



# APECS

Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da SIDA

## Recomendações de terapêutica antirretroviral em pessoas que vivem com VIH/SIDA

### **Grupo de trabalho**

Ana Cláudia Miranda - CHLO

Fernando Maltez – CHULC

João Caria – CHULC

Joaquim Oliveira- CHUC

Nuno Marques- HGO, EPE

Perpétua Gomes- CHLO, CiiEM

Rosário Serrão - CHUSJ

Rui Sarmento e Castro - Presidente da APECS

1 de dezembro de 2023

## ***Declaração de conflitos de interesse***

### **Ana Cláudia Miranda**

Recebeu honorários por consultadoria e/ou apoio a reuniões científicas, comunicações e ensino e/ou investigação e publicações, das seguintes empresas farmacêuticas: Abbvie, Astrazeneca, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dohme e ViiV Healthcare.

### **Fernando Maltez**

Recebeu honorários por consultadoria e/ou apoio a reuniões científicas, comunicações e ensino e/ou investigação e publicações, das seguintes empresas farmacêuticas: Abbvie, Astrazeneca, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dohme e ViiV Healthcare.

### **João Caria**

Recebeu honorários por consultadoria e/ou apoio a reuniões científicas, comunicações e ensino e/ou investigação e publicações, das seguintes empresas farmacêuticas: Gilead Science e ViiV Healthcare.

### **Joaquim Oliveira**

Recebeu honorários por consultadoria e/ou apoio a reuniões científicas, comunicações e ensino e/ou investigação e publicações, das seguintes empresas farmacêuticas: Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Sanofi Portugal e ViiV Healthcare.

### **Nuno Marques**

Recebeu honorários por consultadoria e/ou apoio a reuniões científicas, comunicações e ensino e/ou investigação e publicações, das seguintes empresas farmacêuticas: Abbvie, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Takeda e ViiV Healthcare.

### **Perpétua Gomes**

Recebeu honorários por consultadoria e/ou apoio a reuniões científicas, comunicações e ensino e/ou investigação e publicações, das seguintes empresas farmacêuticas: Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dohme e ViiV Healthcare.

### **Rosário Serrão**

Recebeu honorários por consultadoria e/ou apoio a reuniões científicas, comunicações e ensino e/ou investigação e publicações, das seguintes empresas farmacêuticas: Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dohme e ViiV Healthcare.

### **Rui Sarmiento e Castro**

Não tem conflitos de interesses.

## **Siglas, acrónimos e abreviaturas**

3TC - Lamivudina

ABC - Abacavir

ADN - Ácido desoxirribonucleico

ADR - Resistência adquirida (*Acquired drug resistance*)

ALT- Alanina aminotransferase

AST- Aspartato aminotransferase

APECS – Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da SIDA

APTT/INR- *Activated partial thromboplastin time/ international normalized ratio*

ARN – Ácido ribonucleico

BHIVA – *British HIV Association*

BIC - Bictegravir

C - Cobicistato

CAB - Cabotegravir

CCR5 - *C-C chemokine receptor type 5*

CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica

CMV- Citomegalovírus

CV – Carga viral

DGS – Direção-Geral da Saúde

DOR - Doravirina

DRV - Darunavir

DRV/c – Darunavir/cobicistato

DTG - Dolutegravir

EFV - Efavirenz

ENF - Enfuvirtida

EVG/c - Elvitegravir/cobicistato

FTC -Emtricitabina

FA- Fosfatase alcalina

FTR - Fostemsavir

GGT- Gama glutamil transferase

HD - Hemodiálise

HLA - *Human leukocyte antigens*

IGRA - *Interferon-gamma release assay*

ITI- Inibidores da transferência da integrase  
IP/p - Inibidor da protéase/potenciado  
IRC – Insuficiência renal crónica  
ISL - Islatravir  
IST - Infecções sexualmente transmitidas  
LA – *Long Acting*  
LEN - Lenacapavir  
MVC - Maraviroc  
INTR - Inibidores nucleós(t)idos da transcriptase reversa  
INNTR - Inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa  
PCR - *Polymerase chain reaction*  
PDR - Resistência antes de iniciar tratamento (*Pretreatment drug resistance*)  
PVVIH – Pessoas que vivem com VIH  
RAL – Raltegravir  
RCV – Risco cardiovascular  
RPV – Rilpivirina  
RTV- Ritonavir  
SIRI- Síndrome inflamatória de reconstituição imune  
SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida  
SI.VIDA – Sistema informático de notificação e contratualização da infeção VIH/SIDA  
SNS – Serviço Nacional de Saúde  
TAF - Tenofovir alafenamida  
TARV - Terapêutica antirretroviral  
TCD - *T cluster differentiation*  
TDF - Tenofovir disoproxil fumarato  
TDR - Resistência transmitida (*Transmitted drug resistance*)  
TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada  
TP – Tuberculose pulmonar  
TPHA - *Treponema pallidum hemagglutination assay*  
VDRL - *Venereal disease research laboratory*  
VHA - Vírus da hepatite A  
VHB - Vírus da hepatite B  
VHC - Vírus da hepatite C

VHD – Vírus da hepatite D

VIH -1 - Vírus da imunodeficiência humana de tipo 1

VIH -2 – Vírus da imunodeficiência humana de tipo 2

VZV - Vírus da varicela-zóster

## Índice geral

<b>Introdução</b> .....	<b>8</b>
<b>Promoção do diagnóstico precoce</b> .....	<b>9</b>
<b>Início de terapêutica na pessoa assintomática com infeção por VIH e sem experiência terapêutica prévia</b> .....	<b>10</b>
<b>Preparação das pessoas que vivem com VIH</b> .....	<b>11</b>
<b>O que é necessário para iniciar TARV</b> .....	<b>11</b>
<b>Testes de resistência aos antirretrovirais</b> .....	<b>12</b>
Antes do início da TARV.....	13
Na falência terapêutica. ....	13
<b>Como iniciar a terapêutica antirretroviral na pessoa assintomática com infeção por VIH e sem experiência terapêutica</b> .....	<b>15</b>
<b>Esquemas preferidos</b> .....	<b>16</b>
<b>Situações clínicas particulares</b> .....	<b>17</b>
Início rápido de terapêutica: início imediato (test and treat) versus diferido [Tempo recomendado para início da TARV] .....	17
Infeção primária por VIH .....	18
<b>Início de TARV em doentes com infeção crónica sintomática/sida (apresentação tardia) e sem experiência terapêutica prévia</b> .....	<b>19</b>
<b>TARV em indivíduos com infeções oportunistas agudas ou neoplasias</b> .....	<b>19</b>
<b>O caso particular dos coinfectados por vírus das hepatites</b> .....	<b>20</b>
<b>O caso particular dos elite controllers</b> .....	<b>23</b>
<b>O caso particular da grávida</b> .....	<b>24</b>
<b>Infeção por VIH-2</b> .....	<b>26</b>
<b>Referências bibliográficas</b> .....	<b>31</b>

## Índice de quadros

Quadro 1. História médica e exames complementares.....	12
Quadro 2. Principais classes de antirretrovirais e respetivas mutações mais frequentemente selecionadas .....	14
Quadro 3. Esquemas preferenciais e alternativos para início de TARV em doentes com infeção crónica assintomática.....	16
Quadro 4. Regimes de TARV preferenciais e alternativos para início rápido de TARV, na infeção viral aguda, na infeção tardia sintomática e nos doentes com infeções ou tumores oportunistas.....	18
Quadro 5. Esquemas de TARV preferenciais e alternativos nos doentes com tuberculose .....	20
Quadro 6. Esquemas terapêuticos para tratamento da hepatite C em doentes sem tratamento prévio, não cirróticos ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) .....	22
Quadro 7. Esquemas terapêuticos simplificados para tratamento da hepatite C, sem determinação do genótipo, em doentes sem tratamento prévio, não cirróticos ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) .....	22
Quadro 8. Esquemas preferenciais para início de TARV na mulher grávida sem experiência terapêutica .....	25
Quadro 9. Esquemas de TARV preferidos e alternativos na infeção por VIH-2. ....	28
Quadro 10. Atividade dos fármacos antirretrovirais na infeção por VIH-2. ....	29
Quadro 11. Regimes preferenciais e alternativos (resumo).....	30

## Introdução.

A terapêutica antirretroviral (TARV) possui uma elevada relação custo-efetividade, devendo ser considerada um bem económico que permite alcançar ganhos relevantes em saúde.

