

VIH
SIDA

Boas Práticas de Farmácia Hospitalar

no âmbito da Infecção VIH/sida

Coordenação Nacional para a Infecção VIH/sida

Palácio Bensaúde, Estrada da Luz, nº153
1600-153 Lisboa

Telefone: 21 721 03 60 • Fax: 21 722 08 22

Rua da Constituição, nº195
4000-198 Porto

Telefone: 22 519 21 09 • Fax: 22 519 21 09

A publicação encontra-se também disponível no sítio oficial da
Coordenação Nacional para a Infecção VIH/sida:
<http://www.sida.pt>

Coordenação:

Coordenação Nacional para a Infecção VIH/sida

Autores:

Ana Rita Lopes

Carmina Martins

João Paulo Garcia Lopes da Cruz

Luís Mendão

Maria Ângela Cardoso Ventura

Helena Farinha

Maria Manuel Proença de Campos

Patrocínia Maria Pinto de Castro e Rocha

Rita Lucas



**Boas Práticas de
Farmácia Hospitalar**
no âmbito da Infecção VIH/sida



3	Introdução
	1.
7	Enquadramento da Farmácia Hospitalar
	1.1. Boas Práticas da Dispensa de Medicamentos ao Doente em Regime de Ambulatório
	1.2. Enquadramento Legal
	2.
19	Terapêutica Farmacológica
	2.1. História da Terapêutica Anti-Retrovítica
	2.2. Fármacos Anti-retrovíricos
	2.3. Boas Práticas para a Monitorização Sérica (TDM) da Terapêutica Anti-retrovítica
	3.
149	Aconselhamento ao Doente
	3.1. Falência Terapêutica
	3.2. Adesão à Terapêutica
	3.3. Seguimento Farmacoterapêutico em Doentes VIH+
	3.4. Suporte Nutricional
	4.
223	Ensaio Clínicos
	5.
237	Aspectos Farmacoeconómicos
	6.
247	Qualidade Assistencial
253	Conclusão

Introdução

Introdução

Vinte e cinco anos depois de se terem identificado os primeiros casos de infecção por VIH/sida, ainda se desconhece a cura para a infecção. Embora nos primeiros anos a epidemia tenha sido considerada uma doença aguda, com implicações significativas na esperança de vida, a introdução da terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia no tratamento de doentes infectados deu a esta doença um curso crónico, diminuindo a morbilidade e mortalidade e aumentando a qualidade de vida, possibilitando a muitos doentes a recuperação da autonomia e a integração no mundo produtivo.

Em Portugal, ao contrário dos restantes países desenvolvidos, a mortalidade associada à infecção VIH/sida permanece estável e, apesar do acesso generalizado aos esquemas terapêuticos de alta eficácia, não se detectou qualquer descida óbvia depois de 1996, nem na incidência de Sida nem nas mortes por infecção. Os indicadores epidemiológicos portugueses exigem respostas integradas e mais eficazes.

Em 1996, a introdução da terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia, mais recentemente designada por terapêutica anti-retrovírica combinada, conduziu à mudança do paradigma na utilização dos recursos de saúde, assistindo-se à passagem de cuidados de saúde centrados no internamento para cuidados de saúde centrados no ambulatório.

A intervenção farmacêutica, no que diz respeito à infecção VIH/sida, tem sido uma das áreas primordiais dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, dada a grande repercussão da doença, não só pelo número de doentes infectados, mas, também, pela complexidade que o tratamento requiere.

São vários os desafios que vêm sendo colocados a esta área de actividade, nomeadamente o contacto directo com o doente, o que representa uma oportunidade para a prestação de cuidados farmacêuticos com o objectivo de contribuir para a melhoria do seu tratamento, a integração do farmacêutico na equipa assistencial, fundamental face à necessidade de intervenção multidisciplinar, sendo, portanto, recomendável a colaboração farmacêutica para a optimização da terapêutica, e o grande custo associado à terapêutica anti-retrovírica, que requer controlo e seguimento para se alcançar a efectividade e a eficiência dos tratamentos.

A complexidade dos esquemas de tratamento sublinham a necessidade inequívoca de formação contínua e actualização de todos os profissionais envolvidos nesta área, com vista à obtenção do máximo benefício terapêutico – individual e social. O farmacêutico hospitalar desempenha um papel preponderante na monitorização da qualidade e segurança na dispensa e utilização dos medicamentos anti-retrovíricos, quer

aconselhando os doentes sobre a sua correcta utilização quer através de uma gestão racional e eficiente.

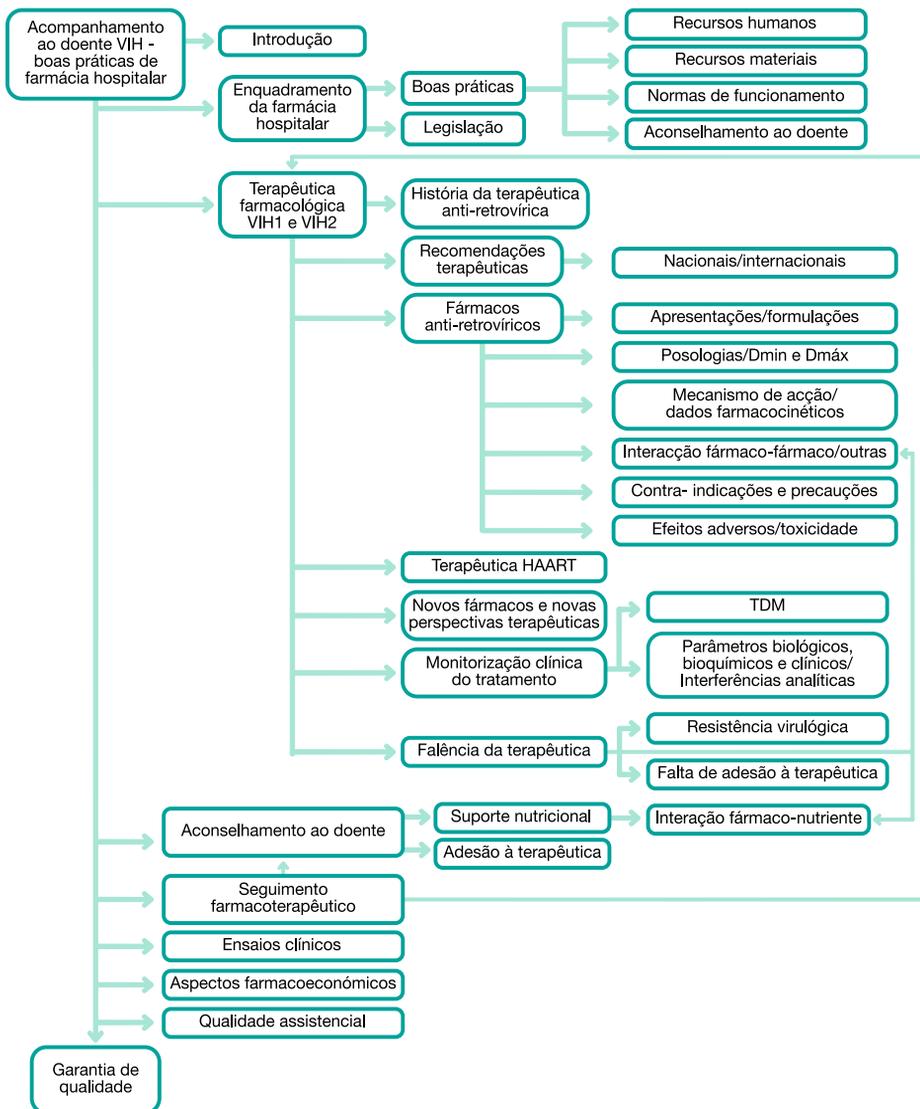
A determinação dos custos financeiros associados ao tratamento da infecção VIH/sida é um instrumento importante na decisão sobre a aplicação dos recursos adequados, quer a curto quer a longo prazo, sendo o farmacêutico hospitalar responsável pela monitorização contínua dos custos associados à terapêutica anti-retrovírica.

O Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar no âmbito da Infecção VIH/sida constitui uma ferramenta que permite homogeneizar e normalizar procedimentos que, para além de garantirem a qualidade do serviço assistencial prestado, devem também permitir a uniformização de protocolos de actuação e a padronização de processos. Este manual, de consulta útil e fácil, pretende ser um instrumento de apoio aos farmacêuticos na sua actividade diária, procurando responder mais facilmente às questões colocadas pelo doente e pelos outros profissionais de saúde, com os quais colabora, e simultaneamente levar ao empenho das instituições no estabelecimento de condições para a prestação do atendimento personalizado ao doente infectado por VIH.

O Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar no âmbito da Infecção VIH/sida tem como principais objectivos:

- > estabelecer a adopção e a uniformização de normas e procedimentos de boas práticas, com indicadores de execução/actividade e de qualidade, considerados uma mais valia na prática hospitalar, relativamente à dispensa de medicamentos anti-retrovíricos, maximizando a sua qualidade e segurança, relativamente à monitorização sérica da terapêutica anti-retrovírica, à qualidade assistencial, e ao suporte nutricional;
- > facultar informação sistematizada de consulta rápida de medicamentos anti-retrovíricos, com recurso a tabelas sobre formulações, posologias, farmacocinética, mecanismos de acção, efeitos adversos, interacções, contra-indicações e condições de utilização durante a gravidez e a amamentação;
- > proporcionar estratégias de promoção à adesão à terapêutica combinada, hoje considerada como um dos maiores problemas na gestão dos casos de infecção VIH, e metodologias para a sua avaliação;
- > estabelecer um modelo integrado de seguimento farmacoterapêutico nos serviços farmacêuticos hospitalares com vista à detecção, prevenção e resolução de problemas relacionados com os medicamentos, com o objectivo de se alcançarem resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente.

Fluxograma Geral das Boas Práticas de Farmácia Hospitalar no âmbito da Infecção VIH/sida



Legenda

Dmin = dose mínima; Dmáx = dose máxima; HAART = *Highly active antiretroviral therapy*;
TDM = *Therapeutic drug monitoring*

Enquadramento da Farmácia Hospitalar

1

1. Enquadramento da Farmácia Hospitalar

1.1. Boas Práticas da Dispensa de Medicamentos ao Doente em Regime de Ambulatório

1. Recursos Humanos

- > A farmácia de ambulatório deve estar sob a responsabilidade de um farmacêutico especialista em Farmácia Hospitalar ^{2,3}.
- > Para o atendimento em regime ambulatório do doente com infecção VIH/sida, devem estar destacados farmacêuticos especializados, com formação específica e experiência adequadas, ou nos casos em que não se verifique este pressuposto, o atendimento em regime ambulatório deverá ser tutelado por farmacêuticos com estas características.
- > Todos os farmacêuticos que trabalhem nesta área devem receber formação contínua e específica.
- > O *ratio* de farmacêuticos dedicado a esta função a tempo inteiro deve ser de 1 farmacêutico/50 doentes/dia ⁴.
- > Deve existir apoio logístico adequado (técnico, administrativo e auxiliar).

2. Recursos Materiais

2.1. Instalações

- > Área independente das restantes áreas dos Serviços Farmacêuticos (SF) e dedicada exclusivamente à dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório.
- > A área útil de atendimento deve ser a adequada ao número de doentes atendidos (mínimo de 30 m²) ¹.
- > Deve existir diferenciação física entre a zona de espera e a zona de atendimento, bem como uma zona mais reservada para atendimento personalizado.
- > As instalações devem facilitar a comunicação com o doente e respeitar a sua confidencialidade.

- > A farmácia de ambulatório deve estar devidamente sinalizada, ser de fácil acesso e desprovida de barreiras arquitectónicas. Deve, preferencialmente, localizar-se perto da zona da consulta, para facilitar o contacto com o médico e minimizar as deslocações do doente.

2.2. Equipamentos

2.2.1. Mobiliário

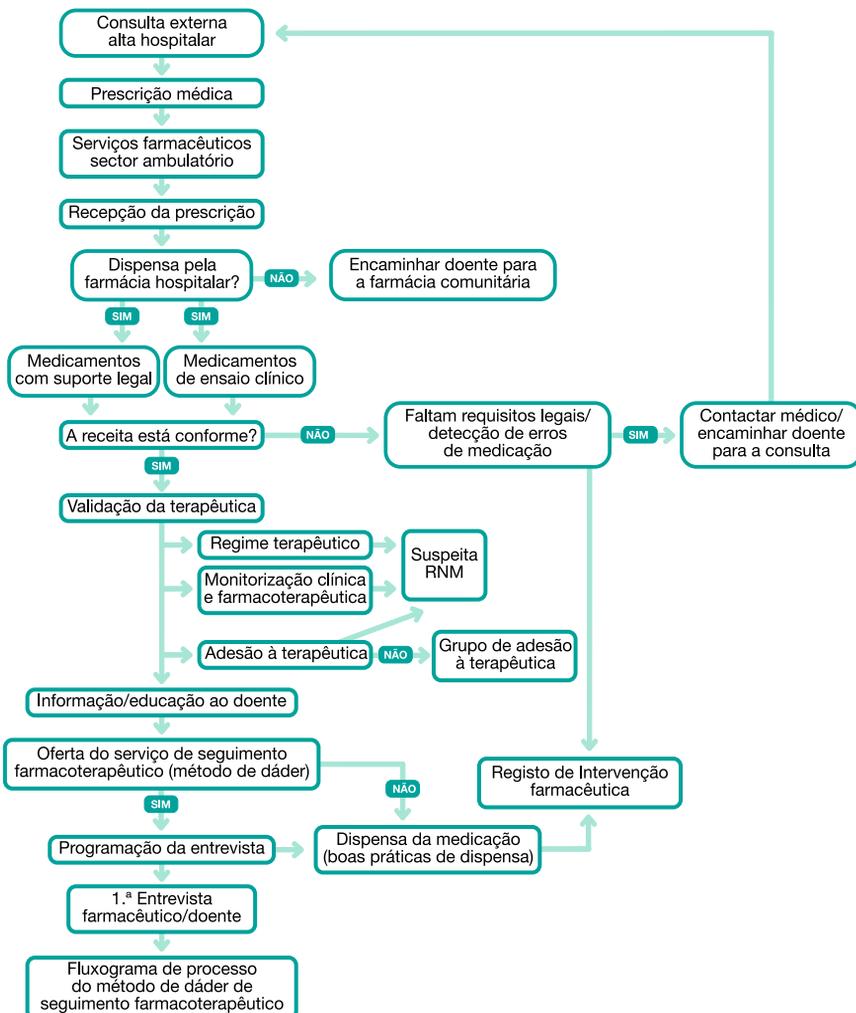
- > Adequado e suficiente para as actividades desenvolvidas.

2.2.2. Equipamento informático:

- > O programa informático existente deve facilitar o acompanhamento dos doentes atendidos e a implementação de cuidados farmacêuticos. Deve permitir o registo dos seguintes parâmetros:
 - Dados demográficos do doente e contacto;
 - Medicamentos anti-retrovíricos prescritos;
 - Outra informação relevante para o perfil farmacoterapêutico.
- > O programa deve dispor de sistemas facilitadores para prevenir erros de medicação, avaliar a adesão à terapêutica, registar interacções medicamentosas e outros aspectos de aconselhamento ao doente.
- > Deve estar ligado ao programa de gestão de medicamentos e com o programa de gestão de doentes.
- > Deve estar disponível o acesso à Internet e ao telefone, incluindo linha directa para o exterior.
- > O equipamento informático e o mobiliário disponíveis devem prever um posto de atendimento por farmacêutico.

3. Normas de Funcionamento e Procedimentos

Fluxograma do Acto Farmacêutico no âmbito da Dispensa de Medicamentos ao Doente VIH



Legenda

RNM – resultados negativos do medicamento

3.1. Normas gerais:

- > Os profissionais devem estar identificados, ostentando o nome e função, de forma a possibilitar e facilitar o acesso ao profissional indicado.
- > O farmacêutico deve apresentar-se e identificar-se como um profissional disponível e acessível para todos os aspectos relacionados com o tratamento. Deve procurar averiguar o grau de conhecimento do doente sobre a doença e o tratamento, assim como aspectos relacionados com o estilo de vida que considere relevantes para planificar a utilização de medicamentos.
- > O doente deve ser informado das normas de dispensa, horários e documentação requerida, devendo ser-lhe facultado um contacto, para recorrer sempre que tiver dúvidas acerca de aspectos relacionados com a medicação.
- > O horário da farmácia de ambulatório deve ser o mais alargado possível, cobrindo, em todos os casos, o horário da consulta externa e do hospital de dia.

3.2. Normas de prescrição

- > A prescrição médica deve indicar para além da identificação do doente, os medicamentos prescritos por DCI, a posologia e o período de tratamento. A prescrição deve contemplar ainda o período entre consultas.

