Aurillac V, Neau D, Morlat P, Dabis F, Fleury H, Masquelier B; ANRS CO3 Aquitaine Cohort. Transmission of HIV-1 minority-resistant variants and response to first-line antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008 Jul 31;22(12):1417-23.

Picchio G, Staes M, Van Craenenbroeck E, et al. HIV-1 susceptibility to TMC114 among routine clinical samples with different levels of protease inhibitor susceptibility using linear model-based fold change predictions. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2006. Programme and Abstracts. San Francisco, 2006. Abstract H-999.

Pozniak AL, Boffito M, Russell D, Ridgway CE, Muirhead GJ. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected antiretroviral combinations on the pharmacokinetics of a single oral dose of maraviroc in HIV-positive subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Apr;65 (Suppl 1):54-9.

Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol*. 2006;44(Suppl 1):S65-70.

Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U. 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.

Reiberger T, Ferlitsch A, Sieghart W, Kreil A, Breitenacker F, Rieger A, Schmied B, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. HIV-HCV co-infected patients with low CD4+ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J Viral Hepat*. 2010 Jun;17(6):400-9.

Ribaudo HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Marzolini C, Fletcher CV, Tashima KT, Kuritzkes DR, Acosta EP; Adult AIDS Clinical Trials Group Study. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1;42(3):401-7.

Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Laloo UG, Murphy RL, Swindells S, Havlir D, Mellors JW; AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 May 15;358(20):2095-106.

Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, Saag MS, Lazzarin A, Wan H, Walker ML, Xu X, Zhao J, Teppler H, Dinubile MJ, Rodgers AJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P; STARTMRK Investigators. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(8):807-16.

Rodrigues R, Scherer LC, Oliveira CM, Franco HM, Sperhake RD, Ferreira JL, Castro SM, Stella IM, Brigido LF. Low prevalence of primary antiretroviral resistance mutations and predominance of HIV-1 clade C at polymerase gene in newly diagnosed individuals from south Brazil. *Virus Res*. 2006 Mar;116(1-2):201-7.

Ross L, Lim ML, Liao Q, Wine B, Rodriguez AE, Weinberg W, Shaefer M. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance-associated mutations in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected individuals from 40 United States cities. *HIV Clin Trials*. 2007 Jan-Feb;8(1):1-8.

Sabo JP, Elgadi M, Wruck J, et al. The pharmacokinetic interaction between atazanavir/ritonavir (ATV/r) and steady state tipranavir/ritonavir (TPV/r) in healthy volunteers. 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 2006 April 20-22. Programme and abstracts. Lisbon, 2006. Abstract 41.



Sax PE, Baden LR. When to start antiretroviral therapy - ready when you are? *N Engl J Med*. 2009 Apr 30;360(18):1897-9.

Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Ha B, Woodward WC, Feinberg J, Tashima K, Murphy RL, Fischl MA; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis*. 2011 Oct 15;204(8):1191-201.

Scherrer AU, von Wyl V, Böni J, Yerly S, Klimkait T, Bürgisser P, Garzoni C, Hirschel B, Cavassini M, Battegay M, Vernazza PL, Bernasconi E, Ledergerber B, Günthard HF; Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Viral suppression rates in salvage treatment with raltegravir improved with the administration of genotypic partially active or inactive nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 May;57(1):24-31.

Scholler M, Kraft M, Hoetelmans RM, et al. Significant decrease in TMC125 exposures when co-administered with tipranavir boosted with ritonavir in healthy subjects. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2006 Febr 5-8, 2006. Denver, 2006. Abstract 583.

Severe P, Pape J, Fitzgerald D. A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-Infected patients with a CD4 T cell count of 200-350 cells/ml (CIPRAHT001). 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2009 Sept 12-15. San Francisco, 2009. Abstract 1230c.

Shafer, RW and Rhee, SY and Pillay, D and Miller, V and Sandstrom, P and Schapiro, JM and Kuritzkes, DR and Bennett, D. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. *AIDS*. 2007 January 11; 21(2):215-223.

Simen BB, Simons JF, Hullsiek KH, Novak RM, Macarthur RD, Baxter JD, Huang C, Lubeski C, Turenchalk GS, Braverman MS, Desany B, Rothberg JM, Egholm M, Kozal MJ; Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Low-abundance drug-resistant viral variants in chronically HIV-infected, antiretroviral treatment-naïve patients significantly impact treatment outcomes. *J Infect Dis*. 2009 Mar 1;199(5):693-701.