A equidade é um dos aspetos mais centrais nas políticas de saúde dos países europeus, incluindo Portugal. A lei de bases da saúde (Lei n.º 95/2019, de 04 de setembro), tem como um dos princípios de atuação do Serviço Nacional de Saúde (SNS) a “**Equidade, promovendo a correção dos efeitos das desigualdades no acesso aos cuidados, dando particular atenção às necessidades dos grupos vulneráveis**”<sup>1</sup>.

As mais recentes recomendações de TARV, emanadas da Direção-Geral da Saúde (DGS), datam de 2016<sup>2</sup>. Desde então, várias alterações se registaram nesta área em evolução rápida que motivaram várias atualizações nas recomendações das sociedades científicas internacionais<sup>3-7</sup>. Em Portugal tal não aconteceu por razões que não cabe aqui analisar. Neste contexto, a Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da Sida – APECS, no âmbito dos seus objetivos estatutários, acolheu o anseio de vários sócios no sentido de produzir normas terapêuticas para colmatar esta lacuna no panorama nacional. Assim, foi constituído um grupo de trabalho *ad hoc*, com profissionais com elevada experiência nesta área, que se reuniu para produzir as presentes recomendações.

Estas recomendações pretendem ser um referencial para os clínicos, mas também para as entidades reguladoras, nomeadamente Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT), tentando balizar da forma mais fundamentada e equitativa possível a prescrição e dispensa de fármacos antirretrovirais, no sentido de limitar as desigualdades no acesso que continuamos a verificar em diferentes Centros Hospitalares do país. Adotámos uma perspetiva pragmática e de fácil consulta plasmando neste documento aquilo que utilizamos na prática clínica diária, privilegiando, sempre que possível, as coformulações que, não onerando os custos, facilitam a adesão e simplificam a vida das pessoas com VIH, cada vez com mais comorbilidades e medicação concomitante. Os esquemas propostos são aqueles para as situações clínicas mais frequentes, mas cada doente concreto coloca desafios particulares que podem justificar a utilização de outras estratégias não contempladas neste documento, havendo sempre lugar à individualização terapêutica.



O financiamento hospitalar do tratamento da infeção por vírus da imunodeficiência humana/síndrome de imunodeficiência adquirida (VIH/SIDA) baseia-se numa modalidade “doente em tratamento”, considerando-se como elegíveis para pagamento os doentes registados na plataforma do sistema informático de notificação e contratualização da infeção VIH/SIDA (SI.VIDA), conforme o disposto no Despacho nº 8379/2017 <sup>8</sup>, de 19 de setembro, atualizado pela circular normativa nº 7/2023/ACSS de 7 de abril de 2023<sup>9</sup>, onde, estranhamente, se reitera a necessidade desse registo, quando a realidade é sobejamente conhecida - inoperacionalidade do SI.VIDA na larga maioria dos hospitais desde 2019.

Vale a pena assinalar que todas as propostas de tratamento consideradas nestas recomendações estão abaixo do referencial de pagamento proposto na circular normativa acima referida, pelo que, na nossa perspetiva, não se justificam escolhas de fármacos tendo por base critérios de custos.

A introdução de novos fármacos antirretrovirais no formulário de cada hospital encontra-se na dependência direta da CFT local, pelo que os ritmos de aprovação não são uniformes a nível nacional. Um dos fatores que poderá ter impacto no ritmo de aprovação de cada CFT local é o orçamento global do hospital que está dependente de vários fatores. Estes dois aspetos são os mais relevantes para a iniquidade no acesso à terapêutica antirretroviral a nível nacional. Apesar da inovação terapêutica nesta área, continuamos a verificar o mesmo atraso excessivo no acesso aos novos fármacos (em regra por volta de dois anos) em comparação com os restantes países europeus.

## Promoção do diagnóstico precoce

A publicação epidemiológica da Direção Geral de Saúde (DGS) de 2023, relativamente à infeção por VIH/SIDA no ano de 2022, continua a mostrar-nos uma realidade que não é favorável, nomeadamente, uma taxa de novos diagnósticos de infeção por VIH tardios de cerca de 57%, com todas as consequências deletérias deste facto, em termos individuais com risco para a saúde, e em termos de saúde pública, com transmissão continuada e prolongada da infeção<sup>10</sup>. Urge, por isso, efetuar todos os esforços para alterar esta realidade. Em muitos dos doentes internados nas enfermarias de doenças infecciosas encontramos, na maioria dos casos, oportunidades de diagnóstico prévio que não foram aproveitadas. Concluimos que vale a pena insistir em alguns pontos que não estão a ser cumpridos, nomeadamente:

- Aproveitamento dos serviços de urgência como locais para rastreio oportunista através de doenças alerta, com resultados positivos, tal como foi efetuado no programa FOCUS<sup>11</sup>.
- Divulgação mais alargada da lista de doenças sentinela<sup>12,13</sup>.
- Colocação nos objetivos de resultado e incentivos dos cuidados primários de saúde o rastreio da infeção por VIH, nomeadamente, promovendo o rastreio anual em utentes sexualmente ativos seguidos em consultas de medicina geral e familiar.
- Reativação das campanhas públicas de sensibilização.
- Aumento do papel da rede comunitária de rastreios de infeções de transmissão sexual (IST) e hepatites.
- Rastreio obrigatório em todos os casos de tuberculose.
- Atualização e divulgação da norma da DGS (058/2011 atualizada em 10/12/2014) sobre rastreio de VIH<sup>14</sup>.
- Dinamização da coordenação nacional para a infeção por VIH/SIDA, com alocação dos recursos humanos e materiais necessários para prosseguir aos seus objetivos.
- Recuperação da plataforma SI.VIDA, ou disponibilização de outra plataforma informática, ferramenta indispensável para a vigilância epidemiológica e para a contratualização com os serviços.

## Início de terapêutica na pessoa assintomática com infeção por VIH e sem experiência terapêutica prévia

Com o aparecimento de antirretrovirais mais eficazes e melhor tolerados, permitindo regimes terapêuticos com maior barreira à resistência, foi possível o controlo sustentado da replicação viral em um número cada vez maior de doentes. Cedo se percebeu que a manutenção da carga viral (CV) em valores, persistentemente indetetáveis é a principal determinante na preservação da contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> das pessoas com VIH e, conseqüentemente, na história natural da doença e, por isso, salvo casos excepcionais, todas as recomendações internacionais convergiram para o início de TARV em todos os indivíduos com infeção por VIH, independentemente, da contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup><sup>7,15</sup>.

## Preparação das pessoas que vivem com VIH

Estando a saúde da pessoa que vive com VIH dependente da eficácia do tratamento, é fundamental informá-la sobre as características da infeção, dos benefícios da terapêutica, da necessidade do seu judicioso cumprimento para evitar a emergência de resistências virais e dos cuidados necessários na prevenção, da qual, o tratamento individual é parte integrante. O sucesso no tratamento relaciona-se com uma boa ligação aos cuidados de saúde e com uma boa adesão à TARV e ao plano de monitorização clínica e laboratorial da infeção.

Estas determinantes devem ser trabalhadas pelo clínico responsável desde o momento do diagnóstico e do início da terapêutica, garantindo que o doente tem condições clínicas, cognitivo-psicológicas, sociofamiliares e profissionais para se comprometer com o início e com a manutenção do plano terapêutico<sup>7,16-18</sup>.

### O que é necessário para iniciar TARV

O início de TARV no doente assintomático com diagnóstico de infeção por VIH implica a ausência de patologias oportunistas e a existência de condições psicossociais mínimas. O momento do diagnóstico implica, ainda, uma colheita cuidada de dados anamnésicos e a realização de alguns exames complementares de diagnóstico, que não têm, necessariamente, de estar todos disponíveis no momento de início da TARV. A colheita de sangue para teste genotípico de resistências de VIH a antirretrovirais deve ser realizada antes do seu início, já que os resultados com e sem pressão farmacológica, podem ser significativamente diferentes.