3.3. Normas de dispensa

- > A dispensa de medicamentos deve ser efectuada mediante prescrição médica individualizada, datada e assinada. Devem ser evitadas transcrições da prescrição original ou comunicações verbais.
- > Os medicamentos dispensados devem estar na sua embalagem original, ou correctamente reembalados, de modo a garantir a sua correcta identificação, dosagem, lote e prazo de validade.
- > O período de dispensa de medicamentos deve estar adaptado às necessidades de cada doente.
- > Salvo prescrição específica do médico não deve ser dispensada medicação para períodos inferiores a dois meses ⁴.

3.4. Aconselhamento ao doente

- > A todo o doente que inicie tratamento, assim como quando são efectuadas alterações ou modificações no mesmo, deve ser fornecida informação detalhada. Deve ser assegurado que o doente compreende o tratamento prescrito e a importância do seu cumprimento rigoroso.
- > A informação de cada medicamento deve focar, no mínimo, os seguintes aspectos: identificação, dosagem, posologia, conselhos para a correcta administração, efeitos adversos, contra-indicações a ter em consideração, pela sua importância ou frequência e eventuais restrições alimentares ou de outra natureza.
- > Deve ser disponibilizada ao doente informação oral e escrita sobre os medicamentos que toma e regime posológico instituído.
- > Deve ser proporcionada informação acerca das estratégias a utilizar para evitar que o doente se esqueça de tomar os medicamentos.
- > O farmacêutico deve detectar e corrigir erros ou lacunas de informação.
- > Devem ser também considerados outros aspectos, incluindo a automedicação e o uso de medicações alternativas, ou substâncias ilícitas, para detectar possíveis problemas relacionados com a medicação.

3.5. Comunicação com a equipa multidisciplinar

- > Aos restantes profissionais de saúde deve ser facultada informação sobre aspectos relacionados com medicamentos (novas apresentações, alertas, efeitos adversos descritos, descontinuação ocasional de medicamentos, etc).
- > O farmacêutico deve participar em sessões clínicas multidisciplinares locais para discussão de aspectos relacionados com o tratamento, sobretudo no que diz respeito à informação acerca dos doentes com indícios de problemas de adesão à terapêutica mas, também, para analisar problemas associados ao uso de medicamentos e actualização dos protocolos. Devem realizar-se reuniões periódicas.
- > Deve estabelecer-se um modelo de informação e comunicação com os serviços clínicos, preferencialmente com o envio periódico de informação: nº de doentes, utilização de anti-retrovíricos, consumo/custo, detecção de doentes com problemas de adesão à terapêutica, etc.
- > Deve estabelecer-se um circuito de comunicação com a equipa multidisciplinar para relatar as ocorrências diárias detectadas nos doentes.

4. Estabelecimento de Funções

4.1. Competências do farmacêutico

- > Garantir a adequação do tratamento prescrito no que diz respeito ao medicamento, à dosagem e à posologia.
- > Assegurar a compreensão da terapêutica por parte do doente.
- > Prevenir, detectar e corrigir problemas relacionados com o medicamento.
- > Realizar protocolos de informação a fornecer sobre determinado medicamento e cada regime terapêutico.
- > Fomentar a adesão ao tratamento e estabelecer um sistema de monitorização e vigilância do mesmo.
- > Estabelecer um circuito de comunicação com a equipa multidisciplinar.
- > Estabelecer um programa de cuidados farmacêuticos, particularmente aos doentes em início de tratamento, aos sujeitos a alterações da medicação ou com problemas relacionados com a terapêutica, ou sempre que solicitado.
- > Garantir a confidencialidade e o anonimato dos doentes no processamento dos dados.
- > Elaborar procedimentos escritos com actualização contínua.
- > Exercer actividades de farmacovigilância. (notificar reacções adversas a medicamentos (RAMs)).

Referências Bibliográficas

- 1 Despacho n.º 18/90, de 1 de Fevereiro de 1991.
- 2 Conselho do Colégio da Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. *Boas Práticas da Farmácia Hospitalar*.
- 3 *Manual da Farmácia Hospitalar*. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Março de 2005
- 4 *Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral*. “<http://www.gesidaseimc.com/documentos/pdf/GESIDA-2004.pdf>” \t “OffSite”. Grupo de Estudio de Sida, Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida del Ministerio de Sanidad y Consumo. Outubro de 2004.

1.2. Enquadramento Legal

A publicação da primeira disposição legal de âmbito nacional, na área da terapêutica anti-retrovírica, data de 1987 e determinava o regime de utilização do zidovudina (AZT), o primeiro fármaco disponível à época (*Despacho 3/87, de 21 de Maio*).

Em 1991, são definidas as regras de fornecimento dos medicamentos anti-retrovíricos e os encargos financeiros decorrentes do tratamento da infecção VIH/sida (*Despacho 14/91, de 19 de Julho*). É recomendada a sua notificação ao Centro de Vigilância e Epidemiologia das Doenças Transmissíveis (CVEDT), sendo que, em 2005, passa a integrar a lista das doenças de declaração obrigatória (*Portaria 103/05, de 25 de Janeiro*).

Com o objectivo de esclarecer os procedimentos relativos à prescrição e cedência da terapêutica anti-retrovírica, foram publicadas outras disposições legais, mais abrangentes, e que assentam basicamente em três pilares:

1. O Prescritor

A responsabilidade da prescrição de medicamentos anti-retrovíricos cabe apenas a médicos especialistas dos respectivos serviços especializados dos hospitais, nomeadamente, serviços de Infecçciologia e/ou Medicina Interna (*Despacho 280/96, de 12 de Outubro*). A prescrição deve fazer referência expressa ao *Despacho 5.772/05, de 17 de Março*.

2. A Dispensa de Medicamentos Anti-Retrovíricos

A cedência dos medicamentos anti-retrovíricos, em regime ambulatorio, a doentes com a infecção VIH/sida é gratuita e da exclusiva responsabilidade dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, desde que verificados os itens do parágrafo anterior (*Despacho 5.772/05, de 17 de Março*).

De acordo com o *Despacho 280/96, de 12 de Outubro*, que define as condições de fornecimento e utilização dos inibidores da transcriptase reversa e inibidores da protease, assim como pelas recomendações da Comissão Nacional da Luta Contra SIDA, e pelas alterações introduzidas no *Despacho 5.772/05, de 17 de Março*, os doentes têm acesso a terapêuticas mais inovadoras, com novos mecanismos de acção. Desta forma, está assegurada a acessibilidade aos novos medicamentos que regularmente vão sendo licenciados e comercializados em Portugal.

3. Os Encargos Financeiros

Os encargos financeiros com medicamentos anti-retrovíricos, cedidos aos doentes em regime ambulatorio, são da responsabilidade dos hospitais ou dos sub-sistemas de saúde, empresas seguradoras ou outras entidades públicas ou privadas a que os doentes pertençam (*Despacho 6.778/97, de 29 de Agosto*).

Os encargos decorrentes da prescrição de medicamentos anti-retrovíricos, a cidadãos estrangeiros, nas situações a seguir mencionadas são imputados nos mesmos termos dos cidadãos nacionais (*Despacho 25.360/01, de 12 de Dezembro*).

Situações Particulares / Excepcionais

Sendo a saúde um direito social consagrado na própria Constituição, e corporizando os princípios da igualdade, da não discriminação e da equiparação de direitos e deveres entre nacionais e estrangeiros, é lícito que todo o cidadão estrangeiro, que se encontre ou resida em Portugal, tenha acesso aos cuidados de saúde e ao gozo dos direitos permitidos ao cidadão português na exacta medida das suas necessidades, independentemente das suas condições económicas, sociais e culturais.

O fenómeno migratório, que assume novos contornos para a sociedade actual, conduziu à elaboração, por parte do Conselho de Ministros, do Plano para a Integração dos Imigrantes, que simplifica e desburocratiza as políticas de imigração. Assim:

- > Ao cidadão estrangeiro com residência legal em Portugal o acesso aos medicamentos é feito em igualdade de circunstância ao dos beneficiários do SNS, desde que portadores do respectivo cartão de utente (*Despacho 25.360/01, de 12 de Dezembro*).
- > Ao cidadão estrangeiro em situação irregular no território nacional e com residência há mais de 90 dias o acesso aos cuidados de saúde é garantido, desde que estes apresentem documento comprovativo de residência, emitido pela Junta de Freguesia (*Despacho 25.360/01, de 12 de Dezembro*), ou credencial emitida pelo Alto Comissariado para a Imigração e Diálogo Intercultural (ACIDI) (*Resolução do Conselho de Ministros 63-A/07, de 3 de Maio*). O médico prescriptor deverá fazer referência expressa na prescrição que se trata de doente abrangido pelo *Despacho 25.360/01, de 12 de Dezembro*.
- > Relativamente aos menores não legalizados com idade inferior à mínima permitida por lei para celebração autónoma de contrato de trabalho, limitados à capacidade de exercício por força da menoridade, cabe ao ACIDI, elaborar um registo nacional, oficioso, de menores estrangeiros em situação irregular no país, de forma a garantir que estes tenham acesso aos cuidados de saúde (*Decreto-Lei nº 67/04, de 25 de Março*).

- > Aos beneficiários de um sistema de segurança social de um dos Estados-membros da União Europeia, Espaço Económico Europeu ou Suíça, que se desloquem temporariamente e não com o objectivo de receber tratamento médico, é assegurada a prestação de cuidados de saúde, desde que apresentem o Cartão Europeu de Seguro de Doença.
- > Aos restantes cidadãos, deverão ser aplicados os princípios estabelecidos nos Acordos Bilaterais.

Deverá também ser assegurada a terapêutica anti-retrovírica necessária ao tratamento de todos os indivíduos, em situações pós-exposição, ocupacional e não ocupacional, que tenham critérios para profilaxia. Os encargos serão da responsabilidade das instituições ou empresas seguradoras ou outras entidades públicas ou privadas a que estes pertençam.

Referências Bibliográficas

- 1 Despacho n.º 3/87, publicado no Diário da República, série II, n.º 116, de 21 de Maio de 1987.
- 2 Despacho n.º 14/91, publicado no Diário da República, série II, n.º 164, de 19 de Julho de 1991.
- 3 Portaria n.º 103/05, publicado no Diário da República, série I-B, n.º 17, de 25 de Janeiro de 2005.
- 4 Despacho n.º 280/96, publicado no Diário da República, série II, n.º 237, de 12 de Outubro de 1996.
- 5 Despacho n.º 5772/05, publicado no Diário da República, série II, n.º 54, de 17 de Março de 2005.
- 6 Despacho n.º 6778/97, publicado no Diário da República, série II, n.º 199, de 29 de Agosto de 1997.
- 7 Despacho n.º 25630/01, publicado no Diário da República, série II, n.º 286 de 12 de Dezembro de 2001.
- 8 Resolução do Conselho de Ministros 63-A/07, publicada no Diário da República, série I, n.º 85 – Suplemento, de 3 de Maio de 2007.
- 9 Decreto-lei n.º 67/04, publicado no Diário da República, série I-A, n.º 72, de 25 de Março de 2004.

Terapêutica Farmacológica

2

2. Terapêutica Farmacológica

2.1. História da Terapêutica Anti-Retrovívica

Durante anos de obscurantismo e desconhecimento da doença, quase todos os doentes infectados pelo VIH apresentavam um mau prognóstico.

Após os primeiros casos referenciados sobre a infecção VIH/sida, em 1981, foi desenvolvida intensa investigação nesta área, que culminou com a descoberta do retrovírus VIH, do seu ciclo de replicação e dos potenciais alvos terapêuticos (1984).

Com o objectivo de concentrar esforços no desenvolvimento de fármacos capazes de combater a infecção VIH/sida, foi criado, em 1986, o ACTG (*AIDS Clinical Trials Group*) pelo NIH (*National Institutes of Health*) nos EUA, que conduziu à aprovação do primeiro fármaco anti-retrovívico (1987), um análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa, denominado, inicialmente, por azidotimidina e, posteriormente, zidovudina ou AZT.

Após uma fase de euforia, passou-se à constatação de que o AZT não era uma «cura milagrosa», mas, pelo contrário, tinha uma toxicidade considerável associada. Enquanto isso, a transmissão do VIH aumentava à escala global.

A década de 80 foi pautada por progressos lentos em termos de terapêutica anti-retrovívica, no entanto, paralelamente, surgiram vários avanços na área da profilaxia e tratamento das infecções oportunistas (*Pneumocystis jirovecii* e *Mycobacterium avium*). Tensões entre a comunidade técnico-científica e os próprios doentes, quanto ao acesso a novos fármacos em investigação, conduziram a que as entidades reguladoras, nomeadamente a FDA, assumissem o compromisso de agilizar os procedimentos de introdução de novas moléculas no mercado.

Assim, no início dos anos 90, a urgência de novos fármacos justificou a aprovação de algumas novas moléculas, desde que comprovada a evidência clínica da sua eficácia, ainda antes da conclusão dos ensaios clínicos. Em 1991, foi autorizada pela FDA a didanosina (ddl) e, em 1992, surge a aprovação da zalcitabina (ddC), para ser utilizada em associação com a zidovudina. Em 1994, é aprovada a estavudina (d4T) e paralelamente surgem recomendações sobre a utilização da zidovudina na prevenção da transmissão vertical.

Em meados dos anos 90, assistiu-se então à rápida aprovação de novos fármacos pertencentes a novas classes terapêuticas. Um grande contributo, em termos de

arsenal terapêutico, surgiu em 1995, com o aparecimento do primeiro inibidor da protease (saquinavir) e em 1996 com a descoberta do primeiro inibidor não nucleósido da transcriptase reversa (nevirapina), que à semelhança do AZT e dos outros INTR interfere com a transcriptase reversa.

Simultaneamente, e face aos avanços clínicos apresentados no Congresso de Vancouver de 1996, passa a ser preconizada a associação de, pelo menos, três fármacos com diferentes mecanismos de acção, designada por terapêutica tripla (HAART – *Highly active antiretroviral therapy*). Estas associações terapêuticas vieram demonstrar uma redução significativa na morbidade e mortalidade associada à infecção VIH/sida, por supressão da replicação vírica durante longos períodos de tempo, acompanhada de uma recuperação lenta do sistema imunológico.

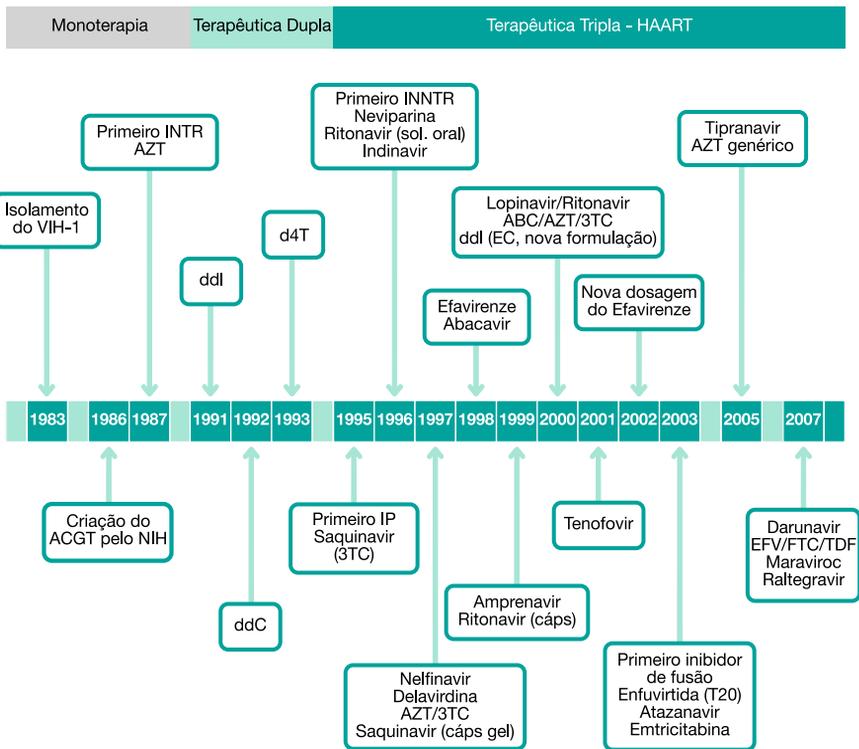
Assim, surgiu uma nova era acompanhada de um optimismo latente até à data. De acordo com este conceito terapêutico, os ensaios clínicos em curso preconizaram a utilização de regimes terapêuticos mais eficazes, mais potentes e simplificados, com menos efeitos secundários, o que contribuiu para o aumento da adesão dos doentes à terapêutica e para a diminuição das suas resistências. Neste contexto, surgiram as associações de fármacos, como por exemplo: zidovudina/lamivudina; lopinavir/ritonavir; abacavir/zidovudina/lamivudina; emtricitabina/tenofovir.