Soares CMPM, Vergara TRC, Sucupira MCA, Brites C, Ubarez JD, Pereira F, Caseiro M, Correa C, Komminakis S, Diaz RS. Prevalence of Transmitted HIV-1 Antiretroviral Resistance among Patients Initiating Antiretroviral Therapy in Brazil: a surveillance using Dried Blood Spots (DBS). 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2011. Abstracts and Presentations. Boston, 2011. Poster 624.

Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, Mauss S, Rockstroh J. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS*. 2008 Jul 31;22(12):1399-410.

Spagnuolo V, Gianotti N, Seminari E, Galli L, Fusetti G, Salpietro S, Lazzarin A, Castagna A. Changes in darunavir/r resistance score after previous failure to tipranavir/r in HIV-1-infected multidrug-resistant patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Feb 1;50(2):192-5.

Sprinz E, Netto EM, Patelli M, Lima JS, Furtado JJ, da Eira M, Zajdenverg R, Madruga JV, Lewi DS, Machado AA, Pedro RJ, Soares MA. Primary antiretroviral drug resistance among HIV type 1-infected individuals in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Sep;25(9):861-7.

Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN, Rockstroh JK, Schechter M, Katlama C, Markowitz M, Yeni P, Loutfy MR, Lazzarin A, Lennox JL, Clotet B, Zhao J, Wan H, Rhodes RR, Strohmaier KM, Barnard RJ, Isaacs RD, Nguyen BY; BENCHMRK Study Team. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 15;50(4):605-12.

Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, Rickenbach M, Robins JM, Egger M; Swiss HIV Cohort Study. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005 Jul 30-Aug 5;366(9483):378-84.

Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD, Neuhaus J, Phillips AN. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis*. 2008 Apr 15;197(8):1145-55.

Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, Girard PM, Grund B, Law M, Losso MH, Palfreeman A, Wood R. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*. 2008 Apr 15;197(8):1133-44.

Sucupira MC, Caseiro MM, Alves K, Tescarollo G, Janini LM, Sabino EC, Castelo A, Page-Shafer K, Diaz RS. High levels of primary antiretroviral resistance genotypic mutations and B/F recombinants in Santos, Brazil. *AIDS Patient Care STDS*. 2007 Feb;21(2):116-28.

Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, Higgins Y, Brinkley SC, de Oca RM, Moore RD, Afdhal NH, Thomas DL. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS*. 2007 Oct 18;21(16):2209-16.

Taiwo B, Gallien S, Aga E, Ribaud H, Haubrich R, Kuritzkes DR, Eron JJ Jr. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis*. 2011 Aug 15;204(4):515-20.

Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs*. 2012 Jun 18;72(9):e1-25.

Teixeira PR, Vitoria MA, Barcarolo J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: The Brazilian experience. *AIDS*. 2004;18(Suppl):S5-S7.

Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Muñoz A, Thomas DL; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1921-6.

Trottier B, Di Perri G, Madruga JV, Peeters M, Vingerhoets J, Picchio G, Woodfall BJ. Impact of the background regimen on virologic response to etravirine: pooled 48-week analysis of DUET-1 and -2. *HIV Clin Trials*. 2010 Jul-Aug;11(4):175-85.

Varella RB, Ferreira SB, de Castro MB, Zalis MG, Tavares MD. Human immunodeficiency virus type 1 protease and reverse transcriptase mutation patterns among treatment-naïve patients in different stages of infection in Rio de Janeiro, Brazil. *J Med Virol*. 2007 Aug;79(8):1033-9.

Weinstock HS, Zaidi I, Heneine W, Bennett D, Garcia-Lerma JG, Douglas JM Jr, LaLota M, Dickinson G, Schwarcz S, Torian L, Wendell D, Paul S, Goza GA, Ruiz J, Boyett B, Kaplan JE. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis*. 2004 Jun 15;189(12):2174-80.

Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, Asjö B, Balotta C, Boeri E, Camacho R, Chaix ML, Costagliola D, De Luca A, Derdelinckx I, Grossman Z, Hamouda O, Hatzakis A, Hemmer R, Hoepelman A, Horban A, Korn K, Kücherer C, Leitner T, Loveday C, MacRae E, Maljkovic I, de Mendoza C, Meyer L, Nielsen C, Op de Coul EL, Ormaasen V, Paraskevis D, Perrin L, Puchhammer-Stöckl E, Ruiz L, Salminen M, Schmit JC, Schneider F, Schuurman R, Soriano V, Stanczak G, Stanojevic M, Vandamme AM, Van Laethem K, Violin M, Wilbe K, Yerly S, Zazzi M, Boucher CA;



SPREAD Programme. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis*. 2005 Sep 15;192(6):958-66.

Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jan;151(1):129-35.

Wheeler WH, Ziebell RA, Zabina H, Pieniazek D, Prejean J, Bodnar UR, Mahle KC, Heneine W, Johnson JA, Hall HI; Variant, Atypical, and Resistant HIV Surveillance Group. Prevalence of transmitted drug resistance associated mutations and HIV-1 subtypes in new HIV-1 diagnoses, U.S.-2006. *AIDS*. 2010 May 15;24(8):1203-12.

When To Start Consortium, Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, Funk MJ, Gekus RB, Gill J, Dabis F, Miró JM, Justice AC, Ledergerber B, Fätkenheuer G, Hogg RS, Monforte AD, Saag M, Smith C, Staszewski S, Egger M, Cole SR. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009 Apr 18;373(9672):1352-63.

Wilkin TJ, Su Z, Kuritzkes DR, Hughes M, Flexner C, Gross R, Coakley E, Greaves W, Godfrey C, Skolnik PR, Timpone J, Rodriguez B, Gulick RM. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral-experienced patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 15;44(4):591-5.

Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A, Kücherer C, Obel N, von Wyl V, Masquelier B, Stephan C, Torti C, Antinori A, García F, Judd A, Porter K, Thiébaut R, Castro H, van Sighem AI, Colin C, Kjaer J, Lundgren JD, Paredes R, Pozniak A, Clotet B, Phillips A, Pillay D, Chêne G; EuroCoord-CHAIN study group. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011 May;11(5):363-71.

World Health Organization (WHO). WHO HIV drug resistance report 2012. WHO 2012.

World Health Organization (WHO). Revised WHO clinical staging and immunological classification of HIV and case definition of HIV for surveillance. WHO 2006.

World Health Organization (WHO). WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children. WHO 2007.

Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med*. 2011 Sep 26;171(17):1560-9.

Yehia BR, Fleishman JA, Metlay JP, Moore RD, Gebo KA. Sustained viral suppression in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *JAMA*. 2012 Jul 25;308(4):339-42.

Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, Hogg E, Komarow L. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5575.

## **Equipe Técnica**

### **Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV/Aids**

Amilcar Tanuri

Andre Villela Lomar

Artur Olhovetchi Kalichman

Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn

Betina Durovini

Caio Rosenthal

Celso Ferreira Ramos Filho

Denize Lotufo Estevam

Érico Antonio Gomes de Arruda

Hugo Hagstrom

José Luiz de Andrade Neto

José Valdez Ramalho Madruga

Márcia Cristina Rachid de Lacerda

Mônica Jacques de Moraes

Nêmora Tregnago Barcellos

Olavo Henrique Munhoz Leite

Ricardo de Souza Kuchembecker

Ricardo Sobhie Diaz

Rosalie Kupka Knoll

Rosana Del Bianco

Unaí Tupinambás

Valdilea Gonçalves Veloso dos Santos

Valéria Cavalcanti

### **Colaboradores**

Alexandre Leme Godoy dos Santos

Ana Carla Carvalho de Melo e Silva

Ana Lúcia Lei Munhoz Lima

André Malberger

Augusto Cesar Penalva de Oliveira

Bruno Caramelli  
Carla Wood Schimtz  
Eneas Martins de Oliveira Molina  
Estevão Portela Nunes  
Fernanda Reis de Azevedo  
Heverton Zambrini  
José Ernesto Vidal Bermudez  
Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto  
Maria Aparecida Shikanai Yasuda  
Maria Cássia Jacinto Mendes Correa  
Paulo Roberto Abrão Ferreira  
Simone de Barros Tenore

**Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**

Alexsandro de Brito Almeida  
Amanda Rodrigues Costa  
Andrea da Silveira Rossi  
Angela Gasperin Martinazzo  
Denise Serafim  
Giovanni Ravasi  
Helena Bernal  
Jorge Eurico Ribeiro  
Juliana Uesono  
Katia Abreu  
Marcelo Araújo de Freitas  
Rodrigo Zilli Haanwinckel  
Ronaldo Hallal  
Rosângela Ribeiro