O quadro 1 apresenta os dados a recolher numa avaliação inicial, de acordo com o sugerido pela anamnese e exame objetivo ou pelos resultados da primeira série de exames complementares<sup>19</sup>.

<b>História médica</b>	Contexto epidemiológico da infecção; doenças oportunistas e não oportunistas, internamentos, história de utilização de TARV – regimes, grau de adesão, efeitos adversos. Antecedentes pessoais (doenças conhecidas; medicação habitual; história vacinal, história obstétrica, etc.) familiares e psicossociais (estrutura familiar, história sexual, emprego, dieta, prática de exercício físico, consumo de tóxicos, etc.)
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	<p><b>Avaliação geral:</b> Hemograma; APTT, TP/INR; glucose, creatinina, ureia, ionograma completo, colesterol total e frações, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina total, vitamina D (25(OH)) séricos; exame sumário de urina. Telerradiografia de tórax; eletrocardiograma de 12 derivações.</p> <p><b>Virologia e imunologia:</b> Teste confirmatório de Ac. anti-VIH-1 e/ou anti-VIH-2 CV sérica de VIH-1 e/ou de VIH-2 Teste genotípico de resistências a antirretrovirais Populações linfocitárias com contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> e rácio TCD4<sup>+</sup>/TCD8<sup>+</sup> Alelo HLA B*5701 (se necessidade de prescrever ABC)</p> <p><b>Exames serológicos e outros exames:</b> AgHBs (se + pedir Ac anti-VHD e ARN-VHD), Ac anti-HBc total, Ac anti-HBs; Ac anti-VHC (se + pedir ARN-VHC); IgG anti-VHA; VDRL/TPHA; IgG anti-VZV; IgG anti-<i>Toxoplasma gondii</i>; IgG anti-CMV; Ag criptocócico no sangue periférico, se CD4&lt;100/μL; IGRA.; PCR de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> e <i>Chlamydia trachomatis</i> em exsudado orofaríngeo, rectal, vaginal e na urina</p>

Abreviaturas: ABC – abacavir; APTT/INR- *activated partial thromboplastin time/ international normalized ratio*; ALT- alanina aminotransferase; AST- aspartato aminotransferase; CMV- citomegalovírus; CV- Carga viral FA- fosfatase alcalina; GGT- gama glutamil transferase; HLA- *human leukocyte antigens*; IGRA- *Interferon-gamma release assay*; PCR- *Polymerase chain reaction*; TARV- terapêutica antirretroviral; TCD- *T cluster differentiation*; TP- Tuberculose pulmonar; TPHA- *Treponema pallidum hemagglutination assay*; VDRL- *venereal disease research laboratory*; VHA- vírus da hepatite A; VHB- vírus da hepatite B; VHC- vírus da hepatite C; VHD- vírus da hepatite D; VIH-1 - vírus da imunodeficiência humana de tipo 1; VIH-2 – vírus da imunodeficiência humana de tipo 2; VZV- vírus varicela-zóster.

## Testes de resistência aos antirretrovirais

O desenvolvimento de resistência aos antirretrovirais pode ser causa ou consequência de falência terapêutica. A forma e a rapidez de seleção das diferentes mutações dependem de vários fatores, tais como, a potência do fármaco, a barreira genética, a adesão à terapêutica e a contribuição que determinada mutação tem para a resistência e para impactar a capacidade de replicação viral, a chamada *fitness* viral<sup>20</sup>.

Atualmente, os testes de resistência genotípicos utilizados na prática clínica recorrem à tecnologia de sequenciação da nova geração (NGS). Esta tecnologia permite identificar as *quasispecies* virais que estão presentes em populações minoritárias. Na prática clínica, o limite inferior a utilizar não é ainda consensual, embora a maioria dos laboratórios reporte as *quasispecies* superiores a 5%. Com esta tecnologia é feita a leitura das regiões que codificam para a transcriptase reversa, protéase e integrase, deixando de fazer sentido a separação da recomendação para o teste de resistência na

integrase. Assim, neste documento, quando falamos de teste de resistência referimo-nos sempre às três regiões.

O teste de resistência genotípico deve ser realizado em duas situações:

Antes do início da TARV.

Idealmente no momento do diagnóstico da infecção por VIH.

O teste genotípico não deve atrasar o início da TARV (a qual pode ser reajustada depois do resultado ficar disponível).

Na falência terapêutica.

Recomenda-se colher a amostra de sangue, para a realização do teste de resistência, ainda durante o tratamento ou, no máximo, até quatro semanas após a paragem do regime terapêutico em falência. **No caso da terapêutica com cabotegravir/rilpivirina de longa duração (CAB/RPV LA), o teste deve ser realizado apenas sob terapêutica.** Com a ausência de pressão farmacológica existe o risco de reversão das mutações, impossibilitando a sua deteção<sup>21</sup>. Uma vez estabelecida a resistência, as estirpes resistentes continuam a replicar mesmo quando há boa adesão. Assim, sempre que há carga viral detetável, na presença de boa adesão, o teste de resistência deve ser realizado<sup>22,23</sup>.

O teste de resistência normalmente está disponível, por rotina, para níveis de CV de VIH > 200 cópias/mL. Após obtenção do resultado e, no caso de existir histórico de outras falências, deve ser realizada uma análise cumulativa com todos os testes de resistência anteriores para identificar as mutações selecionadas no passado, e que estarão arquivadas com provável impacto no regime terapêutico subsequente, assim como, deve ser tido em conta todo o histórico de terapêutica antirretroviral. O clínico, quando necessário, deve solicitar o apoio de um perito para a interpretação dos resultados, uma vez que pode ser muito complexo.

O teste de resistência pode também ser realizado no ácido desoxirribonucleico (ADN) proviral quando há supressão viral e se pretende fazer uma alteração do regime terapêutico, numa situação em que se desconhece quais os regimes terapêuticos e/ou testes de resistência realizados no passado<sup>24</sup>.

O teste genotípico de tropismo (correceptor) deve ser realizado antes de iniciar um regime terapêutico com um antagonista do *C-C chemokine receptor type 5* (CCR5).

Existem três siglas que especificam os diferentes tipos de resistência: resistência transmitida (TDR - *Transmitted drug resistance*) que corresponde à situação de infecção

por um vírus já com mutações de resistência; resistência antes do tratamento ser iniciado (PDR – *Pretreatment drug resistance*) que classifica as mutações encontradas antes de iniciar um regime terapêutico e que podem corresponder a TDR ou serem resultantes de tratamentos realizados no passado; resistência selecionada sob um determinado regime terapêutico (ADR – *Acquired drug resistance*).

O quadro 2 mostra as principais quatro classes terapêuticas e as respetivas mutações associadas a resistência, mais frequentemente encontradas atualmente. Em negrito estão as mutações que se encontram em maior percentagem nas pessoas que vivem com VIH em Portugal<sup>25</sup>.

Quadro 2. Principais classes de antirretrovirais e respetivas mutações mais frequentemente selecionadas<sup>25</sup>

Classes de antirretrovirais	Mutações de resistência
<b>INTR – Inibidores núcleos(t)ídeos da transcriptase reversa</b>	M41L; K65R (TDF e TAF); K70R; <b>M184VI</b> (TDR–1%) (3TC e FTC).
<b>ITI – Inibidores da transferência da integrase</b>	N155H (RAL); Y143R; Q148H; K263R (DTG e BIC).
<b>IP – Inibidores da protéase</b>	I50V; I54M; L90M; V82A; I84V
<b>INNTR – Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa.</b>	<b>K103N</b> (TDR–3,1%) (EFV); V106A; Y188L; F227C (DOR).

3TC – lamivudina, BIC – bictegravir, DOR – doravirina, DTG – dolutegravir, EFV – efavirenz, FTC – emtricitabina; RAL – raltegravir, TAF - tenofovir alafenamida; TDF - tenofovir disoproxil fumarato

A definição de **falência virológica** corresponde atualmente à situação em que a CV de VIH, confirmada em duas determinações consecutivas é superior a 50 cópias/mL, em indivíduos que previamente tinham CV indetetável. A **supressão viral incompleta** corresponde a uma situação em que a CV de VIH é superior a 50 cópias/mL aos seis meses após o início da terapêutica antirretroviral pela primeira vez. Em pessoas com uma CV de VIH inicial muito elevada (> 100.000 cópias/mL), a supressão viral pode demorar mais do que seis meses. Virémia de baixo valor (*Low level viral load -LLVL*) corresponde a uma CV confirmada entre 50 e 200 cópias/mL. Existe ainda o conceito de **blip** que traduz uma situação em que, após supressão viral, ocorre uma única determinação de CV entre 50 e 200 cópias/mL seguida de um resultado indetetável.