Face ao aparecimento de resistências em doentes com terapêuticas em curso, tornou-se imperioso o desenvolvimento de novos fármacos com novos mecanismos de acção. Assim, em 2003, surge o primeiro inibidor da fusão (enfurvitida – T-20) e nos finais de 2007 surge o primeiro inibidor da integrase (ratelgravir) e o primeiro antagonista dos co-receptores CCR5 (maraviroc). Encontram-se ainda em estudo outros inibidores da integrase, antagonistas dos co-receptores CCR5 e CXCR4 e os inibidores endógenos (β -quimocinas).

Quase simultaneamente, surgem no mercado os primeiros medicamentos genéricos anti-retrovíricos, como, por exemplo, a zidovudina. Este facto vem contribuir para uma tentativa de controlo da doença a nível mundial, que passa necessariamente pelo maior acesso dos doentes aos tratamentos.

Nos últimos vinte anos, assistiu-se ao desenvolvimento acelerado de novas terapêuticas para o tratamento da infecção VIH/sida, mas lamentavelmente, ainda não foi descoberto nenhum fármaco curativo, o que faz com que, hoje em dia, se considere esta infecção de curso crónico, tendo, por isso, um reflexo no aumento da esperança e qualidade de vida das pessoas infectadas. O futuro poderá passar pelo desenvolvimento de uma vacina, com grande impacto em termos de saúde pública; os esforços na sua identificação remontam à época da descoberta do VIH, sem sucesso até à data.

Figura 1 - História da Terapêutica Anti-Retroviral



2.2 Fármacos Anti-Retrovíricos

- Tabela 1** Classes e sub-classes de ARV
- Tabela 2** ARV: formulações a usar em situações especiais (pediatria, administração por sonda nasogástrica, ou outras que necessitem de ajuste de dose)
- Tabela 3** Posologias: habitual e ajustada nas insuficiências renal e hepática
- Tabela 4** Mecanismos de acção dos ARV
- Tabela 5** Adme dos ARV
- Tabela 6** Efeitos adversos dos ARV
- Tabela 7** Contra-indicações dos ARV (fármaco - não fármaco)
- Tabela 8** ARV e gravidez; ARV e amamentação
- Tabela 9** ARV: indutores, substratos e inibidores enzimáticos
- Tabela 10** Interações e contra-indicações de ARV com outros fármacos, produtos naturais, substâncias ilícitas e outras
- Tabela 11** Interações ARV e substâncias ilícitas, estupefacientes, psicotrópicos, benzodiazepinas e outros fármacos de abuso
- Tabela 12** Interações INTR e fármacos - precauções e atitude terapêutica
- Tabela 13** Interações INNTR vs IP e INNTR - precauções e atitude terapêutica
- Tabela 14** Interações INNTR e fármacos - precauções e atitude terapêutica
- Tabela 15** Interações IP vs IP - precauções e atitude terapêutica
- Tabela 16** Interações IP e fármacos - precauções e atitude terapêutica
- Tabela 17** Interações antagonistas CCR5 (MVC) e fármacos - doses utilizadas em estudos
- Tabela 18** Interações inibidores da integrase (RGV) e fármacos
- Tabela 19** Interações etravirina (TMC-125) e fármacos

Notas Importantes

Nas tabelas de interações farmacológicas foram consideradas as classes de medicamentos de maior utilização em doentes com infecção por VIH/sida, não sendo por isso, exaustiva para todos os medicamentos existentes. Adicionalmente a consulta das tabelas não dispensa a consulta dos RCM e a um profissional com experiência na área.

Legenda das Principais Abreviaturas utilizadas nas Tabelas

ARV	Anti-retrovírico
AUC	Área sobre a curva
BID	Duas vezes ao dia
Caps.	Cápsulas
CrCL	Depuração da creatinina
Cmin	Concentração plasmática mínima
Cmáx	Concentração plasmática máxima
CMV	Citomegalovírus
Comp. rev.	Comprimidos revestidos
DP	Diálise peritoneal
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
IF	Inibidores de fusão
IH	Insuficiência hepática
II	Inibidor da integrase
INNTR	Inibidor não nucleósido da transcriptase reversa
INTR	Inibidor nucleósido da transcriptase reversa
INtTR	Inibidor nucleótido da transcriptase reversa
IP	Inibidor da protease
IR	Insuficiência renal
IRA	Insuficiência renal aguda
LSN	Limite superior normal
MAI	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>
OD	Uma vez ao dia
PK	Farmacocinéticas
PO	<i>Per os</i>
SC	Subcutânea
s/d	Sem dados
SNC	Sistema nervoso central
Sol. inj.	Solução injectável
Sol. oral	Solução oral
Susp. oral	Suspensão oral
TGI	Tracto gastrointestinal
TID	Três vezes ao dia
TVP	Trombose venosa profunda

Tabela 1 - Classes e Sub-Classes de ARV

DCI/ Nome genérico	Abreviatura	Marca comercial titular de AIM	Imagem	Apresentação	Comercialização confirmada pelo titular de AIM
INTR					
Abacavir, Sulfato	ABC	Ziagen® Glaxo Smithkline		Comp. rev. 300 mg, emb. 60. Sol. oral 20 mg/ml, frs. 240 ml.	Sim
Didanosina	ddl	Videx® Videx Ec® Bristol-Myers Squibb		Cap. EC. 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg, emb. 30. Pó para sol. oral 2 g, 4 g – sol. final com concentração 10 mg/ml. Comp. dispersíveis/mastigáveis 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg.	Sim, excepto sol. oral e comp. dispersíveis/mastigáveis de 150 mg e 200 mg e cap. EC. 200 mg
Emtricitabina	FTC	Emtriva® Gilead Sciences		Comp. 200 mg, emb. 30. Sol. oral 10 mg/ml, frs. 170 ml.	Sim
Estavudina	D4T	Zerit® Bristol-Myers Squibb		Cáps. 15 mg, 20 mg, 30 mg e 40 mg, emb. 56. Pó para sol. oral 1mg/ml frs. 200 ml.	Sim
Lamivudina	3TC	Epivir® Glaxo Smithkline		Comp. 150 mg, emb. 60. Comp. 300 mg, emb. 30. Sol. oral 10mg/ml, frs. 240 ml.	Sim

DCI/ Nome genérico	Abre- viatura	Marca comercial titular de AIM	Imagem	Apresentação	Comercialização confirmada pelo titular de AIM
Zidovudina	ZDV	Retrovir®		Cáps. 100 mg, emb. 100 Cáps. 250 mg, emb. 40 Comp. 300 mg, emb. 60	Sim
		Glaxo SmithKline		Sol. inj. IV 10 mg/ml, frs. 20 ml, emb. 5 Sol. oral 10 mg/ml, frs. 200 ml	
		Zidovudina Generis®		Cáps. 100 mg, emb. 100 Cáps. 250 mg, emb. 40 Comp. 300 mg, emb. 60	
		Generis			
INTTR					
Tenofovir Disoproxil, Fumarato	TDF	Viread® Gilead Sciences		Comp. rev. por película 300 mg (245 mg de tenofovir disoproxil), emb. 30	Sim
INTR - Associações					
Lamivudina + Zidovudina	3TC + ZDV	Combivir® Glaxo SmithKline		Comp. 150 mg + 300 mg, emb. 60	Sim
Abacavir + Lamivudina	ABC + 3TC	Kivexa® Glaxo SmithKline		Comp. 600 mg + 300 mg, emb. 30	Sim
Abacavir + Lamivudina + Zidovudina	ABC + 3TC + ZDV	Trizivir® Glaxo SmithKline		Comp. 300 mg + 150 mg + 300 mg, emb. 60	Sim
Emtricitabina + Tenofovir Disoproxil	FTC + TDF	Truvada® Gilead Sciences		Comp. revestidos por película 200 mg + 300 mg, emb. 30	Sim

DCI/ Nome genérico	Abreviatura	Marca comercial titular de AIM	Imagem	Apresentação	Comercialização confirmada pelo titular de AIM
INNTR					
Efavirenz	EFV	Stocrin® Merck, Sharp & Dohme		Cáps. 50 mg, emb. 30 Cáps. 200 mg, emb. 90 Comp. 600 mg, emb. 30 Susp. oral 30 mg/ml, frs. 180 ml	Sim
Etravirina (TMC-125)	-	- Janssen-Cilag Farmacêutica	-	-	Não
Nevirapina, Anidrato	NVP	Viramune® Boehringer Ingelheim International GMBH		Comp. 200 mg, emb. 60 Susp. oral 10 mg/ml, frs. 240 ml	Sim
INNTR E INTR – Associações					
Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir	EFV + FTC + TDF	Atripla®		Comp. 600 mg + 200 mg + 300 mg	Não
IP					
Atazanavir, Sulfato	ATV	Reyataz® Bristol-Myers Squibb		Cáps. 100 mg, 150 mg e 200 mg (113.9 mg, 170.8 mg e 227.8 mg de sulfato de atazanavir) emb. 60 Pó oral a 50 mg/1.5 g de pó oral (56.95 mg de sulfato de atazanavir) frs. 180 g c/colher-medida de 1.5 g	Apenas cápsulas de 150 mg e 200 mg
Darunavir	DRV	Prezista® Janssen-Cilag Farmacêutica		Comp. 300 mg	Com AIM
Fosamprenavir	fAPV	Telzir® Glaxo Smithkline		Comp. 700 mg, emb. 60	Sim

DCI/ Nome genérico	Abreviatura	Marca comercial titular de AIM	Imagem	Apresentação	Comercialização confirmada pelo titular de AIM
Indinavir	IDV	Crixivan® Merck, Sharp & Dohme		Cáps. 200 mg, emb. 360 Cáps. 333 mg, emb. 135 Cáps. 400 mg, emb. 180	Sim
Lopinavir/ Ritonavir	LPV/R	Kaletra® Abbott Lab		Comp. LVP 200 mg + rtv 50 mg, comp. emb. 120 Sol. oral LVP 80 mg/ml + rtv 20 mg/ml frs. 60 ml, emb. 5	Sim
Nelfinavir, mesilato	NFV	Viracept® Roche Farmacêutica Lda		Comp. 250 mg, emb. 270 Pó para sol. oral 50 mg/g, frs. 144 g	Sim
Ritonavir	RTV	Norvir® Abbott Lab		Cáps. 100 mg, emb. 336 (4 frs. de 84) Sol. oral 80 mg/ml, frs. 90 ml (emb. de 5 fr.)	Sim
Saquinavir	SQV	Invirase® Roche Farmacêutica Lda		Comp. 500 mg, emb. 120	Sim
Tipranavir	TPV	Aptivus® Boehringer Ingelheim International GMBH		Cáps. 250 mg, emb. 120	Sim
Inibidores de Entrada					
Inibidor Fusão					
Enfuvirtida	ENF (T-20)	Fuzeon® Roche Farmacêutica Lda		Pó e solvente p/ sol. Inj. 90 mg/ml – frasco com 108 mg para reconstituição com 1,1 ml de água ppi, emb. 60	Sim

DCI/ Nome genérico	Abreviatura	Marca comercial titular de AIM	Imagem	Apresentação	Comercialização confirmada pelo titular de AIM
Antagonista dos Co-Receptores CCR5					
Maraviroc (Uk-427,857)	MVC	Celsentri® Pfizer	-	Comp. 300 mg, emb. 30, emb. 60, emb. 90 e emb. 180	Com AIM
Vicriviroc (Sch-417690)	VCV	Schering - Plough Farma	-	-	Não
Inibidores da Integrase					
Elvitegravir (Gs-9137)	-	- Gilead sciences	-	-	Não
Raltegravir (MK0518)	RGV	Isentress® Merck, Sharp & Dohme	-	-	Com AIM

Tabela 2 - ARV: Formulações a Usar em Situações Especiais
(Pediatria, Administração por Sonda Nasogástrica, ou Outras que Necessitem de Ajuste de Dose)

DCI	Soluções orais		Alternativa, utilizando as formulações orais sólidas Manipular de acordo com as GMP. Sempre que possível dosear os valores plasmáticos.
Abacavir	Sol. oral 20 mg/ml, frs. 240 ml	Comercializado em Portugal	Não existem dados acerca da trituração do comprimido revestido.
Didanosina	Pó de 2 g ou 4 g – Sol. final com concentração 10 mg/ml Reconstituir o pó com água e depois com suspensão MYLANTA TC®	Não comercializado em Portugal	Os comprimidos dispersíveis podem ser dissolvidos/triturados em 30 ml de água, sumo de maçã ou leite achocolatado. Para garantir a quantidade de tampão necessária e evitar a degradação da ddi pela acidez gástrica, administrar: < 1 Ano de idade: 1 comp. dispersível por dose; > 1 Ano de idade e adultos: pelo menos 2 comp. dispersíveis por dose.
Emtricitabina	Sol. oral 10 mg/ml, frs. 170 ml	Comercializado em Portugal	As cápsulas podem ser abertas e misturadas com água.
Estavadina	Pó oral 200 mg, frs. 200 ml (1mg/1ml)	Comercializado em Portugal	As cápsulas podem ser abertas e misturadas com pequenas porções de alimentos, ou em 5 -10 ml de água à temperatura ambiente.
Lamivudina	Sol. oral 10 mg/ml, frs. 240 ml	Comercializado em Portugal	Os comprimidos podem ser triturados.
Zidovudina	Sol. oral 10 mg/ml, frs. 200 ml	Comercializado em Portugal	As cápsulas podem ser abertas e misturadas com pequenas porções de alimentos, ou em 5 -10 ml de água à temperatura ambiente.
Lamivudina + Zidovudina	Sol. orais de ZDV e 3TC separadas	-	Não existem dados acerca da trituração do comprimido revestido, mas provavelmente é possível triturar o medicamento e administrar de imediato.

DCI	Soluções orais		Alternativa, utilizando as formulações orais sólidas Manipular de acordo com as GMP. Sempre que possível dosear os valores plasmáticos.
Abacavir +Lamivudina +Zidovudina	Sol. orais de ABC, ZDV e 3TC separadas	-	Não existem dados acerca da trituração do comprimido revestido.
Tenofovir	-	Em desenvolvimento	Os comprimidos triturados dissolvem-se em 100 ml de água em 20 minutos, administrar de imediato; poderá usar-se sumo de laranja ou sumo de uva. Sabor desagradável.
Efavirenz	Susp. oral 30 mg/ml, frs. 180 ml	Comercializado em Portugal	As cápsulas poderão ser abertas e misturadas com sumo de maçã (conduz a uma sensação de calor). Para a administração nasogástrica, as cápsulas poderão ser abertas, pulverizadas e misturadas com 5 ml de solução modular de triglicéridos de cadeia média (MCT oil ®) ou 15 ml de ora-sweet (xarope comum)®. Insolúvel em água; não dissolver em polietilenoglicol (↓ biodisponibilidade).
Nevirapina	Susp. oral 10 mg/ml, frs. 240 ml	Comercializado em Portugal	Os comprimidos poderão ser triturados e misturados com água.

DCI	Soluções orais		Alternativa, utilizando as formulações orais sólidas Manipular de acordo com as GMP. Sempre que possível dosear os valores plasmáticos.
Atazanavir	50 mg/1.5 g de pó oral (56.95 mg de sulfato de atazanavir), frs. 180 g c/ colher-medida de 1.5 g O pó pode ser misturado com pequena quantidade de água, sumo de maçã, leite ou iogurte (administrar nas 3 horas após mistura). Não misturar com sumos ou alimentos com elevado ph.	Em investigação	Não existem dados.
Fosamprenavir	Susp. oral 50 mg/ml frs. 225 ml	Não comercializado em Portugal	Não há informação sobre a trituração ou dissolução dos comprimidos.
Indinavir	-	Sol. oral em desenvolvimento	Não abrir as cápsulas (gosto amargo; estabilidade?).
Lopinavir + Ritonavir	Sol. oral LPV 80 mg/ml + RTV 20 mg/ml, frs. 60 ml emb. 5	Comercializado em Portugal	Não abrir ou triturar os comprimidos (↓ biodisponibilidade).

DCI	Soluções orais		Alternativa, utilizando as formulações orais sólidas Manipular de acordo com as GMP. Sempre que possível dosear os valores plasmáticos.
Nelfinavir	Pó oral 50 mg/g, frs. 144 g	Comercializado em Portugal	Poderão dissolver-se os comprimidos (ex. 1 comprimido em 5 ml de água, para concentração final de 50 mg/ml). Os comprimidos ou o pó poderão ser misturados e administrados com alimentos ou líquidos até 6h após a preparação, desde que conservados a uma temperatura entre 2-8°C. Poderão ser misturados também com leite ou leite de soja. Não usar sumos/alimentos ácidos devido ao sabor amargo.
Ritonavir	Sol. oral 80 mg/ml, frs. 90 ml, emb. 5	Comercializado em Portugal	Não existem dados.
Saquinavir	-	-	Não existem dados. Se for imprescindível, administrar por sonda nasogástrica e monitorizar níveis séricos do fármaco.
Tipranavir	-	Em investigação no Canadá	Não há informação sobre a abertura ou dissolução das cápsulas.