## Como iniciar a terapêutica antirretroviral na pessoa assintomática com infecção por VIH e sem experiência terapêutica

Os esquemas terapêuticos de primeira linha atuais têm todos uma elevada eficácia. No entanto, também devemos valorizar as consequências decorrentes da **falência virológica e das mutações de resistência, dado o impacto que podem ter nas opções de tratamento futuro.**

**A combinação inicial de TARV deve incluir um inibidor da transferência da integrase (ITI) associado à lamivudina (3TC) ou a dois inibidores nucleós(t)idos da transcriptase reversa (INTR).**

**Estas recomendações são para regimes de primeira linha; existem vários regimes que não são recomendados para primeira linha, mas que são adequados para mudança ou para continuação de tratamento quando clinicamente apropriado.**

No quadro 3 estão descritos os esquemas preferenciais e alternativos para início de TARV.

Quadro 3. Esquemas preferenciais e alternativos para início de TARV em doentes com infeção crónica assintomática<sup>3,4</sup>

Esquemas preferenciais	Observações
Bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg /tenofovir alafenamida 25 mg, 1 cp por dia	Só disponível coformulado em cp único
Dolutegravir 50 mg, 1 cp por dia+ emtricitabina 200mg/tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, 1 cp por dia ou emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25mg, 1 cp por dia	FTC/TDF e FTC/TAF existem coformulados em cp único
Dolutegravir 50 mg/lamivudina 300 mg, 1 cp por dia	Disponível coformulado em cp único. Não recomendado em PVVIH com CV > 500.000 cps/mL Não usar em PVVIH com infeção VHB crónica, ou em risco de a adquirir se não imune
Esquemas alternativos	Observações
Dolutegravir 50mg/abacavir 600mg/lamivudina 300mg, 1 cp por dia	HLA B*5701 negativo e risco cardiovascular (RCV) estimado aos 10 anos <10% Disponível coformulado em cp único.
Doravirina 100 mg, 1 cp por dia + emtricitabina 200mg /tenofovir disoproxil fumarato 300 m, 1 cp por dia ou emtricitabina 200mg/ tenofovir alafenamida 25mg, 1 cp por dia	TDF/FTC e FCT/TAF existem coformulados em cp único
Darunavir 800 mg/cobicistato 150 mg /emtricitabina 200mg/ tenofovir alafenamida 10mg, 1 cp por dia	Disponível coformulado em cp único.

CV: carga viral; cp- comprimido; PVVIH: Pessoas que vivem com VIH; FTC/TDF: emtricitabina tenofovir disoproxil fumarato; FTC/TAF- emtricitabina /tenofovir alafenamida

### Esquemas preferidos

As combinações de três fármacos baseadas em ITI são recomendadas como primeira linha e foram comparadas, em estudos e ensaios clínicos randomizados, com pelo menos um outro regime preferencial, ou com efavirenz ou com regime baseado em darunavir potenciado.

A combinação dolutegravir/lamivudina é recomendada como tratamento inicial para a maioria das pessoas que vive com VIH, como regime de primeira linha com as seguintes ressalvas:

- Não é recomendada para aqueles com CV basal > 500.000 cópias/mL;



- Não é recomendada para quem tem coinfeção com vírus da hepatite B (VHB);
- Não é recomendada no contexto de resistência transmitida (TDR) aos fármacos constituintes do regime;
- Não é recomendada na presença da mutação M184V;
- Não é recomendada para aqueles que tenham realizado profilaxia de pré-exposição a VIH (PrEP);
- Deve ser considerado com cautela em populações específicas, como aquelas com infecção viral aguda, doenças oportunistas ou insuficiência renal.

### Situações clínicas particulares

Início rápido de terapêutica: início imediato (test and treat) versus diferido [Tempo recomendado para início da TARV]

Por ser frequente, sobretudo em contextos socioeconómicos desfavorecidos, a não vinculação ao seguimento médico após o diagnóstico e a consequente perda de oportunidade para início atempado da TARV, tem sido colocada a hipótese de que o seu início imediato (modalidade *test and treat*) possa contribuir para aumentar a retenção nos cuidados de saúde e, adicionalmente, permitir uma supressão viral mais rápida e uma redução da probabilidade de transmissão. A avaliação do clínico, juntamente com a vontade do doente, devem estar na base da decisão.

O início imediato de TARV é lícito e recomendado nas seguintes situações:

- Síndrome retroviral aguda, especialmente em caso de meningoencefalite por VIH;
- Vontade expressa do doente em iniciar TARV no dia do diagnóstico ou no dia da primeira consulta;
- Perceção de que o adiamento do início da TARV pode facilitar o abandono de seguimento.

Os regimes antirretrovirais a iniciar em contexto de *test and treat* (quadro 4), entendendo-se esta estratégia como a possibilidade do início da mesma até 14 dias após o conhecimento do diagnóstico, são recomendados tendo em conta a necessidade de iniciar uma combinação com alta barreira à resistência e que acautele os cenários de hipersensibilidade a abacavir e infecção por VHB.

## Infeção primária por VIH

A infeção primária ou recente por VIH refere-se aos primeiros seis meses após a aquisição da infeção e representa uma oportunidade única para o diagnóstico precoce e início rápido da terapêutica antirretroviral, visando a preservação da função imunológica, controlo da replicação viral, redução do tamanho do reservatório viral e minimização do risco da transmissão.

Classifica-se em **infeção aguda** quando diagnosticada nos primeiros 30 dias após exposição, ou **infeção primária ou recente** quando diagnosticada nos seis meses após exposição. A infeção primária pode ser assintomática ou sintomática, caracterizando-se, neste caso, por um quadro clínico geralmente inespecífico e autolimitado.

O início do tratamento antirretroviral está indicado em situações de infeção primária e deve ser instituído logo que possível, desde que a pessoa infetada reúna as condições clínicas e sociopsicológicas recomendadas.

O início da TARV na síndrome viral aguda (quadro 4) apresenta vantagens diretas e indiretas para a pessoa com VIH e para a comunidade, ao promover o controlo precoce da replicação viral, recuperar o estado imunológico, controlar os sintomas clínicos e mitigar o risco de transmissão.

O início da TARV deve ser precedido da colheita de sangue para realização de teste de resistência aos antirretrovirais, mas o acesso ao seu resultado não deve protelar o início do tratamento.

*Quadro 4. Regimes de TARV preferenciais e alternativos para início rápido de TARV, na infeção viral aguda, na infeção tardia sintomática e nos doentes com infeções ou tumores oportunistas<sup>3,5-7, 26,27</sup>*

Preferenciais	Observações
BIC 50mg/ FTC 200mg/ TAF 25mg, 1 cp por dia.	Regime de cp único
DTG 50mg, um cp por dia + FTC 200mg/ TDF 300mg, 1 cp por dia ou FTC 200 mg/ TAF 25mg,- 1 cp por dia	FTC/TDF e FTC/TAF disponíveis coformulado em cp único.
Alternativo	Observações
DRV 800mg/cobicistato 150mg/FTC 200mg/TAF 10mg, 1 cp por dia.	Regime de cp único.

BIC – bicitegravir, cp- comprimido; DRV – darunavir, DTG – dolutegravir, FTC – emtricitabina, TAF – tenofovir alafenamida, TDF - tenofovir disoproxil fumarato.

## *Início de TARV em doentes com infeção crónica sintomática/sida (apresentação tardia) e sem experiência terapêutica prévia.*

O início da TARV nos doentes com infeção crónica sintomática deve ser o mais precoce possível. Esta ação permite aumentar a adesão à terapêutica, reduzir o tempo para atingir a supressão viral e aumentar a taxa de supressão da virémia nestes doentes.

### *TARV em indivíduos com infeções oportunistas agudas ou neoplasias*

Na maioria das infeções oportunistas a TARV deve ser iniciada até às duas semanas de tratamento. O início de TARV em algumas infeções oportunistas agudas ou neoplasias (quadro 4), pode melhorar a função imune, mas existe o risco de desenvolvimento de síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI):

- Nas meningites **criptocócica e tuberculosa** há risco de SIRI com o início de TARV de imediato, pelo que deve ser protelada.
- Na **meningite criptocócica** o início da TARV deve ser adiado até às quatro a seis semanas após o diagnóstico da infeção.
- Na **meningite tuberculosa** o início de TARV em doentes com contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> < 50 células/ $\mu$ L, a TARV deve ser iniciada até às duas semanas depois do início dos antituberculosos, devido ao risco de elevada mortalidade. Nas outras situações a TARV deve ser diferida até quatro semanas após início dos antituberculosos. No quadro 5 apresentamos os esquemas preferenciais e alternativos para o tratamento da infeção por VIH na presença concomitante de tuberculose.
- Em doentes com **sarcoma de Kaposi** cutâneo moderado o início de TARV sem quimioterapia tem melhorado as lesões, mas algumas lesões podem progredir (SIRI).
- Se não há terapêuticas específicas para algumas infeções oportunistas (**criptosporidiose, microsporidiose, leucoencefalopatia multifocal progressiva**) a TARV deve ser iniciada imediatamente<sup>7</sup>.

Quadro 5. Esquemas de TARV preferenciais e alternativos nos doentes com tuberculose<sup>28</sup>

Preferenciais (com rifampicina no esquema de antibacilares)	Observações
DTG 50 mg, 1 cp 2 vezes por dia + FTC 200mg/TDF 300mg, um cp por dia ou FTC200mg/TAF <sup>&amp;</sup> 25mg, um cp por dia	FTC/TDF* Disponível coformulado em cp único. FTC/TAF* Disponível coformulado em cp único.
RAL 400 mg, 2 cp 2 vezes por dia + FTC 200 mg/TDF 300mg um cp por dia ou TAF 25mg/FTC200mg/TAF <sup>&amp;</sup> 25mg, um cp por dia	FTC/TDF* Disponível coformulado em cp único. FTC/TAF* Disponível coformulado em cp único.
EFV 600 mg/TDF 300mg/FTC 200 mg, um cp por dia	Disponível coformulado em cp único.
Alternativos (com rifabutina no esquema de antibacilares)	Observações
DRV 800 mg + ritonavir 100mg + FTC 200 mg /TDF 300mg, um cp por	Substituir rifampicina por rifabutina e ajustar a dose FTC/TDF disponível coformulado em cp único.

\*Em situações que não possa ser usado FTC/TDF, pode ser substituído por ABC/3TC.

ABC/3TC- abacavir/lamivudina; cp- comprimido; DRV – darunavir, DTG – dolutegravir, EFV – efavirenz, FTC – emtricitabina, RAL – raltegravir, TAF – tenofovir alafenamida, TDF – tenofovir disoproxil fumarato.

<sup>&</sup>As rifamicinas diminuem a concentração sérica de TAF. Contudo as concentrações intracelulares são mais elevadas e, embora com experiência limitada, a dose de 25 mg pode ser aceitável.<sup>3</sup>

## O caso particular dos coinfectados por vírus das hepatites

### Coinfeção por VHB e VIH

Nos últimos anos conseguimos alterar a progressão da fibrose hepática induzida por VHB. Os indivíduos com AgHBs positivo devem ser testados para avaliar a possível infeção por VHD causador de maior gravidade da inflamação hepática e, consequentemente, com maior mortalidade.

A progressão da hepatite crónica por VHB para cirrose, doença avançada ou carcinoma hepatocelular é muito mais rápida nos indivíduos com coinfeção por VHB/VIH do que naqueles sem infeção por VIH. Antes do início da TARV, todos os doentes que apresentem um resultado positivo para o antígeno de superfície do VHB (AgHBs) devem quantificar o ADN-VHB para avaliar a replicação viral.

A emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC), tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e tenofovir alafenamida (TAF) têm todas atividade para VHB e VIH. A combinação de TAF ou TDF

com 3TC ou FTC é eficaz na redução de ADN-VHB (cura funcional). A interrupção destes fármacos pode causar lesões hepáticas graves por reativação de VHB.

O uso isolado de 3TC e FTC não é recomendado pelo risco de emergência de mutações de resistência de VHB. Se TDF ou TAF não podem ser usados com segurança, recomenda-se a utilização de entecavir, devendo associar-se a um regime de TARV eficaz, dado a sua fraca atividade sobre VIH<sup>29</sup>.

#### Coinfeção por VHD e VIH

A coinfeção por VHB/VHD/VIH induz a hepatite crónica mais grave e com maior potencial oncogénico. O diagnóstico da infeção é feito pela positividade de anticorpos anti-VHD. Se este exame é positivo deve quantificar-se ARN-VHD. Os inibidores nucleósidos (nucleótidos) não são eficazes contra VHD, embora a sua manutenção seja recomendada na presença de cirrose descompensada. O tratamento com peginterferão alfa tem sido o mais utilizado, mas é pouco eficaz (6%) em coinfectados<sup>30</sup>. No nosso país foi autorizado o tratamento com bulevirtide (2 mg subcutâneo/dia) da infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD) em doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro) com doença hepática compensada.

#### Coinfeção por VHC e VIH

Na década anterior assistimos a grandes sucessos no tratamento desta coinfeção que permitiu obter taxas de cura superiores a 95% de VHC. Os resultados alcançados nos coinfectados foram idênticos aos indivíduos apenas infetados por VHC.

No nosso país os genótipos de VHC mais frequentes são 1, 3 e 4. Em 2015 começámos a tratar VHC ou VHC/VIH com uma combinação de ledipasvir e sofosbuvir que permitiu alcançar mais de 95% de curas de VHC. Esta combinação é eficaz para os genótipos 1, 4, 5 e 6, mas foi ultrapassada por duas associações (sofosbuvir/velpastavir e glecaprevir/pibrentasvir) que atuam com potência sobre todos os genótipos (pangenotípicas).

No quadro 6 apresenta-se a proposta da EASL (Associação Europeia do Estudo do Fígado) para tratamento em doentes sem tratamento prévio, não cirróticos ou apenas com cirrose compensada (Child-Pugh A) <sup>31</sup>.

Quadro 6. Esquemas terapêuticos para tratamento da hepatite C em doentes sem tratamento prévio, não cirróticos ou com cirrose compensada (Child-Pugh A)<sup>31</sup>

Tipo Tratamento	Genótipo	Estado da Cirrose	Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL)	Glecaprevir/Pibrentasvir	Voxilaprevir/SOF/VEL	Grazoprevir/Elbasvir
Genótipo ou subtipo	Genótipos 1a, 1b, 2, 4, 5 e 6	Não ou Child A	12 semanas	8 semanas	-----	Só Gen. 1b 12 semanas
		Não	12 semanas	8 semanas	-----	-----
	Genótipo 3	Child- A	12 semanas com RBV*	8-12 semanas**	12 semanas*	-----

\* Se o teste de resistências com NS5A ou Y93H optar por SOF/VEL + Ribavirina ou SOF/VEL/VOX

\*\* Na cirrose compensada pode-se usar apenas oito semanas de Glecaprevir e Pibrentasvir

RBV- Ribavirina; SOF/VEL- Sofosbuvir/Velpatasvir

A EASL propõe outros regimes para tratamento (quadro 7) mais simples, sem determinação de genótipo, para mono ou coinfectados, sem tratamento prévio de VHC e sem cirrose ou com cirrose compensada<sup>31</sup>.

Quadro 7. Esquemas terapêuticos simplificados para tratamento da hepatite C, sem determinação do genótipo, em doentes sem tratamento prévio, não cirróticos ou com cirrose compensada (Child-Pugh A)<sup>31</sup>

Genótipo	Estado de cirrose	Sofosbuvir/Velpatasvir	Glecaprevir/Pibrentasvir
Todos os genótipos	Sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A)	12 semanas	8 semanas

Nos doentes com tratamento prévio sem cirrose aplicam-se as mesmas recomendações. Nos doentes com tratamento prévio e com cirrose compensada (Child-Pugh A) pode utilizar-se SOF/VEL também durante 12 semanas ou Glecaprevir + Pibrentasvir durante 12 semanas.