Adaptado e traduzido de: M. Foisy, Edmonton and A. Tseng, Northern Alberta Program November 2006, Royal Alexandra Hospital Site, Toronto General Hospital. www.tthhivclinic.com

Tabela 3 - Posologias: Habitual e Ajustadas nas Insuficiências Renal e Hepática

	Dose diária recomendada	IR	IH																								
Abacavir	<p>Adultos: 300 mg PO BID ou 600 mg PO OD</p> <p>Pediatria: 3 Meses - 16 anos: 8 mg/kg PO BID (máx. 300 mg BID)</p> <p>Estômago vazio:</p> <p>Adultos: > 60 Kg : 400 mg PO OD ddi EC < 60 Kg : 250 mg PO OD ddi EC</p> <p>Ajuste com TDF: ≥ 60 Kg : 250 mg PO OD ddi < 60 Kg : 200 mg PO OD ddi</p> <p>Pediatria: As posologias referidas no RCM do produto para crianças recomendam a dose diária com base na superfície corporal de 240 mg/m²/dia (180mg/m²/dia em associação com Zidovudina) num esquema de administração de 1 ou 2 vezes ao dia.</p> <p>Lactente com menos de 3 meses: A experiência clínica existente é insuficiente para permitir um regime posológico.</p> <p>2 Semanas - 8 meses: 100 mg/m² PO BID</p> <p>> 8 Meses: 120 mg/m² PO BID (90- 150 mg/m²), doentes com doença SNC poderão requerer > dose</p> <p>Para garantir efeito tampão: < 1 Ano: administrar 1 comp. dispersível por dose ; > 1 Ano: administrar pelo menos 2 comp. dispersíveis por dose.</p> <p>Idosos: Têm > frequência de pancreatite - monitorizar função renal e ajustar dose.</p>	<p>Não são necessários ajustes.</p> <p>Dose OD:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">CrCl (ml/min)</th> <th colspan="2">≥60 kg (mg)</th> <th colspan="2"><60 kg (mg)</th> </tr> <tr> <th>Comp disp</th> <th>Cap EC</th> <th>Comp disp</th> <th>Cap EC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30-59</td> <td>200*</td> <td>200</td> <td>150*</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>10-29</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>< 10 /DPCA /HD</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>75</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table>	CrCl (ml/min)	≥60 kg (mg)		<60 kg (mg)		Comp disp	Cap EC	Comp disp	Cap EC	30-59	200*	200	150*	150	10-29	150	150	100	100	< 10 /DPCA /HD	100	100	75	75	<p>IH ligeiro (Classificação Child-Pugh: 5 a 6): 200 mg BID.</p> <p>IH moderado a grave: contra-indicado.</p> <p>Não estão estabelecidas recomendações específicas em doentes pediátricos com IH ligeira.</p>
CrCl (ml/min)	≥60 kg (mg)			<60 kg (mg)																							
	Comp disp	Cap EC	Comp disp	Cap EC																							
30-59	200*	200	150*	150																							
10-29	150	150	100	100																							
< 10 /DPCA /HD	100	100	75	75																							
Didanosina	<p>Lactente com menos de 3 meses: A experiência clínica existente é insuficiente para permitir um regime posológico.</p> <p>2 Semanas - 8 meses: 100 mg/m² PO BID</p> <p>> 8 Meses: 120 mg/m² PO BID (90- 150 mg/m²), doentes com doença SNC poderão requerer > dose</p> <p>Para garantir efeito tampão: < 1 Ano: administrar 1 comp. dispersível por dose ; > 1 Ano: administrar pelo menos 2 comp. dispersíveis por dose.</p> <p>Idosos: Têm > frequência de pancreatite - monitorizar função renal e ajustar dose.</p>	<p>Considerar ajuste - monitorizar toxicidade.</p>																									

* Esta dose pode ser dividida em duas doses repartidas.

Atenção: administrar pelo menos 2 comp. dispersíveis por dose.

Administrar pós-díalise (40-60% da dose é removida por HD).

As doses de ajuste em IR não foram definidas no caso de administração concomitante com TDF.

	Dose diária recomendada	IR	IH															
Emtricitabina	<p>Adulto: Cáps.: 200 mg PO OD Sol. oral: 240 mg /24ml PO OD</p> <p>Pediatria: < 4 Meses: sem dados ≥ 4 Meses: 6 mg/kg PO OD (máx 240 mg /24 ml OD) > 33 Kg.: 200 mg PO OD ou 2-40 mg/ml OD</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>CrCl (ml/min)</th> <th>Cáps.</th> <th>Sol. oral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30-49</td> <td>200 mg q48h</td> <td>120 mg q24h</td> </tr> <tr> <td>15-29</td> <td>200 mg q72h</td> <td>80 mg q24h</td> </tr> <tr> <td><15 ou HD*</td> <td>200 mg q96h</td> <td>60 mg q24h</td> </tr> </tbody> </table>	CrCl (ml/min)	Cáps.	Sol. oral	30-49	200 mg q48h	120 mg q24h	15-29	200 mg q72h	80 mg q24h	<15 ou HD*	200 mg q96h	60 mg q24h	Não é necessário ajuste de dose inicial.			
CrCl (ml/min)	Cáps.	Sol. oral																
30-49	200 mg q48h	120 mg q24h																
15-29	200 mg q72h	80 mg q24h																
<15 ou HD*	200 mg q96h	60 mg q24h																
Estavudina	<p>Adulto: ≥ 60 Kg: 40 mg PO BID < 60 Kg: 30 mg PO BID</p> <p>Pediatria: 0-13 Dias: 0,5 mg/kg PO BID >14 Dias e < 30 kg: 1 mg/kg PO BID ≥ 30 Kg: igual aos adultos</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>CrCl (ml/min)</th> <th></th> <th><60 kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>26-50</td> <td>20 mg q12h</td> <td>15 mg q12h</td> </tr> <tr> <td>10-25</td> <td>20 mg q24h</td> <td>15 mg q24h</td> </tr> </tbody> </table>	CrCl (ml/min)		<60 kg	26-50	20 mg q12h	15 mg q12h	10-25	20 mg q24h	15 mg q24h	Não é necessário ajuste de dose inicial.						
CrCl (ml/min)		<60 kg																
26-50	20 mg q12h	15 mg q12h																
10-25	20 mg q24h	15 mg q24h																
Lamivudina	<p>Adulto: 300 mg PO OD ou 150 mg PO BID Se < 50 kg: 2 mg/kg PO BID</p> <p>Pediatria: 3 Meses-16 anos: 4 mg/kg PO BID (max 150 mg BID)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>CrCl (ml/min)</th> <th colspan="2">Dose (>16 anos)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30-49</td> <td colspan="2">150 mg q24h</td> </tr> <tr> <td>15-29</td> <td colspan="2">1.º dia 150 mg, seguintes 100 mg, q24h</td> </tr> <tr> <td>5-14</td> <td colspan="2">1.º dia 150 mg, seguintes 50 mg, q24h</td> </tr> <tr> <td><5 ou HD</td> <td colspan="2">1.º dia 50 mg, seguintes 25 mg, q24h</td> </tr> </tbody> </table> <p>Não é dialisável: não é necessária dose suplementar pós-díalise.</p> <p>Em pediatria: ausência de dados - considerar redução de dose.</p>	CrCl (ml/min)	Dose (>16 anos)		30-49	150 mg q24h		15-29	1.º dia 150 mg, seguintes 100 mg, q24h		5-14	1.º dia 150 mg, seguintes 50 mg, q24h		<5 ou HD	1.º dia 50 mg, seguintes 25 mg, q24h		Não é necessário ajuste de dose.
CrCl (ml/min)	Dose (>16 anos)																	
30-49	150 mg q24h																	
15-29	1.º dia 150 mg, seguintes 100 mg, q24h																	
5-14	1.º dia 150 mg, seguintes 50 mg, q24h																	
<5 ou HD	1.º dia 50 mg, seguintes 25 mg, q24h																	

	Dose diária recomendada	IR	IH														
Zidovudina	<p>Adulto: 300 mg PO BID ou 200 mg PO TID</p> <p>Pediatria: 3 Meses-12 anos: 160 mg/m² TID; de 90-180 mg/m² q6-8h</p> <p>Parâmetros hematológicos e resposta clínica poderão indicar necessidade de subsequente ajuste de dose.</p>	<p>IR grave (Cl Cr < 10 ml/min): 100 mg q 6-8h</p> <p>HD e DP: 100 mg q 6-8h</p>	<p>Doentes com cirrose: reduzir em 50% a dose ou duplicar o intervalo de administrações.</p>														
Tenofovir	<p>Adulto: 300 mg PO OD</p> <p>Pediatria: Não está recomendado para idades ≤ 18 anos (dados insuficientes de segurança e eficácia)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>CrCl (ml/min)</th> <th>Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30-49</td> <td>245 mg q48h</td> </tr> <tr> <td>10-29</td> <td>245 mg 2x/sem.</td> </tr> <tr> <td><10 sem HD</td> <td>Sem dados</td> </tr> <tr> <td>HD*</td> <td>245 mg q7d ou após uma diálise total de 12h</td> </tr> </tbody> </table>	CrCl (ml/min)	Dose	30-49	245 mg q48h	10-29	245 mg 2x/sem.	<10 sem HD	Sem dados	HD*	245 mg q7d ou após uma diálise total de 12h	<p>Não é necessário ajuste de dose.</p>				
CrCl (ml/min)	Dose																
30-49	245 mg q48h																
10-29	245 mg 2x/sem.																
<10 sem HD	Sem dados																
HD*	245 mg q7d ou após uma diálise total de 12h																
Efavirenz	<p>Adulto: 600 mg PO OD</p> <p>Pediatria: (> 3 anos)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kg</th> <th>Dose (mg OD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 - < 15</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>15 - < 20</td> <td>250</td> </tr> <tr> <td>20 - < 25</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>25 - < 32,5</td> <td>350</td> </tr> <tr> <td>32,5 - < 40</td> <td>400</td> </tr> <tr> <td>≥40</td> <td>600</td> </tr> </tbody> </table>	Kg	Dose (mg OD)	10 - < 15	200	15 - < 20	250	20 - < 25	300	25 - < 32,5	350	32,5 - < 40	400	≥40	600	<p>Não são necessários ajustes.</p>	<p>IH ligeira a moderada: não é necessário ajuste; monitorizar efeitos no SNC.</p>
Kg	Dose (mg OD)																
10 - < 15	200																
15 - < 20	250																
20 - < 25	300																
25 - < 32,5	350																
32,5 - < 40	400																
≥40	600																

	Dose diária recomendada	IR	IH						
Nevirapina	<p>Adulto: 200 mg PO OD durante 14 dias.</p> <p>Se a terapêutica for interrompida por um período superior de 7 dias reiniciar com escalonamento de dose.</p> <p>Pediatria: Neonatos: sem dados</p> <p>2 meses - <8 anos: 4 mg/kg PO OD durante 14 dias; depois 7 mg/kg q12h se não ocorrer qualquer reacção adversa (máx. 200 mg q12h)</p> <p>≥8 anos: 4 mg/kg PO OD durante 14 dias; depois 4 mg/kg q12h se não ocorrer qualquer reacção adversa (máx. 200 mg q12h)</p> <p>200 mg BID</p>	<p>CrCl ≥ 20 ml/min: não são necessário ajustes de dose.</p> <p>HD: adicionar uma dose suplementar de 200 mg adicionais pós-díalise.</p>	<p>IH grave a moderada: não administrar.</p> <p>Descontinuar se surgirem sintomas hepáticos.</p>						
Etravirina	200 mg BID	S/d	S/d						
Atazanavir	<p>Administrar com alimentos</p> <p>Adultos: ** 300 mg PO OD com 100 mg PO OD de RTV</p>	Não é necessário ajuste de dose.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Child-Pugh Score</th> <th>Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7-9</td> <td>300 mg qd</td> </tr> <tr> <td>> 9</td> <td>não recomendado</td> </tr> </tbody> </table> <p>Aconselhar a monitorização de níveis plasmáticos.</p>	Child-Pugh Score	Dose	7-9	300 mg qd	> 9	não recomendado
Child-Pugh Score	Dose								
7-9	300 mg qd								
> 9	não recomendado								

	Dose diária recomendada	IR	IH						
Darunavir	<p>Administrar com alimentos</p> <p>Adulto: DRV 600 mg BID + RTV, 100 mg PO BID</p> <p>Pediatria: Não há dados de segurança nem eficácia</p>	<p>Não é necessário ajuste de dose.</p> <p>HD ou diálise peritoneal – não altera significativamente a <i>clearance</i> do fármaco.</p>	<p>Não há recomendação de dose: precaução em IH (↑ níveis de DRV), aconselhar a monitorização de níveis plasmáticos.</p>						
Fosamprenavir	<p>Adulto: fAPV 700 mg + RTV 100 mg PO BID ***</p> <p>Pediatria: O regime posológico de fAPV comprimidos para adulto (700 mg fAPV BID + 100 mg RTV BID) pode ser prescrito a crianças e adolescentes se estas pesarem pelos menos 39 kg e conseguirem engolir os comprimidos inteiros.</p> <p>RTV 100 mg cápsulas pode ser prescrito a crianças e adolescentes que estejam a tomar fAPV suspensão oral se estas pesarem pelos menos 33 kg e conseguirem engolir as cápsulas inteiras.</p> <p>fAPV + RTV não é recomendado em crianças com idade inferior a 6 anos devido à insuficiência de dados.</p>	<p>Não é necessário ajuste de dose.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Child-Pugh Score</th> <th>Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-8</td> <td>700 mg BID</td> </tr> <tr> <td>9-12</td> <td>não recomendado</td> </tr> </tbody> </table> <p>A potenciação com RTV não é recomendado na IH.</p> <p>Aconselhar a monitorização de níveis plasmáticos.</p>	Child-Pugh Score	Dose	5-8	700 mg BID	9-12	não recomendado
Child-Pugh Score	Dose								
5-8	700 mg BID								
9-12	não recomendado								

	Dose diária recomendada	IR	IH	
Indinavir	Adulto: 800 mg PO q8h	Não foi estudada a segurança.	IH ligeira a moderada por cirrose: 600 mg q8h	
	Pediatria: 4 - 17 anos: 500 mg/m ² q8h (max 800 mg q,8h)			
	Área Superficial Corporal (m²)			Dose de 8 em 8 horas (mg)
	0,50			300
	0,75			400
	1,00			500
1,25	600			
1,50	800			

	Dose diária recomendada	IR	IH
Lopinavir/ Ritonavir	<p>> 12 anos e adultos: 400 LPV/100 mg RTV PO BID ****</p> <p>Pediatria: 6 meses - 12 anos baseado no peso e dose em mg de LPV: 7 - <15 kg: 12 mg/kg BID; 15-40 kg: 10 mg/kg BID; > 40 kg: Igual ao adulto. (max. 400 mg LPV /100 mg RTV)</p> <p>Uso em pediatria (2 anos de idade ou mais): A solução oral é a opção recomendada para um doseamento mais preciso na criança, baseado na área de superfície corporal.</p>	<p>Precaução em IR grave.</p>	<p>IH moderada a ligeira (↑ AUC LPV 30%), aconselhar a monitorização de níveis plasmáticos.</p> <p>IH grave: não deverá ser administrado.</p>
Nelfinavir	<p>Administrar com alimentos</p> <p>1250 mg PO BID ou 750 mg TID</p> <p>Pediatria: Crianças 2-13 anos: 45-55 mg/kg BID ou 25-35 mg/kg TID (max. 2500 mg/d)</p>	<p>Não é necessário ajuste de dose.</p>	<p>Não há recomendação de ajuste de dose; precaução em IH.</p>

	Dose diária recomendada	IR	IH
Ritonavir	<p>Administrar com alimentos</p> <p>600 mg PO BID</p> <p>(escalonamento de dose para prevenção das náuseas:</p> <p>1.º dia: 300 mg BID; 2.º e 3.º dias: 400 mg BID; 4.º dia: 500 mg BID; 5.º dia, em diante 600 mg BID)</p> <p>Pediatria:</p> <p>Crianças \geq 2 anos: 250 mg/m² PO BID; escalonamento de dose até 350 mg/m² PO BID (max 600 mg PO BID)</p>	<p>Não é necessário ajuste de dose.</p>	<p>IH ligeira: sem ajuste de dose.</p> <p>IH moderada: monitorizar (níveis diminuídos).</p> <p>IH grave: precaução (sem dados).</p>
Saquinavir	<p>Nas 2h após refeição</p> <p>1000 mg PO BID + RTV 100 mg BID</p> <p>Pediatria:</p> <p>Crianças e adolescentes \leq 16 anos: segurança não avaliada</p> <p>Precaução no idoso</p>	<p>IR ligeira a moderada: não é necessário ajuste de dose.</p> <p>Precaução na IR grave.</p>	<p>IH ligeira: sem ajuste de dose.</p> <p>Precaução na IH moderada.</p> <p>CI em IH grave.</p>

	Dose diária recomendada	IR	IH											
Tipranavir	<p>Administrar com alimentos.</p> <p>500 mg TPV + RTV 200 mg PO BID</p> <p>Pediatria: Não há dados de segurança nem eficácia.</p>	<p>Não é necessário ajuste de dose.</p>	<p>Não há recomendação de ajuste de dose: precaução em IH.</p> <p>CI na IH moderada a grave (Child-Pugh Class B e C) (TPV/RTV).</p>											
Enfuvirtida	<p>90 mg SC q12h</p> <p>Pediatria: ≥6 anos: 2 mg/Kg BID (máx. 90 mg SC q12h).</p>	<p>ClCr > 35 ml/min: não é necessário ajuste de dose.</p> <p>Não há dados de ajuste de dose para CI inferiores.</p>	<p>Não há recomendação de ajuste de dose (sem dados).</p>											
Maraviroc	<p>150 mg, 300 mg ou 600 mg duas vezes por dia, dependendo das interações com a terapêutica concomitante anti-retrovírica e com outros medicamentos.</p> <p>Pediatria: não recomendado.</p>	<p>Ajuste em doentes a fazer concomitantemente inibidores potentes do CYP3A4 (IP excepto TPV/r; cetoconazol, itraconazol, claritromicina e telitromicina).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Depuração da creatinina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intervalo de dose recomendado</td> <td><50 - 30ml/min. <30 ml/min.</td> </tr> <tr> <td>Com inibidores potentes do CYP3A4</td> <td>Cada 24h</td> </tr> <tr> <td>Com SQV/r</td> <td> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Cada 24h</td> <td>Cada 48h</td> <td>Cada 72h</td> </tr> </tbody> </table> </td> </tr> </tbody> </table>	Depuração da creatinina		Intervalo de dose recomendado	<50 - 30ml/min. <30 ml/min.	Com inibidores potentes do CYP3A4	Cada 24h	Com SQV/r	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Cada 24h</td> <td>Cada 48h</td> <td>Cada 72h</td> </tr> </tbody> </table>	Cada 24h	Cada 48h	Cada 72h	<p>Sem dados. Utilizar com precaução.</p>
Depuração da creatinina														
Intervalo de dose recomendado	<50 - 30ml/min. <30 ml/min.													
Com inibidores potentes do CYP3A4	Cada 24h													
Com SQV/r	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Cada 24h</td> <td>Cada 48h</td> <td>Cada 72h</td> </tr> </tbody> </table>	Cada 24h	Cada 48h	Cada 72h										
Cada 24h	Cada 48h	Cada 72h												

	Dose diária recomendada	IR	IH
Raltegravir	Adultos: 400 mg BID	Sem ajuste. Administrar antes da diálise, desconhece-se se é ou não dialisável.	IH ligeiros e moderados sem ajuste. IH grave sem estudos.
Elvitegravir	S/d	S/d	S/d

Legenda

INTR – associações de AR fixas INTR (+/- INNTR) de: EFV/FTC/TDF, AZT/3TC, ABC/3TC/ZDV – não recomendadas em CrCl <50 ml/min.;

FTC/TDF – não recomendado em CrCl <30 ml/min

HD * = após diálise

HD = hemodiálise

DPCA = diálise peritoneal contínua ambulatoria

**Doentes *naïve*: 400 mg OD (EUA)

*** Doentes *naïve*: TAPV 1400 mg + RTV 200 mg PO OD (EUA e EACS)

**** Doentes *naïve*: LPV/800 + RTV 200 mg PO QD (EUA)

Tabela 4 - Mecanismos de Acção dos ARV

Classe	Mecanismo de acção	ARV	Observações	Activo contra VIH-2
Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR)	Análogos dos nucleosídeos No interior da célula convertem-se nos derivados trifosfatados que actuaem como substrato inibidor da transcriptase reversa do VIH, bloqueando a síntese viral do ADN e impedindo a replicação do VIH.	Abacavir	Análogo nucleosídeo da guanosina	√ *
		Didanosina	Análogo nucleosídeo da adenosina	Sem dados
		Emtricitabina	Análogo nucleosídeo da citidina	√***
		Estavudina	Análogo nucleosídeo da timidina	√**
		Lamivudina	Análogo nucleosídeo da citidina	√***
	Zidovudina	Análogo nucleosídeo da timidina	Sem dados	Sem dados
Inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa (INTR)	O tenofovir disoproxil fumarato é rapidamente absorvido, sendo hidrolisado, no plasma e nas células a tenofovir. Não necessita da fosforilação intracelular inicial, é rapidamente convertido no derivado difosforilado activo que é um inibidor potente da transcriptase reversa do vírus.	Tenofovir	Análogo nucleotídeo da adenosina	√***
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR)	Inibidores competitivos da transcriptase reversa do VIH, de estrutura não nucleosídica, não necessitando da fosforilação inicial. Através da ligação directa à transcriptase reversa, bloqueiam as actividades ARN-dependentes e ADN-dependentes da ADN polimerase, provocando uma ruptura do local catalítico da enzima.	Efavirenz	-	Não***
		Nevirapina	-	Não**
		Etravirina	-	-

Classe	Mecanismo de acção	ARV	Observações	Activo contra VIH-2
Inibidores da protease (IP)	Inibem reversivelmente a actividade da protease do VIH, enzima responsável pelo processamento pós-tradução do vírus, por ligação ao seu sítio activo. Impedem a clivagem das poliproteínas, resultando na formação de partículas virais imaturas, não infecciosas.	Atazanavir	Composto péptidico mimético	√ ^{***}
		Darunavir	Composto péptidico mimético	Sem dados
		Fosamprenavir	Composto péptidico mimético <i>Convertido in vivo a amprenavir</i>	Não ^{***}
		Indinavir	Composto péptidico mimético	Selectividade para a protease do VIH-1 a 10 vezes a selectividade para a protease do VIH-2 ^{***}
		Lopinavir	Composto péptidico mimético	√ ^{***}
		Nelfinavir	Composto péptidico mimético	Activo contra estirpe ROD de VIH-2 ^{***}
		Ritonavir	Composto péptidico mimético	√ ^{***}
		Saquinavir	Composto péptidico mimético	√ ^{***}
		Tipranavir	Composto não péptidico	√ ^{**}

Classe	Mecanismo de acção	ARV	Observações	Activo contra VIH-2
Inibidores de entrada	Inibidores de fusão	Enfuvirtida		Não***
	Antagonistas dos co-receptores CCR5	Maraviroc Vicriviroc	Antagonista selectivo, não competitivo e lentamente reversível	Não
Inibidores da integração	Bloqueio da actividade da integrase, prevenindo a integração do ADN viral no ADN celular.	Elvitegravir	-	-
		Raltegravir	-	-

*** RCM respectivos

** Micromedex

* www.farmacologiainciv.org

Tabela 5 - ADME dos ARV

DCI	Absorção	Bio-disponibilidade	Distribuição	Ligação às proteínas plasmáticas	Tempo semi-vida intracelular	Metabolização	Tempo semi-vida	Eliminação
Abacavir	Rápida e extensa	83%	Vd= 0.86 l/kg SNC 38%	50%	12-26h	Desidrogenase alcohólica/glicoronil-transferase → metabolitos inactivos	1,5h	Excreção renal de metabolitos (82%)
Didanosina	Degradação a pH ácido – usar ddl EC ou ddl tamponada ↓ 50% com alimentos	30-40%	Vd=1.08 l/kg (adulto) Vd=35.6 l/m ² (pediatria) SNC 20%	< 5%	> 20h	Não avaliado	1,5h	Excreção renal (50%)
Emtricitabina	Rápida e extensa	93% (cáps) 75% (sol. oral)	Vd = 1.4 ± 0.3 l/kg	< 4%	> 20h	Limitada via oxidação e conjugação (não via CYP)	10h	Excreção renal 86% inalterada; 13% em metabolitos Fezes 14%
Estavudina	Extensa	86%	Vd = 0,5 l/kg SNC 30-40%	< 5%	7.5h	Metabolito activo	1,0h	Excreção renal 40% inalterada

DCI	Absorção	Bio-disponibilidade	Distribuição	Ligação às proteínas plasmáticas	Tempo semi-vida intracelular	Metabolização	Tempo semi-vida	Eliminação
Lamivudina	Rápida	86%	Vd = 1,3 l/kg SNC 10%	< 36%	18-22h	5,6% a metabolito trans-sulfóxido	5-7h	Excreção renal inalterada
Zidovudina	66-70%	60%	Significativa no LCR (60%) e placenta	25-38%	7h	Metabolizado a glucoronido de ZDV (gast) - metabolito inactivo; efeito 1.ª passagem	1,1h	Excreção renal de gast (72-74% do metabolito); excreção renal 14-18% inalterada
Tenofovir, Disoproxil fumarato	Rápida	25% em jejum; 39% com refeição com alto teor de gordura	Vd = 0,8 l/kg	< 0,7%	> 60h	Metabolismo intracelular. Convertido a tenofovir por hidrólise pelas esterasas plasmáticas (não via CYP) e depois fosforilado ao tenofovir difosfato activo.	17h	Excreção renal 70-80% via filtração e secreção activa, inalterado
Efavirenz	42% (↑ com refeições ricas em gordura)	Sem dados	> no LCR que no soro SNC e sémen 0,26-1,19%	> 99% (albumina)	-	Metabolizado pelo CYP3A4 e 2B6, pode induzir o seu metabolismo.	40-55h	Fezes 16-61% - inalterado; urina 14-34% - metabolitos

DCI	Absorção	Bio-disponibilidade	Distribuição	Ligação às proteínas plasmáticas	Tempo semi-vida intracelular	Metabolização	Tempo semi-vida	Eliminação
Nevirapina	-	> 90%	Vd = 1,2-1,4 l/kg LCR 40-50% do plasma	60%	-	Via CYP3A4 (hidroxilação a metabolitos inativos); pode sofrer circulação entero-hepática.	25-30h	80% excretado na urina (metabolitos glucoronidados; < 5% inalterado); 10% nas fezes
Etravirina	-	-	-	-	-	-	-	-
Atazanavir	Boa	-	-	86%	-	Hepática, por várias vias incluindo CYP3A4 Inibidor da UGT1A1	7h	Fezes (79% como metabolitos, 20% inalterados); urina (13% como metabolitos, 7% inalterado)
Darunavir	Absoluta	DRV -37%; DRV + RTV -82%	-	95% (α-ácido-glicoproteína)	-	Via CYP3A4 - metabolitos inativos	15h DRV + RTV	Renal 13,9%; fezes 79,5%
Fosamprenavir	63%	-	-	90%	-	Convertido a amprenavir pelas fosfatases celulares Via CYP3A4	7,7h (amprenavir)	Fezes 75%; urina 14% em metabolitos e <1% inalterado

DCI	Absorção	Bio-disponibilidade	Distribuição	Ligação às proteínas plasmáticas	Tempo semi-vida intracelular	Metabolização	Tempo semi-vida	Eliminação
Indinavir	↓ com refeição rica em gorduras	65%	SNC LCR/CP = 0,18	60%	-	Via CYP3A4	1,5-2h	Urina 10%; Fezes 80%
Lopinavir/r	70% com alimentos; 35% em jejum	-	-	98-99%	-	Via CYP3A4	5-6h	Fezes 83%, 20% inalterado Urina 2%
Nelfinavir	↑ com alimentos	20-80%	Vd = 2-7 l/kg SNC não detectável	98%	-	Via CYP2C19 e 3A4 Metabolito mais activo que o fármaco (M8) - CYP 3A4	3,5-5h	Fezes 98-99% (78% como metabolito, 22% inalterado) Urina 1-2%
Ritonavir	Variável	-	Concentração aumentada nos nódulos linfáticos SNC não detectável	98-99%	-	Hepática, via CYP3A4, e, a um nível inferior, a isoforma CYP2D6. 5 metabolitos	3-5h	Urina - quantidades negligenciais
Saquinavir	Fraca; ↑ com alimentos ricos em gordura	4% errático (quando único IP)	Vd = 700 l; não penetra no LCR	98%	-	Via CYP 3A4; efeito de 1ª passagem extenso	1-2h	Fezes 81-88%; Urina 1-3% em 5 dias

DCI	Absorção	Bio-disponibilidade	Distribuição	Ligação às proteínas plasmáticas	Tempo semi-vida intracelular	Metabolização	Tempo semi-vida	Eliminação
Tipranavir	-	-	7.7 - 10,2 l	99%	-	CYP 3A4 (pode induzir o seu próprio metabolismo) <i>Net effect</i> quando combinado com RTV – inibidor CYP 3A4 e inibidor CYP 2D6	6h após dose única de TPV/RTV	Renal-negligenciável
Enfuvirtida	-	84,3% (comparação SC com IV)	5,5 l	92%	-	Provável catabolismo aos seus constituintes aminoácidos com subsequente reciclagem no organismo. Hidrólise proteolítica (não via CYP)	3,8h	-

DCI	Absorção	Bio-disponibilidade	Distribuição	Ligação às proteínas plasmáticas	Tempo semi-vida intracelular	Metabolização	Tempo semi-vida	Eliminação
Maraviroc	-	-	194 l	76%	-	Via CYP3A4 Metabolitos da hidroxilação 10% 4 metabolitos da mono-oxidação – 29% Diaquiliação – 7%	10,6h (após toma única de 300 mg)	33% inalterado 76,4% fezes, 8% urina
Raltegravir	-	-	-	-	-	Não via CYP3A4 Glucoronidação pela UGT1A1	-	-
Elvitegravir	-	-	-	-	-	CYP3A4 (major) Glucoronidação (minor)	-	-

Tabela 6 - Efeitos Adversos dos ARV

Os efeitos adversos dos ARV podem ser classificados em efeitos graves com potenciais complicações a longo termo ou efeitos graves que comprometam a qualidade de vida do doente VIH.

Os efeitos adversos **graves** dos ARV podem ser resumidos em efeitos adversos hepáticos (necrose hepática) pela NVP; acidose láctica/esteatose hepática com ou sem pancreatite (toxicidade mitocondrial) pelos INTR, especialmente d4T, ddl, ZDV; reacção de hipersensibilidade ao ABC; acidose láctica/fraqueza neuromuscular ascendente rapidamente progressiva pela d4T; S. *Stevens-Johnson* e a necrose tóxica epidermóide por NVP e menos frequentemente com o EFV tendo sido igualmente reportado com fAPV, ABC, DRV, ZDV, ddl, IDV, LPV/r e ATV; episódios hemorrágicos em doentes hemofílicos pelos IP; supressão medular pela ZDV; hepatotoxicidade (hepatite clínica ou assintomática) e elevação das transaminases pelos INNTR, IP, e INTR; nefrolitíase/urolitíase pelo IDV; nefrotoxicidade pelo IDV, e potencialmente pelo TDF; pancreatite por ddl, ddl + d4T, ddl + hidroxiureia ou ribavirina, 3TC em crianças e *rash* cutâneo por NVP > EFV; ABC, fAPV, ATV, DRV, TPV/RTV.

Os efeitos adversos com potenciais complicações a longo prazo são os efeitos cardiovasculares conferidos possivelmente por todos os IP, excepto ATV; a hiperlipidemia por todos os IP (excepto ATV), d4T e EFV (menor); a resistência à insulina/diabetes *mellitus* pelos IP e osteonecrose pelos IP.

Os efeitos adversos que comprometem a qualidade de vida são os efeitos a nível do sistema nervoso central pelo EFV, a lipodistrofia pelos IP e d4T, a intolerância do TGI pelos IP, DRV e ddl, a reacção no local de injeção pelo enfuvirtida e a neuropatia periférica pelo ddl e d4T.