Um problema no tratamento da coinfeção é a interação entre a TARV e os fármacos para o tratamento da infeção por VHC. Aconselha-se que, antes de iniciar este tratamento, sejam estudados as eventuais interações entre os fármacos (*Liverpool HIV drug interactions*).

Genericamente podemos afirmar:

- Os inibidores nucleósidos (nucleótidos) não têm interações com os fármacos mais usados para VHC. Devemos monitorizar os efeitos adversos do tenofovir;
- Os inibidores da integrase, como bictegravir, dolutegravir e raltegravir, podem ser usados, mesmo em doentes com Child-Pugh B ou C. O elvitegravir potenciado associado a tenofovir obriga a avaliar efeitos adversos do tenofovir;
- A doravirina pode usar-se com os fármacos antivíricos de ação direta pangenotípicos e também em casos de cirrose descompensada; os inibidores não nucleosídeos podem usar-se apenas com sofosbuvir ou com ledipasvir/sofosbuvir mas avaliando efeitos decorrentes da toma de tenofovir;
- Os inibidores da protease potenciados não devem ser prescritos a doentes com cirrose descompensada.

### O caso particular dos elite controllers

O conceito de *elite controllers* diz respeito a pessoas com infeção por VIH, que mantêm cargas virais indetetáveis por mais de 12 meses na ausência de TARV, tendo sido argumentado que a indetetabilidade da virémia, mesmo na ausência de TARV, seria garantia de preservação imunitária a médio-longo prazo. No entanto, há a evidência que, neste subgrupo, a replicação viral persiste a nível intralinfocitário e nos reservatórios. Este fenómeno estará na base da ativação linfocitária, apesar da virémia indetetável, o que explicará a maior ocorrência de complicações cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas em *elite controllers* sem TARV<sup>32,33</sup>. Embora os dados disponíveis sejam limitados, alguns estudos demonstraram que a TARV é benéfica (independentemente, da contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup>), tanto do ponto de vista da preservação, como da prevenção das complicações não-SIDA associadas à ativação linfocitária e inflamação persistentes<sup>32,34</sup>. Os esquemas de TARV preferenciais e alternativos são os mesmos preconizados para os doentes com infeção crónica assintomática (quadro 3).

## O caso particular da grávida

A evidência atual sustenta que **todas as mulheres grávidas com infecção por VIH devem receber TARV** (quadro 8) **o mais cedo possível no decurso da gravidez**, independentemente da CV ou da contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup>. No entanto, poderá diferir-se a o início de TARV para depois do primeiro trimestre nas mulheres com hiperemese gravídica. Esta recomendação visa a preservação da saúde materna, a diminuição do risco obstétrico e a prevenção da transmissão materno fetal. A instituição de TARV na gravidez preserva a função imunitária materna, reduzindo o risco de doenças oportunistas na gestante e o risco de morte, tanto na mãe como no feto. A redução da CV sérica de VIH na gestante, diminui, substancialmente, o risco de transmissão vertical, independentemente do estado imunoviológico pré-terapêutica. Adicionalmente, pela diminuição de vírus no sangue e nas secreções genitais maternas, é minimizada a necessidade de cesariana eletiva, como intervenção para reduzir o risco de transmissão maternofetal<sup>7,35,36</sup>. No nosso país a amamentação materna está desaconselhada sendo os leites de fórmula adaptados gratuitos, por fornecimento da farmácia hospitalar, para o primeiro ano de vida das crianças filhas de mães que vivem com VIH.

De notar que esquemas terapêuticos não contemplados na tabela 8, mas não formalmente contraindicados, podem ser mantidos na mulher grávida que já os havia iniciado anteriormente.



Quadro 8. Esquemas preferenciais para início de TARV na mulher grávida sem experiência terapêutica

Esquemas preferenciais	
<b>DTG 50 mg, 1 cp 1 vez por dia +</b> FTC 200mg/TDF 300mg, 1 cp por dia ou FTC 200mg/TAF 25 mg, 1 cp por dia	FTC/TAF e FTC/TAF existentes coformulados em cp único
<b>RAL 400 mg, 1 cp 2 vezes por dia +</b> FTC 200mg/TDF 300mg, 1 cp por dia ou FTC 200mg/TAF 25 mg, 1 cp por dia	FTC/TAF e FTC/TAF existentes coformulados em cp único
<b>DRV/r 600 mg/100 mg 2 vezes por dia +</b> FTC 200mg/TDF 300mg, 1 cp por dia ou FTC 200mg/TAF 10 mg, 1 cp por dia	FTC/TAF e FTC/TAF existentes coformulados em cp único

cp – comprimido; DRV/r – darunavir/ritonavir, DTG – dolutegravir, RAL - raltegravir, FTC/TAF – emtricitabina/tenofofovir alafenamida, FTC/TDF- emtricitabina /tenofovir disoproxil fumarato.

**NOTA:** A utilização de abacavir (ABC)/lamivudina (3TC), pode ser uma alternativa, uma vez determinado o HLA B57\*01; estudos preliminares apontam para ausência de teratogenicidade de TAF nas primeiras 14 semanas de gravidez.

## Infeção por VIH-2

Presentemente, embora não exista evidência científica robusta, baseada em ensaios clínicos randomizados e controlados, vai havendo informação cumulativa resultante de estudos clínicos de vida real, estudos de coorte ou de relato de casos, bem como, de estudos *in vitro* sobre a atividade de alguns dos fármacos antirretrovirais, que tenta definir o momento ideal para o início do tratamento da infeção por VIH-2 e os regimes terapêuticos mais eficazes. Face à semelhança de alguns dos aspetos clínicos com a infeção por VIH-1 e à reconhecida dificuldade de desenvolver ensaios clínicos aleatorizados na infeção por VIH-2, perante a significativa menor prevalência desta, as recomendações atualmente preconizadas resultam, também, da experiência clínica e terapêutica vivida com infeção por VIH-1.

O momento do início do tratamento na infeção por VIH-2 não é consensual entre as várias recomendações terapêuticas. Enquanto as recomendações americanas e da *British HIV Association* (BHIVA) recomendam o início do tratamento para todas as pessoas com diagnóstico confirmado de infeção por VIH-2, as recomendações publicadas pelo grupo de consenso europeu consideram o início da terapêutica antirretroviral em situações específicas<sup>37,38,39,40</sup>.

Portugal é o país europeu com maior prevalência de infeção por VIH-2. A experiência clínica acumulada, resultante do acompanhamento de várias coortes nacionais em muitos centros hospitalares do país, testemunha que uma considerável percentagem de pessoas cronicamente infetadas por VIH-2 regista um comportamento clínico indolente, sem declínio do estado imunológico ou evidência de replicação viral sérica.

Atendendo à escassez de opções terapêuticas disponíveis, à mais fácil emergência de mutações de resistência e à menor resposta ao tratamento, as presentes recomendações apoiam as orientações do grupo de consenso europeu, que preconizam o início de tratamento antirretroviral nas seguintes situações<sup>39</sup>:

- Infeção sintomática e/ou infeção/doença oportunista;
- Infeção assintomática, se presença de qualquer uma das situações:
  - Contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> ≤ 500 células/μL;
  - Diminuição da contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> > 30 cel/μL ao ano, durante três anos consecutivos;
  - CV de VIH-2 detetável no plasma;

- Existência de comorbilidades (ex. infecção crônica por VHB).

As limitações anteriormente referidas devem ser ponderadas e discutidas com a pessoa com infecção por VIH-2, visando uma decisão informada e escolha individualizada da estratégia terapêutica.

As opções terapêuticas dirigidas à infecção por VIH-2 são mais limitadas atendendo à resistência intrínseca do vírus à ação de vários dos fármacos/classes disponíveis, nomeadamente INNTR e, também, inibidores da fusão, como enfuvirtida e fostemsavir (quadro 10).