INTR e INtTR

ABC	<p>Reacção de hipersensibilidade em $\approx 5\%$ (que poderá ser fatal). Os sintomas incluem anafilaxia, febre, <i>rash</i> (incluindo eritema multiforme), fadiga, diarreia, dor abdominal; sintomas respiratórios como faringite, dispneia, tosse, síndrome de stress respiratório no adulto ou falência respiratória; dor de cabeça, mau estar, letargia, mialgia, miólise, atralgia, edema, parestesia, náuseas e vômitos, úlceras da boca, conjuntivite, linfadenopatia, falência hepática e falência renal.</p> <p>Nota: não há RAM disponíveis para o ABC em monoterapia.</p> <p>> 10% SNC: dor de cabeça, fadiga e mau-estar. TGI: náuseas.</p> <p>1-10% SNC: depressão, tonturas, febre, ansiedade, sonhos alterados. Dermatológicos: <i>rash</i>. TGI: diarreia, vômitos, dor abdominal. Hematológicos: trombocitopenia. Hepáticos: elevação AST. Neuromusculares e esqueléticos: dor neuromuscular. Respiratórios: bronquite, infecção respiratória viral. Outros: reacções de hipersensibilidade, infecção.</p> <p>< 1% (Limitado a RAM importantes). Eritema multiforme, hepatotoxicidade, acidose láctica, pancreatite, síndrome <i>Stevens-Johnson</i>, necrólise epidérmica tóxica.</p>
ddl	<p>O risco de toxicidade aumenta com a terapêutica combinada.</p> <p>> 10% TGI: aumento da amilase, dor abdominal, diarreia. Neuromusculares e esqueléticos: neuropatia periférica.</p> <p>1-10% Dermatológicos: <i>rash</i>, prurido. Endócrinos e metabólicos: elevação do ácido úrico. TGI: pancreatite (a frequência é mais elevada para > 65 anos). Hepáticos: elevação TGO, GTP, fosfatase alcalina.</p> <p>Casos reportados e/ou de pós-comercialização: alopécia, reacção anafilática, anemia, anorexia, artralgia, diabetes <i>mellitus</i>, granulocitopenia, hepatite, hiperlactatemia (sintomática), hipersensibilidade, acidose láctica/hepatomegalia, leucopenia, falência hepática, mialgia, miopatia, neurite, neurite óptica, dor, despigmentação da retinal, rabdomiólise, convulsões, trombocitopenia, fraqueza.</p>

INTR e INtTR	
FTC	<p>Nota: não há RAM disponíveis para a FTC em monoterapia</p> <p>> 10% SNC: dor de cabeça, tonturas, insônia. Dermatológicas: <i>rash</i>. TGI: diarreia, náuseas, dor abdominal. Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, elevação do CPK. Respiratórios: tosse, rinite.</p> <p>1-10% SNC: sonhos alterados, depressão, neuropatia/neurite. Dermatológicas: hiperpigmentação. Endócrinos e metabólicos: elevação dos triglicéridos, distúrbios na glicemia. TGI: dispepsia, vômitos. Hepáticos: elevação das transaminases, elevação da bilirrubina. Neuromusculares e esqueléticos: mialgia, artralgia, parestesia.</p>
d4T	<p>> 10% SNC: dor de cabeça. Dermatológicas: <i>rash</i>. TGI: diarreia, náuseas, dor abdominal. Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica. Hepáticos: elevação transaminases. Outros: elevação da amilase.</p> <p>1-10% Hepáticos: elevação da bilirrubina.</p> <p>Casos reportados e/ou de pós-comercialização: Dor abdominal, reação alérgica, anemia, anorexia, arrepios, febre, hepatite, hepatomegalia, falência hepática, esteatose hepática, insônia, acidose láctica, leucopênia, fraqueza motora (grave), mialgia, pancreatite, lipodistrofia, trombocitopênia.</p>
3TC	<p>> 10% SNC: dor de cabeça, fadiga. TGI: diarreia, náuseas, dor abdominal, vômitos, pancreatite (>% em doentes pediátricos). Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica, parestesias, dor musculoesquelética.</p> <p>1-10% SNC: tonturas, depressão, febre, arrepios, insônias. Dermatológicas: <i>rash</i>. TGI: anorexia, dor abdominal, azia, elevação da amilase. Hepáticos: elevação da AST, ALT. Neuromuscular e esqueléticos: mialgia, artralgia. Respiratórios: sintomas nasais e tosse.</p> <p>< 1% (Limitado a RAM importantes). Alopecia, anafilaxia, anemia, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, hiperglicemia, elevação do CPK, acidose láctica, linfadenopatia, neuropatia periférica, prurido, aplasia eritrocitária, rabdomiólise, esplenomegalia, esteatose, estomatite, trombocitopenia, urticária, fraqueza.</p>

INTR e INtTR

TDF	<p>Nota: os ensaios clínicos envolvem também a terapêutica anti-retrovírica associada.</p> <p>> 10% TGI: náuseas, diarreia.</p> <p>1-10% SNC: dor de cabeça, depressão, tonturas, insônia. Endócrinos e metabólicos: glicosúria, hiperglicemia e hipertrigliceridemia. TGI: vômitos, flatulência, dor abdominal, anorexia. Hematológicos: neutropenia. Hepáticos: ↑ transaminases. Neuromusculares e esqueléticos: fraqueza, dor de costas, mialgia, neuropatia.</p> <p>Casos reportados e/ou de pós-comercialização: ↑ creatinina sérica, dispneia, síndrome de <i>Fanconi</i>, hipofosfatemia, acidose láctica, pancreatite, <i>rash</i>, falência renal, reação alérgica.</p> <p>Não comuns mas significativas são as RAM reportadas com outros inibidores da transcriptase reversa que incluem pancreatite, neuropatia periférica e miopatia.</p>
ZDV	<p>> 10% SNC: dor de cabeça forte, febre. Dermatológicos: <i>rash</i>. TGI: diarreia, náuseas, dor, vômitos, anorexia. Hematológicos: anemia, leucopenia, granulocitopenia. Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza.</p> <p>1-10% SNC: mau-estar, tonturas, sonolência, insônias. Dermatológicos: hiperpigmentação das unhas (azul-acastanhadas) TGI: dispepsia. Hematológicos: alterações no número de plaquetas. Neuromuscular e esqueléticos: parestesia. Respiratória: sintomas nasais e tosse.</p> <p>< 1% (Limitado a RAM importantes). Anafilaxia, angioedema, anemia aplástica, supressão medular, cardiomiopatia, icterícia colestática, confusão, granulocitopenia, ginecomastia, hepatomegalia (com esteatose), hepatotoxicidade, acidose láctica, mania, miopatia, miosite, neurotoxicidade, alterações da pigmentação oral, pancitopenia, rabdomiólise, convulsão, sonolência, síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>, flacidez, trombocitopenia, necrólise epidérmica tóxica.</p>

INNTR	
EFV	<p>> 10% SNC: tonturas*, depressão, insónia, ansiedade, dor*. Dermatológicos: <i>rash</i>*. Endócrinos e metabólicos: elevação das HDL, elevação colesterol total. TGI: diarreia*, náuseas*.</p> <p>1-10% SNC: distração, dor de cabeça*, sonolência, fadiga, sonhos alterados, nervosismo, depressão grave, alucinações. Dermatológicos: prurido. TGI: vômitos*, dispepsia, dor abdominal, anorexia. Outros: aumento da diaforese.</p> <p>< 1% (Limitado a RAM importantes). Agressividade, agitação, reacção alérgica, lipodistrofia, convulsões, falência hepática, reacção maníaca, neuropatia, reacção paranóica, síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>, suicídio, distúrbios da visão.</p> <p>(* ≥10% em doentes 3-16 anos).</p>
NVP	<p>Nota: os efeitos adversos associados a reacções potencialmente fatais são: sintomas gripais de início súbito, dor abdominal, icterícia, ou febre com ou sem <i>rash</i>. Poderão progredir para falência hepática com encefalopatia.</p> <p>> 10% Dermatológicos: <i>rash</i> (ocorre nas 1^{as} 6 semanas de terapêutica; sexo feminino associado a maior risco). Hepáticos: ALT > 250U/L; efeitos hepáticos sintomáticos mais comuns em: mulheres, mulheres com CD4+ >250 cel/ml e homens com CD4+ >400 cel/ml TGI: diarreia*, náuseas*.</p> <p>1-10% SNC: dor de cabeça, fadiga. TGI: náuseas, dor abdominal, diarreia. Hepáticos: ALT > 250U/L; co-infecção com hepatite B ou C e/ou provas de função hepática aumentadas no início da terapêutica estão associados a maior risco de ↑ das enzimas hepáticas (assintomático) ou a sintomatologia após 6 semanas do início da terapêutica.</p> <p>Casos reportados e/ou de pós-comercialização: Reacções alérgicas, anafilaxia, anemia, angioedema, artralgia, bolhas, erupções bulhosas, conjuntivite, eosinofilia, edema facial, febre, hepatite colestática e fulminante, granulocitopenia, falência hepática, necrose hepática, síndrome de hipersensibilidade, icterícia, linfadenopatia, mau-estar geral, neutropenia, lesões orais, parestesia, lipodistrofia, disfunção renal, síndrome <i>Stevens-Johnson</i>, sonolência, necrólise epidérmica tóxica, estomatite ulcerosa, urticária, vômitos.</p>
Etravirina	<p>Dor de cabeça e diarreia.</p> <p>15%: <i>rash</i></p>

IP

<p>ATV</p>	<p>> 10%: Dermatológicos: <i>rash</i> – aparecimento às 8 semanas. TGI: náuseas. Hepáticos: aumento da bilirrubina (> 2.6 x o limite superior da normalidade), aumento da amilase.</p> <p>3-10% SNC: depressão, tonturas, fadiga, febre, dor de cabeça, insónias, dor, neuropatia periférica. Endócrinos e metabólicos: lipodistrofia. TGI: dor abdominal, vômitos, diarreia. Hepáticos: icterícia, elevação das transaminases. Neuromusculares e esqueléticos: mialgia. Respiratórios: aumento da tosse.</p> <p>< 3% (Limitado a RAM importantes). Reacção alérgica, alopecia, amnésia, angiodema, «pescoço de búfalo», paragem cardíaca, diabetes <i>mellitus</i>, dislipidemia, eczema, eritema multiforme, úlcera esofágica, esofagite, atrofia facial, gota, ginecomastia, alucinação, bloqueio cardíaco, hematuria, hepatite, impotência, acidose láctica, miastenia, miocardite, miopatia, pancreatite, fotossensibilidade, prolongamento do intervalo PR, prurido, psicose, cálculos renais, falência renal, convulsões, síndrome <i>Stevens-Johnson</i>, ideação suicídio, síncope, urticária, <i>rash</i> vesiculobuloso. Possível aumento de episódios hemorrágicos em hemofílicos.</p>
<p>DRV</p>	<p>Dislipidémia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia) e hiperglicemia.</p> <p>> 10%: Neurológicos: dor de cabeça. TGI: náuseas, diarreia. Endócrinos e metabólicos: ↑ nível amilase (moderado), hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia.</p> <p>1-10%: Hiperbilirrubinemia moderada a grave. Neurológicos: dor de cabeça moderada a grave. Hepáticos: alterações da γ GT (moderado a grave), ↑ AST/SGOT (moderado a grave), ↑ ALT (SGPT) (Moderado a grave), ↑ fosfatase alcalina (moderado a grave). TGI: vômitos, diarreia (moderada a grave), dor abdominal. Dermatológicos: <i>rash</i>. Endócrinos e metabólicos: ↑ colesterol sérico (moderado), ↑ nível lipase sérica (moderado), hiperglicemia (moderada).</p> <p>Outras RAM importantes: hipoglicemia, diabetes <i>mellitus</i>, síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>.</p>

IP	
fAPV	<p>Dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia) e hiperglicemia .</p> <p>> 10%: SNC: dor de cabeça, fadiga. Dermatológicos: <i>rash</i>. TGI: náuseas, diarreia, vômitos.</p> <p>1-10%: SNC: depressão, parestesias. Dermatológicos: prurido. Endócrinos e metabólicos: hipertrigliceridemia, elevação da lipase, hiperglicemia. Hematológicos: neutropenia. Hepáticos: elevação das transaminases. Outros: formigueiro/dormência perioral.</p> <p>< 1% (Limitado a RAM importantes). Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>. Possível aumento de episódios hemorrágicos em hemofílicos.</p>
IDV	<p>Dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia) e hiperglicemia.</p> <p>> 10%: TGI: náusea. Hepáticos: hiperbilirrubinemia. Renais: nefrolitíase/urolitíase (> nas crianças).</p> <p>1-10%: SNC: dor de cabeça, insônia. TGI: dor abdominal, diarreia/vômitos, alteração do paladar. Neuromusculares e esqueléticos: fraqueza, dor nos flancos. Renais: hematúria.</p> <p>< 1% (Limitado a RAM importantes). IRA, alopecia, reações anafilactóides, angina, anorexia, hemorragias (em hemofílicos), cristalúria, ↓ hemoglobina, depressão, tonturas, disúria, eritema multiforme, febre, anemia hemolítica, falência hepática, hepatite, hiperglicemia, hipercolesterolemia, síndrome de reconstituição imunológica, nefrite intersticial (com calcificação medular e atrofia cortical), leucocitúria (grave e assintomática), mal estar, EAM, diabetes, pancreatite, parestesia (oral), prurido, pielonefrite, sonolência, síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>, urticária, vasculite, xerostomia. Possível aumento de episódios hemorrágicos em hemofílicos.</p>

IP

LPV/r

Dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia) e hiperglicemia.

> 10%:

Endócrinos e metabólicos: hipercolesterolemia, ↑ triglicéridos.
TGI: diarreia, náusea.
Hepáticos: ↑ γ GT.

2-10%:

SNC: dor de cabeça, arrepios, depressão, dor, insônia.
Dermatológicos: *rash*.
Endócrinos e metabólicos: hiperglicemia, hiperuricemia, ↓ sódio,
↓ fósforo inorgânico, ↑ amilase, ↓ libido.
TGI: alterações das fezes, dor abdominal, anorexia, vômitos, dispepsia, disfagia.
Hematológicos: ↓ plaquetas, ↓ neutrófilos.
Hepáticos: ↑ AST, ↑ ALT, ↑ bilirrubina.
Neuromusculares e esqueléticos: fraqueza muscular.
Respiratórios: bronquite.

< 2% (Limitado a RAM importantes).

Alopécia, amnésia, asma, ataxia, fibrilhação atrial, avitaminose, infecção bacteriana, necrose óssea, bradiarritmia, aumento mamário, AVC, colangite, colecistite, síndrome de *Cushing*, TVP, diabetes *mellitus*; disquinesia, dispneia, eritema multifórmico, dermatite exfoliativa, paralisia facial, síndrome gripal, disfunção hepática, falência hepática, hipertrofia, icterícia, colite láctica hemorrágica, *rash* maculopapular, enxaqueca, neuropatia, pancreatite, parestesia, neurite periférica, faringite, edema pulmonar, cálculos renais, convulsão, sonolência, síndrome de *Stevens-Johnson*, *tinitus*, veias varicosas, vasculite. Possível aumento de episódios hemorrágicos em hemofílicos.

NFV

Dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia) e hiperglicemia.

> 10%:

TGI: diarreia.

2-10%:

Dermatológicos: *rash*.
TGI: náusea, flatulência.
Hematológicos: alterações de hemoglobina, linfócitos, neutrófilos.
Hepáticos: distúrbios nas: ALT, AST.
Outras: alterações de CK.

< 2% (Limitado a RAM importantes).

Irite aguda, reação alérgica, ↑ amilase, anemia, anorexia, ansiedade, artralgia, lombalgia, bilirrubinemia, lipodistrofia, ↑ CPK, desidratação, depressão, diaforese, tonturas, dispepsia, dispneia, dor epigástrica, febre, foliculite, ↑γ GT, hemorragia TGI, dor de cabeça, hepatite, hiperquinesia, hiperglicemia, hiperlipidemia, reação de hipersensibilidade, hiperuricemia, hipoglicemia, insônia, icterícia, cálculos renais, ↑ desidrogenase láctica, leucopenia, *rash* maculopapular, acidose metabólica, mialgia, miastenia, dor, miopatia, pancreatite, parestesia, prurido, prolongamento QTc, convulsões, disfunção sexual, alterações do sono, sonolência, ideação suicida, trombocitopenia, *torsade de pointes*, urticária, vômitos, astenia. Possível aumento de episódios hemorrágicos em hemofílicos.

IP	
RTV	<p>Dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia) e hiperglicemia.</p> <p>> 10%: TGI: diarreia, náuseas, vômitos, alterações no paladar. Endócrinos e metabólicos: ↑ triglicéridos. Hematológicos: anemia, ↓ leucócitos. Hepáticos: ↑ γ GT. Neuromusculares e esqueléticos: fraqueza muscular.</p> <p>1-10%: Cardiovasculares: vasodilatação. SNC: febre, dor de cabeça, mal estar, tonturas, insônia, sonolência, alterações de raciocínio. Dermatológicos: <i>rash</i>. Endócrinos e metabólicos: hiperlipidemia, ↑ ácido úrico, ↑ glucose. TGI: dor abdominal, anorexia, obstipação, dispepsia, flatulência, irritação da garganta. Hematológicos: neutropenia, eosinofilia, neutrofilia, TP prolongado, leucocitose. Hepáticos: ↑ provas de função hepática. Neuromusculares e esqueléticos: ↑ CPK, mialgia, parestesia. Respiratórios: faringite. Outros: diaforese, ↑ potássio, ↑ cálcio.</p> <p>< 1% (Limitado a RAM importantes). Distúrbios da visão, supressão adrenal (coadministração com fluticasona), insuficiência adrenal, reações alérgicas, isquemia cerebral, trombose venosa cerebral, icterícia colestática, síndrome de <i>Cushing</i>, desidratação, demência, diabetes <i>mellitus</i>, dispneia, eritema multiforme, dermatite exfoliativa, hemorragia do TGI, alucinações, hepatite, pneumonia intersticial, enxaqueca, neuropatia, hipotensão ortostática, pancreatite, paralisia, EAM, fotosensibilidade, lipodistrofia, IRA, convulsão, síncope, vasoespasmo (coadministração com alcalóides da ergotamina), vertigens. Possível aumento de episódios hemorrágicos em hemofílicos.</p>

IP

<p>SQV</p>	<p>Dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia) e hiperglicemia.</p> <p>10%: TGI: diarreia, náuseas.</p> <p>1-10%: Cardiovasculares: dor no peito. SNC: ansiedade, depressão, fadiga, dor de cabeça, insônia, dor. Dermatológicos: <i>rash</i>, verrugas. Endócrinos e metabólicos: ↑ amilase sérica, hiperglicemia, hipoglicemia, hipercaliemia, alterações da libido. TGI: desconforto abdominal, dor abdominal, anorexia, ulceração da boca, obstipação, dispepsia, flatulência, alterações do paladar, vômitos. Hepáticos: ↑ AST/ ALT/ bilirrubina. Neuromusculares e esqueléticos: ↑ CPK, fraqueza muscular, parestesia. Renais: ↑ CK.</p> <p>< 1% (Limitado a RAM importantes). Anemia mieloblástica aguda, ↑ fosfatase alcalina, reação alérgica, ascite, ataxia, erupção bulhosa da pele, ↑ cálcio, colangite, exacerbação da doença hepática crônica, confusão, ↓ hemoglobina, anemia hemolítica, hepatite, hipocaliemia, icterícia, ↑ provas função renal, neuropatia, dor, pancreatite, poliartrite, hipertensão portal, convulsões, ↓ fosfatase sérica, síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>, síncope, trombocitopenia, tromboflebite, ↑ triglicéridos, dor no quadrante superior abdominal, possível aumento de episódios hemorrágicos em hemofílicos.</p>
<p>TPV</p>	<p>Dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia) e hiperglicemia.</p> <p>> 10%: TGI: diarreia. Dermatológicos: <i>rash</i> (> sexo feminino). Endócrinos e metabólicos: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia.</p> <p>1-10%: SNC: astenia, alterações de humor, vertigens, lentidão de raciocínio ou movimento, fadiga, dor de cabeça, insônia. TGI: dor abdominal, náuseas, vômitos. Psiquiátricos: depressão. Outros: bronquite, febre.</p> <p>< 1%: Respiratórios: tosse.</p> <p>Outros: Endócrinos e metabólicos: hiperglicemia. Hepáticos: hepatite (eventualmente fatal) - risco aumentado em doença hepática pré-existente ou em doentes polimedicados. Possível aumento de episódios hemorrágicos em hemofílicos.</p> <p>Casos raros fatais e não fatais de hemorragia intracraniana (maior risco em doentes com co-morbilidades como por exemplo lesões SNC, traumatismo craniano, cirurgia recente, coagulopatia, hipertensão, ou sob terapêutica anticoagulantes/antiplaquetários).</p>

Inibidores da fusão	
ENF	<p>> 10% SNC: insónia. Locais: reacções no local de injeção.</p> <p>1-10% SNC: depressão, ansiedade. Dermatológicos: prurido. Endócrinos e metabólicos: perda de peso, anorexia. TGI: ↑ triglicéridos, ↓ apetite, obstipação, dor abdominal, pancreatite, alterações de paladar, ↑ amilase sérica. Hematológicos: eosinofilia, anemia. Hepáticos: aumento das transaminases. Locais: infecção no local da injeção. Neuromusculares e esqueléticos: neuropatia, fraqueza muscular, mialgia. Ocular: conjuntivite. Respiratórios: tosse, pneumonia, sinusite. Outros: infecções, sintomas gripais, linfadenopatia.</p> <p>< 1% (Limitado a RAM importantes). Glomerulonefrite, síndrome de <i>Guillain-Barré</i>, esteatose hepática, hiperglicémia, reacções de hipersensibilidade, neutropenia, falência ou insuficiência renal, paralisia do sexto par craniano, hepatite tóxica, necrose tubular, agravamento da reacção da hipersensibilidade ao ABV, trombocitopenia.</p>
Antagonista CCR5	
MVC	<p>≥ 1% Exames complementares de diagnóstico: aumento das enzimas alanina, aminotransferase, aspartato aminotransferase, gamaglutamiltransferase, diminuição do peso. Doenças do sistema nervoso: tonturas, parestesias, disgeusia, sonolência. Doenças respiratórias: tosse. Doenças gastrointestinais: náuseas, vômitos, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, obstipação. Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: erupção, prurido. Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: espasmos musculares, dor lombar. Perturbações gerais: astenia. Perturbações do foro psiquiátrico: insónia.</p> <p>> 1% Cardiopatias: enfarte do miocárdio, isquemia do miocárdio. Doenças do sangue e do sistema linfático: pancitopenia, neutropenia linfodenopatia. Doenças do sistema nervoso: perda de consciência, epilepsia, pequeno mal epiléptico, convulsão, paralisia facial, polineuropatia, arreflexia. Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: dificuldade respiratória, broncospasmo. Doenças gastrointestinais: pancreatite, hemorragia rectal. Doenças renais e urinárias: falência renal, poliúria. Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: miosite. Infecções: pneumonia. Afeções hepatobiliares: cirrose hepática. Perturbações do foro psiquiátrico: alucinação.</p>

Tabela 7- Contra-Indicações dos ARV (Fármaco-Não Fármaco)

Abacavir	Hipersensibilidade conhecida. Insuficiência hepática grave a moderada. Não recomendado durante a gravidez (não foi estabelecida a segurança).
Atazanavir	Hipersensibilidade conhecida. Insuficiência hepática moderada a grave. Não existem dados adequados sobre a sua utilização na mulher grávida. Os estudos em animais não mostraram evidência de toxicidade selectiva no desenvolvimento ou de efeitos na função reprodutiva e na fertilidade. Só deverá ser utilizado na gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco.
Darunavir	Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. Doentes com comprometimento hepático grave (Classe C de <i>Child-Pugh</i>). Só deve ser administrado em associação com 100 mg de ritonavir durante a gravidez se o potencial benefício justificar o risco potencial.
Didanosina	Hipersensibilidade conhecida. Deve ser usada com precaução nos doentes com antecedentes de pancreatite. Durante a gravidez apenas deve ser considerado se for claramente indicado e se o potencial benefício for superior ao possível risco.
Efavirenz	Hipersensibilidade conhecida. Insuficiência hepática (grau C de <i>Child-Pugh</i>). O efavirenz não deve ser usado durante a gravidez, excepto se não existirem outras opções de tratamento adequadas. Contra-indicado no 1º trimestre da gravidez.
Enfuvirtida	Hipersensibilidade conhecida. Só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.
Emtricitabina	Hipersensibilidade conhecida. A emtricitabina só deve ser utilizada durante a gravidez quando estritamente necessário. Só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.
Estavadina	Hipersensibilidade conhecida. Utilizar com precaução nos doentes com antecedentes de neuropatia periférica (têm maior risco de desenvolver neuropatia), pancreatite e insuficiência hepática. Não deverá ser utilizado durante a gravidez. Só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto. A experiência clínica na mulher grávida é limitada, mas foram relatadas anomalias congénitas e abortos.
Fosamprenavir	Hipersensibilidade conhecida. Insuficiência hepática grave. Precaução em doentes hemofílicos do tipo A e B. Só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.
Indinavir	Hipersensibilidade conhecida. Só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.

Lamivudina	Hipersensibilidade conhecida. Deve ser suspenso imediatamente se surgirem sinais clínicos, sintomas ou anomalias laboratoriais sugestivas de pancreatite. Não é recomendada a administração durante os três primeiros meses de gravidez.
Lopinavir/ ritonavir	Hipersensibilidade conhecida. Insuficiência hepática grave. Precaução em doentes hemofílicos do tipo A e B. O uso em crianças com menos de 2 anos de idade não está recomendado por serem limitados os dados de segurança e eficácia. Só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.
Maraviroc	Hipersensibilidade à substância activa ou ao amendoim e à soja, ou a qualquer um dos excipientes.
Nelfinavir	Hipersensibilidade conhecida. Utilizar com precaução na insuficiência renal e hepática. O uso em crianças com menos de 3 anos de idade não está recomendado por serem limitados os dados de segurança e eficácia. Precaução em doentes hemofílicos do tipo A e B. Só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.
Nevirapina	Hipersensibilidade conhecida. Não deve ser readministrada a doentes que tenham desenvolvido, em tratamentos anteriores, <i>rash</i> cutâneo grave e/ou com sintomas constitucionais, reacções de hipersensibilidade ou hepatite clínica associada à nevirapina, que tenham causado a interrupção definitiva do fármaco. Insuficiência hepática grave ou quando, num pré-tratamento ou durante o tratamento com nevirapina, os níveis das transaminases hepáticas, AST e ALT, se elevaram para valores 5 vezes superiores ao limite superior do intervalo normal. Só deve ser reintroduzida quando os valores basais das transaminases se encontrem estabilizados (< 5). Só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.
Ritonavir	Hipersensibilidade conhecida. Doença hepática descompensada. Precaução em doentes com diarreia crónica ou má-absorção e na insuficiência renal. Precaução em doentes hemofílicos do tipo A e B. A solução oral contém álcool, assim deve ser evitada a administração concomitante com dissulfiram ou medicamentos com reacções tipo dissulfiram (por ex. metronidazol), mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco elevado (doença hepática ou epilepsia). Só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.
Saquinavir	Hipersensibilidade conhecida. Doença hepática descompensada. Precaução em < 16 anos e > 60 anos (a experiência é limitada). Precaução em doentes hemofílicos do tipo A e B. Só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.

<p>Tenofovir</p>	<p>Hipersensibilidade conhecida. Precaução em < 18 anos. Deve ser evitado em doentes previamente tratados com anti-retrovirais que apresentem estirpes com a mutação K65R . Só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.</p>
<p>Tipranavir</p>	<p>Hipersensibilidade conhecida. Insuficiência hepática moderada ou grave (<i>Child-Pugh</i> Classe B ou C). Não deve ser iniciado em doentes com valores pré-tratamento de AST e ALT superiores a 5 x LSN, enquanto os valores basais de AST e ALT não estiverem estabilizados, abaixo de 5 x LSN, exceptuando se o potencial benefício for superior ao risco potencial. Suspender em doentes com aumentos de AST ou ALT superiores a 10 x LSN ou, que desenvolvam sinais ou sintomas de hepatite clínica. Precaução em doentes hemofílicos do tipo A e B. Só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.</p>
<p>Zidovudina</p>	<p>Hipersensibilidade conhecida. As formulações orais não devem ser administradas a doentes com o número de neutrófilos anormalmente baixo (< 0,75 x 10⁹/l) ou níveis de hemoglobina baixos (< 7,5 g/dl ou 4,65 mmol/l). Contra-indicado em recém-nascidos com hiperbilirrubinémia que exijam outros tratamentos que não a fototerapia, ou com níveis de transaminases 5 x > LSN.</p>

Tabela 8 - ARV e Gravidez; ARV e Amamentação

Tabela 8.1 - ARV e Gravidez

Classes de ARV		AR	Categoria FDA gravidez
Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (INTR)		Abacavir	C
		Didanosina	B
		Emtricitabina	B
		Estavadina	C
		Lamivudina	C
		Zidovudina	C
Inibidores da transcriptase reversa nucleotídeos (INtTR)		Tenofovir	B
Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (INNTR)		Efavirenz	D
		Etravirina	-
		Nevirapina	C
Inibidores da protease (IP)		Atazanavir	B
		Darunavir	B
		Fosamprenavir	C
		Indinavir	C
		Lopinavir	C
		Nelfinavir	B
		Ritonavir	B
		Saquinavir	B
		Tipranavir	C
Inibidores da entrada	Inibidores da fusão	Enfuvirtida	B
	Antagonistas CCR5	Maraviroc	-
		Vicriviroc	-
Inibidores da integrase		Elvitegravir	-
		Raltegravir	-

Categorias FDA - Gravidez

A	Estudos controlados, na mulher grávida, não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez, nem evidência de risco nos últimos trimestres.
B	Estudos em animais não conseguiram demonstrar risco para o feto e não há estudos controlados em mulheres grávidas.
C	Estudos de reprodução em animais demonstraram efeitos adversos no feto e não existem estudos controlados em humanos, mas os potenciais benefícios poderão garantir a utilização do fármaco em mulheres grávidas se estes ultrapassarem os potenciais riscos para o feto.
D	Há evidência de risco fetal humano baseado em dados de reações adversas de estudos investigacionais ou de pós-comercialização, em humanos, no entanto, o potencial benefício/risco poderá garantir a utilização do fármaco em mulheres grávidas.
X	Estudos em animais ou em humanos demonstraram anormalidades no feto e/ou evidência de risco fetal em humanos, baseados em estudos investigacionais ou de experiência pós-comercialização, e os riscos envolvidos na utilização do fármaco na grávida são superiores aos potenciais benefícios.

Tabela 8.2 - ARV e Amamentação

A fim de minimizar a transmissão vertical pós-natal, nos Estados Unidos, o *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC recomenda que as mulheres infectadas com o VIH não amamentem, recomendando-se o uso de leites artificiais.

Embora os ARV sejam considerados seguros na gravidez, não é claro se há atraso no desenvolvimento ou efeitos adversos graves na criança exposta ao leite materno. São necessários mais estudos que avaliem a segurança na criança alimentada com leite materno de mãe sob terapêutica anti-retrovírica.

Segundo *Gaillard* e colaboradores, a dose diária de ARV ingerida pela criança é 10 a 20 vezes mais baixa que a dose terapêutica, sendo o risco de toxicidade igualmente baixo. No entanto, é importante ter em conta que o Síndrome de *Stevens-Johnson* associado à nevirapina não é dose-dependente.

São necessários estudos de farmacocinética de ARV e de desenvolvimento de resistência vírica no leite materno.

Tabela 9 - ARV: Indutores, Substratos e Inibidores Enzimáticos

Isoenzimas do citocromo P450										
	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	UGT1A1
Indutores	Forte		NVP						NVP	
	Fraco	RTV	EFV	RTV					EFV RTV	
Substratos	Major		EFV			NFV	RTV		ATV DRV EFV NVP APV IDV RTV NFV SQV MVC	
	Minor	RTV	ZDV	NVP RTV	ZDV APV NFV	ZDV	NVP IDV NFV SQV		ZDV LPV	

Isoenzimas do citocromo P450										
	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	UGT1A1
Inibidores	Forte	TPV*			TPV*	TPV*	RTV TPV*		ATV DRV APV IDV RTV NFV SQV (moderado)	ATV
	Fraco	TDF ATV NVP NFV MVC	NFV MVC	EFV IDV NFV RTV SQV MVC	ATV MVC	EFV APV NFV SQV MVC	NVP IDV NFV SQV MVC	RTV	EFV NVP MVC	ATV

O TPV é um substrato e indutor do CYP P450-3A. O efeito rede do TPV co-administrado com RTV 200 mg é a inibição do CYP3A4.

O TPV é um substrato, inibidor fraco e potente indutor da glicoproteína-P. O efeito rede em estado estacionário do TPV co-administrado com RTV é a indução da glicoproteína-P.

Estudos em microsomas hepáticos demonstraram que o TPV é um inibidor de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6.

O potencial efeito rede de TPV/RTV no CYP2D6 é inibição, porque o RTV é inibidor do CYP2D6. O efeito rede in vivo do TPV administrado com RTV nos CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19 é desconhecido. Não existem dados que indiquem se o TPV inibe ou induz as glucoronosil-transferases e se o TPV induz CYP1A2, CYP2C9, e CYP2C19.