Também, a dose de alguns dos fármacos antirretrovirais, considerados como primeira linha, não estão consensualmente definidas. Alguns autores consideram que, na presença de mutações de resistência basais (*wild type*) ou em pessoas com viremia VIH-2 detetável, deve ser utilizada a dose bidiária de DRVr (600 mg/100 mg) ou de DTG (50 mg *bid*)<sup>39,40</sup>. Um estudo nacional, multicêntrico, de fase 2, publicado por Pacheco e colaboradores demonstrou como eficaz e seguro o tratamento com DTG, na dose diária de 50 mg, em associação com 2 INNTR <sup>41</sup>.

Quanto à escolha do fármaco potenciador, ritonavir ou cobicistato, não existem dados sobre a utilização do último quando em combinação com DRV em doentes *naive*. Porém, a sua utilização com elvitegravir, em combinação com TDF/FTC, demonstrou ser bem tolerada e eficaz<sup>40</sup>.

Embora a evidência científica sobre a utilização de combinações mais recentes seja escassa, como a associação de BIC/TAF/FTC, em face da documentada atividade potente *in vitro* contra VIH-2, esta pode ser considerada.

Tendo em conta as particularidades anteriormente referidas, os regimes propostos para tratamento da infecção por VIH-2 devem ser constituídos por 3 fármacos ARV: 2 INTR (TDF/FTC, TAF/FTC ou ABC/3TC) e um terceiro agente, preferencialmente da classe dos inibidores da integrase, atendendo ao favorável perfil metabólico e de tolerabilidade, ou da classe dos inibidores da protease<sup>42,43</sup>. Destes últimos, a destacar que apenas darunavir, lopinavir e saquinavir (este já não disponível) apresentam eficácia contra VIH-2, sendo preferencial a escolha do primeiro por apresentar melhor perfil de tolerabilidade e toxicidade.

As vias de emergência de mutações de resistência na infecção por VIH-1 e VIH-2 são distintas e desenvolvem-se mais facilmente na última, o que acresce a dificuldade na escolha de regimes terapêuticos de segunda linha<sup>44,45</sup>.

O quadro 9 ilustra de forma simplificada as diferentes situações aqui discutidas e os respetivos regimes preferidos e alternativos recomendados.

*Quadro 9. Esquemas de TARV preferidos e alternativos na infecção por VIH-2<sup>41</sup>.*

Esquemas preferenciais	Observações
DTG 50 mg, 1 cp por dia + FTC 200 mg /TDF 300 mg, 1 cp por dia ou FTC 200mg/TAF 25 mg, 1 cp por dia.	Considerar DTG (50 mg 2xdia) se presença de mutações de resistência aos ITI. FTC/TDF e FTC/TAF disponíveis em cp único
DTG 50 mg / ABC 600mg / 3TC 300mg, 1 cp por dia.	Existe coformulado em cp único. HLA B*5701 negativo e RCV estimado aos 10 anos <10%. Considerar DTG 50 mg 2xdia (ABC/3TC/DTG+DTG) se presença de mutações de resistência a ITI.
BIC 50 mg / TAF 25 mg / FTC 200mg, 1 cp por dia.	Existe coformulado em cp único.
Esquemas alternativos	Observações
DRV 800 mg /ritonavir 100 mg, 1 cp por dia + FTC 200 mg /TDF 300 mg, 1 cp por dia ou FTC 200mg/TAF 25 mg, 1 cp por dia.	Considerar DRV 600 mg/ritonavir 100 mg, 2xdia, se viremia VIH-2 detetável e/ou presença de mutações de resistência a IP. FTC/TDF e FTC/TAF disponíveis em cp único
DRV 800 mg / cobicistato 150mg / FTC 200 mg/ TAF 10mg, 1 cp por dia	Existe coformulado em cp único. Considerar se viremia VIH2 indetetável e ausência de mutações de resistência.

ABC – abacavir, 3TC- lamivudina, BIC – bictegravir, cp- comprimido; DRV – darunavir, DTG – dolutegravir, FTC – emtricitabina, RCV - risco cardiovascular, TAF – tenofofovir alafenamida, TDF - tenofovir disoproxil fumarato.

Quadro 10. Atividade dos fármacos antirretrovirais na infeção por VIH-2.

Classe terapêutica	Fármacos	Actividade contra VIH-2	Observações
Inibidores nucleós(t)idos da transcriptase reversa (INTR)	Lamivudina (3TC) Emtricitabina (FTC) Abacavir (ABC) Tenofovir DPF (TDF) Tenofovir AF (TAF)	Sim Sim Sim Sim Sim	
Inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (INNTR)		<b>Resistência intrínseca à classe</b>	
Inibidores da protéase / potenciado (IPp)	Darunavir (DRV) Lopinavir (LPV)	Sim Sim	Restantes fármacos da classe com menor atividade
Inibidores da integrase (ITI)	Raltegravir (RAL) Elvitegravir/c (EGVc) Dolutegravir (DTG) Bictegravir (BIC)* Cabotegravir (CAB)* &	Sim Sim Sim Sim Sim	<i>In vitro</i>
Inibidores da entrada:			
Fusão	Enfuvirtida (ENF) Fostemsavir (FTR) &	Não Não	<b>Resistência intrínseca</b>
Antagonista CCR5	Maraviroc (MVC)	Sim **	**Atividade dependente do tropismo CCR5
Anticorpo monoclonal (mAb) anti-CD4	Ibalizumab * &	Sim ***	
Inibidores da translocação da transcriptase reversa	Islatravir (ISL) &	Potente actividade <i>in vitro</i>	Ensaio clínico em desenvolvimento para infeção por VIH-1. Ausência de estudos para VIH-2.
Inibidores da cápside	Lenacapavir (LEN)* &	Sim	

\* Aprovação para tratamento da infeção por VIH-1.

& Fármacos ainda não disponíveis em Portugal

Quadro 11. Regimes preferenciais e alternativos (resumo).

Contexto clínico	Regimes preferenciais	Regimes alternativos	Observações
<b>Infeção crónica assintomática</b>	BIC/FTC/TAF DTG + FTC/TDF ou FTC/TAF DTG/3TC*	DTG/ABC/3TC DOR + FTC/TDF ou FTC/TAF DRVc/FTC/TAF	* Não utilizar em doentes com virémia > 500.000cp /mL
<b>Infeção viral aguda</b>	BIC/FTC/TAF DTG + FTC/TDF ou FTC/TAF	DRVc/FTC/TAF	
<b>Elite controllers</b>	BIC/FTC/TAF DTG + FTC/TDF ou FTC/TAF DTG/3TC	DTG/ABC/3TC DOR + FTC/TDF ou FTC/TAF DRVc/FTC/TAF	
<b>Gravidez</b>	DTG + FTC/TDF ou FTC/TAF RAL + FTC/TDF ou FTC/TAF DRVr + FTC/TDF ou FTC/TAF		
<b>IRC com TFGe &gt; 30 e &lt; 50 mL/min</b>	DTG + 3TC (150 mg id) BIC/FTC/TAF	DRVc/FTC/TAF DTG/RPV* DTG + DOR*	*Não aprovados para início de TARV
<b>IRC com TFGe &gt; 10 e &lt; 30 mL/min</b>	DTG + 3TC (100 mg id)	DTG/RPV* DTG + DOR*	*Não aprovados para início de TARV
<b>IRC em HD</b>	DTG + 3TC (25 - 50mg id)	DTG/RPV* DTG + DOR*	*Não aprovados para início de TARV
<b>Infeção por VIH tardia sintomática Linf TCD4 &lt;200/μL</b>	BIC/FTC/TAF DTG + FTC/TDF ou FTC/TAF	DRVc/FTC/TAF	
<b>VIH e tuberculose</b>	DTG + FTC/TDF ou FTC/TAF RAL + FTC/TDF ou FTC/TAF EFV/FTC/TDF	DRVr <sup>#</sup> +FTC/TDF	Se tratamento com RIF: duplicar dose de DTG (50 mg 2 id) Idem para RAL (800 mg 2 id) <sup>#</sup> Substituir RIF por RIB
<b>Infeção por VIH2</b>	BIC/FTC/TAF DTG + FTC/TDF ou FTC/TAF DTG/ABC/3TC	DRVr 2id + FTC/TDF ou DRVc/FTC/TAF	

3TC – lamivudina, ABC – abacavir, BIC – bictegravir, DOR – doravirina, DRVc – darunavir potenciado com cobicistato, DRVr - darunavir potenciado com ritonavir, DTG – dolutegravir, EFV- efavirenz, FTC – emtricitabina, HD- hemodiálise, IRC-insuficiência renal crónica, RAL – raltegravir, RIF- rifampicina, RIB- rifabutina, RPV – rilpivirina, TAF – tenofovir alafenamida, TDF – tenofovir disoproxil fumarato, TFGe- taxa de filtração glomerular estimada, TARV- terapêutica antirretroviral.

## Referências bibliográficas

- 1 Diário da República. Lei n.º 95/2019 de 4 de setembro. Lei de Bases da Saúde e revoga a Lei n.º 48/90, de 24 de agosto. *Diário da República Eletrónico* 2019.
- 2 Portugal - Ministério da Saúde - Direção-Geral da Saúde. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infecção por VIH1 e VIH2. 2016; 9–11.
- 3 Ambrosioni J, Levi L, Alagaratnam J, et al. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023. *HIV Med.* 2023; 24(11): 1126-1136. doi:10.1111/hiv.13542.
- 4 Gonzalez-García J, Antela A, Aldamiz-Echevarría T, et al. Documento de consenso de GeSIDA / División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero. 2023; 1–87).
- 5 Waters L, Dunn D, Fink D, et al. BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022 Writing group members. *British HIV Association* 2022; **2022**.
- 6 Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2023; **329**: 63–84.
- 7 Department of Health and Human Services-USA. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. *HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the NIH Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)* 2022; 1–604.
- 8 Araújo F. Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde. Diário da República n.º 185/2017, Série II de 2017-09-25.
- 9 ACSS. Circular Normativa N.º 7/2023 de 07 de abril de 2023 para: Hospitais EPE, SPA e Unidades Locais de Saúde, EPE. 2014;: 1–92.
- 10 Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral da Saúde/ Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge. Infecção por VIH em Portugal – 2023. Lisboa: DGS/INSA; 2023.
- 11 Vaz-Pinto I, Gorgulho A, Esteves C, et al. Increasing HIV early diagnosis by implementing an automated screening strategy in emergency departments. *HIV Med* 2022; **23**: 1153–62.
- 12 UK National Guidelines for HIV Testing 2008.
- 13 Raben D, Sullivan A, Salminen M, et al. HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. 2015 <http://hiveurope.eu/Portals/0/Guidance.pdf.pdf>.

- 14 George FM. Diagnostico e rastreio laboratorial da infecco pelo virus da imunodeficiencia humana (VIH). *Direcco Geral de Sade* 2014; 1–16.
- 15 Gnthard HF, Aberg JA, Eron JJ, *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA* 2014; **312**: 410–25.
- 16 Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, *et al.* Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; **373**: 795–807.
- 17 A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *New England Journal of Medicine* 2015; **373**: 808–22.
- 18 Rodger AJ, Cambiano V, Phillips AN, *et al.* Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet* 2019; **393**: 2428–38.
- 19 European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines. Version 12.0. *EACS October 2023*; **65**: e964–1025.
- 20 Llibre JM, Schapiro JM, Clotet B. Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virological failure. *Clinical Infectious Diseases* 2010; **50**: 872–81.
- 21 Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999; **13**: F123-7.
- 22 Kantor R, Gupta RK. We should not stop considering HIV drug resistance testing at failure of first-line antiretroviral therapy. *Lancet HIV* 2023; **10**: e202–8.
- 23 Wood BR, Stekler JD. Baseline HIV genotype drug resistance testing: is it time for more or less? *AIDS* 2022; **36**: 1449–51.
- 24 Chu C, Armenia D, Walworth C, Santoro MM, Shafer RW. Genotypic Resistance Testing of HIV-1 DNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Clin Microbiol Rev* 2022; **35**: e0005222.
- 25 Pingarilho M, Pimentel V, Miranda MNS, *et al.* HIV-1-Transmitted Drug Resistance and Transmission Clusters in Newly Diagnosed Patients in Portugal Between 2014 and 2019. *Front Microbiol* 2022; **13**: 823208.
- 26 Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, *et al.* The Effect of Same-Day Observed Initiation of Antiretroviral Therapy on HIV Viral Load and Treatment Outcomes in a US Public Health Setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; **74**: 44–51.
- 27 Labhardt ND, Ringera I, Lejone TI, *et al.* Effect of offering same-day ART vs usual health facility referral during home-based HIV testing on linkage to care and viral suppression



- among adults with HIV in Lesotho: The CASCADE randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2018; **319**: 1103–12.
- 28 Bracchi M, Hospital W, Bradley S, *et al.* Writing group members London School of Hygiene and Tropical Medicine BHIVA guidelines for the management of TB in adults living with HIV 2.
- 29 Palacios R, Ramón Arribas J, Polo R, *et al.* Documento de consenso de GeSIDA / División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- 30 Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: Virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut* 2021; **70**: 1782–94.
- 31 Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, *et al.* EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol* 2020; **73**: 1170–218.
- 32 Woldemeskel BA, Kwaa AK, Blankson JN. Viral reservoirs in elite controllers of HIV-1 infection: Implications for HIV cure strategies. *EBioMedicine* 2020; **62**: 103118.
- 33 Hatano H, Yukl SA, Ferre AL, *et al.* Prospective Antiretroviral Treatment of Asymptomatic, HIV-1 Infected Controllers. *PLoS Pathog* 2013; **9**. DOI:10.1371/journal.ppat.1003691.
- 34 Choudhary SK, Vrisekoop N, Jansen CA, *et al.* Low Immune Activation despite High Levels of Pathogenic Human Immunodeficiency Virus Type 1 Results in Long-Term Asymptomatic Disease. *J Virol* 2007; **81**: 8838–42.
- 35 Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, *et al.* No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clinical Infectious Diseases* 2015; **61**: 1715–25.
- 36 Sibiude J, Le Chenadec J, Mandelbrot L, *et al.* Update of Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission in France: Zero Transmission for 5482 Mothers on Continuous Antiretroviral Therapy from Conception and With Undetectable Viral Load at Delivery. *Clin Infect Dis* 2023; **76**: e590–8.
- 37 Radix AE, Hoffmann CJ, Gonzalez CJ. New York State Department of Health AIDS Institute. Clinical Guidelines Program Diagnosis and Management of HIV-2 in Adults Diagnosis and Management of HIV-2 in Adults HIV-2 Overview. 2022; 1–15.

- 38 Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2022.22246.
- 39 Berzow D, Descamps D, Obermeier M, *et al.* Human Immunodeficiency Virus–2 (HIV-2): A Summary of the Present Standard of Care and Treatment Options for Individuals Living with HIV-2 in Western Europe. *Clinical Infectious Diseases* 2020; **72**: 503–9.
- 40 Reeves I, Cromarty B, Deayton J *et al.* British HIV Association guidelines for the management of HIV-2 2021. *HIV Medicine*. 2021; 28(Suppl.4):1-29: DOI:10.1111/hiv.13204.
- 41 Pacheco P, Marques N, Rodrigues P, *et al.* Safety and Efficacy of Triple Therapy With Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus Type 2 Patients: Results From a 48-Week Phase 2 Study. *Clin Infect Dis*. 2023 Sep 11;77(5):740-748. doi: 10.1093/cid/ciad339. PMID: 37288954.
- 42 Gottlieb GS. Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Type 2 (HIV-2) Infection: Progress for People With HIV-2. *Clin Infect Dis*. 2023 Sep 11;77(5):749-751. doi: 10.1093/cid/ciad340. PMID: 37288974.
- 43 Gottlieb GS, Raugi DN, Smith RA. 90-90-90 for HIV-2? Ending the HIV-2 epidemic by enhancing care and clinical management of patients infected with HIV-2. *Lancet HIV*. 2018 Jul; 5(7):e390-e399. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30094-8. PMID: 30052509.
- 44 Moranguinho I, Taveira N, Bárto I. Antiretroviral Treatment of HIV-2 Infection: Available Drugs, Resistance Pathways, and Promising New Compounds. *Int J Mol Sci*. 2023; **24**. DOI:10.3390/ijms24065905.
- 45 Ceccarelli G, Giovanetti M, Sagnelli C, *et al.* Human immunodeficiency virus type 2: The neglected threat. *Pathogens* 2021; **10**: 1–13.