Tabela 10 – Interações e Contra-indicações de ARV com outros Fármacos, Produtos Naturais, Substâncias Ilícitas e outras

	ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	EFV	NVP	ETV	APV	ATV	DRV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	MVC	RGV	EVG/R
Analgésicos																						
Alfentanil								o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Ác. Acetilsalicílico								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		
Buprenorfina							√	o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	√	√
Diamorfina								√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	√	√
Fentanilo								o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	√	√
Ibuprofeno								√	√		√	√	√	√	√	√	o	√	√	√		
Metadona	o	o		√	o	√	o	o	o	√	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	√	√
Morfina								√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	√	√
Paracetamol								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		
Petídina (Meperidina)								√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	√	√
Piroxicam								√	√		o	o	o	o	o	o	o	x	o	o		
Tramadol								o	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Anestésicos gerais																						
Enflurano								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		
Halotano								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		
Ketamina								o	o		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		

	ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	EFV	NVP	ETV	1APV	ATV	DRV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	MVC	RGV	EVG/R	
Ansiolíticos / hipnóticos / sedativos																							
Alprazolam								0	0		0	0	0	0	X	0	0	0	0	0			
Clordiazepóxido								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√			
Clorazepato								0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Diazepam								0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Estazolam								0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Flurazepam								0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Lorazepam								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√			
Midazolam								X	0		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0	√	
Oxazepam								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√			
Temazepam								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√			
Triazolam								X	0		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Zolpidem								0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Antiagregantes plaquetários e anticoagulantes																							
Clopidogrel								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√			
Varfarina								0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	EFV	NVP	ETV	fAPV	ATV	DRV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	MVC	RGV	EVG/R
Antiarrítmicos																					
							o	o		x	o	x	x	x	x	x	x	x			
Amiodarona							o	o		x	o	x	x	x	x	x	x	x			
Flecainida							o	o		x	x	x	x	x	o	x	x	x			
Lidocaina							o	o		o	o	x	o	o	o	o	o	o			
Mexiletina							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
Propafenona							o	o		x	x	x	o	o	o	x	x	x			
Quinidina							o	o		o	x	x	o	o	x	x	x	x			
Anticonvulsivantes																					
Carbamazepina							o	o		o	o	x	o	o	o	o	o	o	o	o	
Clonazepam							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
Etosuximida							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
Fenitoína	o					o	o	o		o	o	x	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Fenobarbital	o						o	o		o	o	x	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Gabapentina							√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
Lamotrigina							√	√		√	√	√	√	o	√	o	√	√			
Valproato						o	√	o		√	o	√	√	o	o	o	√	o			
Vigabatrina							√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			

ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	EFV	NVP	ETV	fAPV	ATV	DRV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	MVC	RGV	EVG/R
Antidepressivos																					
							√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
							√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
							√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
							√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
							√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
Antidiabéticos orais																					
							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
							√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
							√	o		√	√	√	√	√	√	√	?	√			
							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
Antifúngicos																					
					o	o	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
	o						o	x		√	o	o	o	o	o	o	√	o	o	o	√
	o					o	√	o		√	√	√	√	√	√	√	√	o	o	o	√
						o	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			

ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	EFV	NVP	ETV	fAPV	ATV	DRV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	MVC	RGV	EVG/R
Antifúngicos																					
	o						o	o		o	o	o	o	o	√	o	o	o	o	o	√
						√	√	o		?	o	o	?	o	?	o	√	o			
						√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
							x	o		o	o	o	o	x	o	x	o	o			
Anti-histamínicos																					
							x	o		x	x	x	x	x	x	x	x	x			
						√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
						o	o	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
							x	o		x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Antimicobacterianos / S/Antibacterianos																					
	o					√	√	√		√	√	o	√	√	√	o	√	√			
							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
						√	√	√		√	o	o	√	o	√	o	√	o			
	o						√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
				√		o	o	o		√	o	o	√	o	√	o	√	o	o		
							√	√		√	√	√	√	√	√	o	√	√			
							√	√		√	√	√	√	√	√	o	√	√			
	√		o	o		o	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	o	o	√	

ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	EFV	NVP	ETV	fAPV	ATV	DRV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	MVC	RGV	EVG/R
Antimicrobacterianos / S/Antibacterianos																					
Dapsona	√					o	√	√		o	√	√	√	√	√	√	o	o			
Eritromicina							√	o		o	√	o	√	o	√	o	√	o			
Estreptomina				o			√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
Etambutol							√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
Haloantrina							o	o		x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Isoniazida							√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
Mefloquina							√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
Metronidazol							√	√		o	o	o	√	o	√	o	√	o			
Ofloxacina							√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
Pentamidina					o		√	√		√	√	√	√	√	√	o	√	√			
Pirazinamida							√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
Pirimetamina						o	√	√		√	√	√	√	√	√	o	√	√			
Primaquina							?	?		?	?	?	?	?	?	?	?	?			
Proguanil							√	√		√	√	√	√	√	√	o	√	√			
Quinino							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
Rifabutina	√					√	o	o	√	o	o	o	o	o	o	o	o	o	√		√
Rifampicina	o				√	o	o	x		x	x	x	x	x	x	o	x	x	o	o	o
Sulfadoxina/ Pirimetamina							√	√		√	√	√	√	√	√	o	√	o			
Tetraciclinas							√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			

	ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	EFV	NVP	ETV	fAPV	ATV	DRV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	MVC	RGV	EVG/R
Antineoplásicos																						
Ciclofosfamida								o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Doxorrubicina					o		o	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		
Pacitaxel								o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Vimblastina						o	o	o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Vincristina						o	o	o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Antipsicóticos / Neurolépticos																						
Clorpromazina							√	√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Clozapina							√	√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Haloperído							√	√	√		√	o	o	o	o	o	o	o	√	√		
Olanzapina							o	o	o		o	o	o	o	o	√	o	√	√			
Pimozida							x	o	o		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Risperidona							√	√	√		√	√	o	√	√	√	o	√	√			
Tioridazina							√	√	√		√	√	o	√	√	√	o	√	√			

	ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	EFV	NVP	ETV	fAPV	ATV	DRV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	MVC	RGV	EVG/R
INTR ou INtTR																						
3TC	o	o	x	-	√	o	√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
ABC	-			o		o	√	√	√*		√	√	√	√	√	√	√	√	o			√
D4T		x	√	√	-	√	x	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
ddl		-		o	x	x	√	√	√	√	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		√
FTC			-	x	√	√	√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		√
TDF	o	x	√	o	√	-		√	√	√	√	o	√	√	o	√	o	√	√	√	√	√
ZDV	√	√	√	√	x		-	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	o	√		√
INNTR																						
EFV	√	√	√	√	√	√	√	-	o	x	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
NVP	√*	√	√	√	√	√	√	o	-	x	o	o	√	o	o	o	√	o	o	√		√
Etravirina	√	√	√	√	√	√	√	x	x	-												
IP																						
fAPV	√	o	√	√	√	o	√	o	o	o	-	o	o	√	o	√	o	o	o	o	o	√
ATV	√	o	√	√	√	o	√	o	o	√	o	-	√	x	o	o	o	o	o	o	o	o
DRV	√	o	√	√	√	o	√	o	√	√	o	√	-	o	x	o	o	x	o	o	o	√
IDV	√	o	√	√	√	o	√	o	o	x	√	x	o	-	o	o	o	o	o	o	o	
LPV	o	o	√	√	√	o	√	o	o	√	o	o	x	o	-	o	o	o	o	o	o	o
NFV	√	o	√	√	√	o	√	o	o		√	o	o	o	o	o	o	√	o	o	o	
RTV	√	o	√	√	√	o	√	o	√	x	o	o	o	o	o	o	-	o	o	o	o	o
SQV	√	o	√	√	√	o	√	o	o	x	o	o	x	o	o	o	o	-	o	o	o	o
TPV	o	o	√	√	√	o	o	o	o	x	o	o	o	o	o	o	o	o	-	√		√

	ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	EFV	NVP	ETV	fAPV	ATV	DRV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	MVC	RGV	EVG/R
Outros ARV																						
MVC	√	√	√	√	√	√	√	o	o												-	o
EVG	√	√	√	√	√	√	√	o	o												o	-
RGV	o	√	√	√	√	√	√	o	o				o	√	√	√	√	√	√	√		
Antivíricos																						
Aciclovir						o	√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		
Adefovir						o	√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	o	√	√		
Cidofovir						o	√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		
Foscarnet		√		x	√	o	√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		
Ganciclovir		o		x	√	o	o	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		
Ribavirina	√	x		o	o	√	√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Valaciclovir						o	√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		
Bloqueadores beta																						
Atenolol							√	√	√		√	o	o	√	o	√	o	√	o	o		
Bisoprolol							√	√	√		√	o	o	√	o	√	o	√	o	o		
Carvedilol							o	o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Metoprolol							√	√	√		o	o	o	√	o	√	o	√	o	o		
Propranolol							√	√	√		√	o	o	√	o	√	o	√	o	o		

	ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	EFV	NVP	ETV	fAPV	ATV	DRV	IDV	LPV	NFV	RTV	SGV	TPV	MVC	RGV	EVG/R
Bloqueadores / Antagonistas canais cálcio																						
Amlodipina								o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Diltiazem								o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Nicardipina								o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Nifedipina								o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Verapamilo								o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Broncodilatadores																						
Teofilina								√	√		√	o	o	√	o	√	o	√	o	o		
Substâncias ilícitas / Recreacionais																						
Gamahidro-xibutirato								√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Marijuana								√	√		√	o	o	√	o	√	o	o	?			
MDMA (Ecstasy)								√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Metanfetamina								√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Esteroides																						
Acetato de megestrol							√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	o		
Budesonida								√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Dexametasona								o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Etinilestradiol						√		o	o	√	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	√	
Fluticasona								√	√		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o		
Nandrolona								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	o		

ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	EFV	NVP	ETV	fAPV	ATV	DRV	IDV	LPV	NFV	RTV	SGV	TPV	MVC	RGV	EVG/R
Esteroides																					
							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
					√		o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
							o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
	√	*								o	√	√	√	√	√	√	√	√			
Fármacos que actúan no TGI																					
							√	√		o	o	√	o	√	?	?	√	o			o
			√			√	o	√		o	o	√	√	√	√	√	√	o			
						x	x	o		x	x	x	x	x	x	x	x	x			
						√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
						o	o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o			
						√	√	√		o	o	√	o	√	√	√	√	√			
						√	√	√		o	x	√	√	√	x	o	√	o			
	√					√	√	√		√	o	o	√	o	√	o	o	o			
	√					√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	?	√			
						√	√	√	√	o	x	√	o	o	x	√	o	√		√	√
						√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	o			
	√		√			√	√	√	√	o	o	√	√	√	√	√	√	√			o
	√					√	√	√	√	o	o	√	√	√	√	√	√	√			o

★ Risco de pancreatite

	ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	EFV	NVP	ETV	fAPV	ATV	DRV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	MVC	RGV	EVG/R
Imunomoduladores																						
Interferão Alfa				o	o		o	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		
Peginterferão Alfa-2								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Imunossuppressores																						
Ciclosporina							o	o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
Micofenolato	o					o	o	o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
Sirolimus							o	o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
Tacrolimus							o	o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
Suplementos nutricionais																						
Alho								o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
Equinácea								o	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
Cardo mariano								o	o		o	o	o	√	o	o	o	o	o	o	o	
Erva de S.João								x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	√
Quercetina								?	?		?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
Sumo de Laranja de Seville								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Sumo de Toranja								√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Vitamina E								√	√		x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	

Legenda: - Sem interação significativa; - Contra-indicação; - Interação; - Interação; - Sem dados, mas possível interação; - Sem dados

* A EACS contra-indica a associação da NVP+ABC em doentes a iniciar terapêutica anti-retrovírica adaptado e traduzido de: www.hiv-druginteractions.org (actualizado em Setembro de 2007) - acedido em Janeiro de 2008
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00102102> - acedido em Setembro de 2007

Nota: ENF sem interações significativas a referir. No entanto, numa sub-análise do estudo RESIST observou-se o aumento da C_{min} de TPV/r (150 %), LPV/r (19%) e SQV/r (39%). De momento não há recomendação de ajustes de dose.

Tabela 11- Interações ARV e Substâncias Ilícitas, Estupefacientes, Psicotrópicos, Benzodiazepinas e outros Fármacos de Abuso

	Interação com ARV	Efeito da interação	Recomendações
Álcool	↑ conc. ABC (41%)	Risco de toxicidade	-
Anfetaminas	RTV ↑ conc. das anfetaminas. Metabolização pelo CYP2D6.	Hipertensão, hipertermia, convulsões, arritmias, taquicardia, taquipneia.	Não prescrever RTV ou LPV/RTV, nem em doses baixas. Pode ser fatal ⁽¹⁾ . Evitar combinação com RTV, se possível; alternativamente, começar com 25% a 50% da quantidade inicial de anfetamina usada ⁽²⁾ .
Barbitúricos	Potencial interação devido ao fenobarbital e outros barbitúricos serem indutores potentes do CYP3A4.		Evitar administração concomitante com outros indutores potentes do CYP3A4.
Benzodiazepinas (Midazolam, Triazolam, Alprazolam e Flunitrazepam)	Potencial interação devido à metabolização pelo CYP3A4.	IP - hipersedação. NVP - síndrome de abstinência.	Evitar uso concomitante com todos os IP e EFV.
Buprenorfina	CYP3A4 e CYP2C8 responsáveis por 65% e 30% da produção de norbuprenorfina. Potencial interação com inibidores do CYP3A4 (↓ metabolização). Potencial interação por provável inibição da glucoronidação pelo ATV.	Possível toxicidade opiácea.	Monitorizar toxicidade opiácea. Iniciar buprenorfina em doses reduzidas com monitorização terapêutica até resultados de novos estudos.
	Potencial interação com indutores de CYP3A4 (↑ metabolização) ex: NVP, EFV ou TPV.	Possível síndrome de abstinência a opiáceos.	Monitorizar sintomas de abstinência a opiáceos.

	Interação com ARV	Efeito da interação	Recomendações
Cocaína	Potencial interação por metabolização pelo CYP3A4.	IP e EFV ↑ níveis de cocaína – <i>overdose</i> . NVP – metabolito hepatotóxico.	Monitorizar possível hepatotoxicidade.
Codeína	Potencial interação por: • Glucoronidação UGT2B7, UGT2B4 a codeína 6 – glucoronido (80%); • N-demetilação a norcodeína CYP3A4 (10%); • O-demetilação a morfina CYP2D6 (10%).	↓ níveis de morfina: inibição CYP 2D6, 3A4 ou indução UGT2B7 (menos substrato para a via 2D6).	Síndrome de abstinência de opiáceos e perda de analgesia – monitorizar.
		↑ níveis de morfina: inibição 3A4 (levando à via 2D6).	Monitorizar toxicidade opiácea (i.e., miose, tonturas, ↓ frequência respiratória, obstipação, hipotensão, bradicardia).
Fenciclidina (PCB)	Potencial interação por: metabolização – CYP3A4.	Possível ↑ dos níveis com ARV. Convulsões, hipertensão, rabdomiólise, hipertermia.	Usar com precaução com inibidores do CYP450. Monitorizar toxicidade.
Gamahidroxibutirato (GHB)	Potencial interação por: metabolização pelo CYP2D6 levando a ↑ dos níveis/prolongamento de efeito do GHB (principalmente pelo RTV).	Actividade mioclónica ou convulsão, bradicardia, depressão respiratória, perda de consciência.	Usar com precaução com inibidores do CYP450. Atenção aos sintomas/sinais de toxicidade ao GHB. Não prescrever IP, nem em doses baixas.
Heroína	Metabolização – plasmática	NFV, RTV ⇒ síndrome de abstinência.	Sem interações clinicamente significativas. No entanto as interações com ARV são semelhantes às da metadona. Assim, alguns IP e os INNTR poderão resultar em síndrome de abstinência opiácea e perda de analgesia (monitorizar).

	Interação com ARV	Efeito da Interação	Recomendações
Hidrocodona	<p>Potencial interação por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYP2D6 a hidromorfona • CYP3A4 a norhidrocodona 	<p>↓ níveis de hidromorfona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inibição da 2D6; • indução 3A4 (menos substrato para a via 2D6) <p>↑ níveis de hidromorfona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inibição 3A4 (levando à via 2D6). <p>Possível síndrome de abstinência e perda de analgesia apesar da contribuição da hidromorfona para o efeito analgésico não estar estabelecido. Possível toxicidade opiácea.</p>	<p>Possível síndrome de abstinência opiácea e perda de analgesia – monitorizar.</p> <p>Monitorizar toxicidade opiácea (i.e., miose, tonturas, ↓ frequência respiratória, obstipação, hipotensão, bradicardia).</p>
Dietilamida de Ácido Lisérgico (LSD)	Metabolização desconhecida.	Alucinações, agitação, psicose, <i>flashbacks</i> .	<p>Usar com precaução com inibidores do CYP450.</p> <p>Monitorizar toxicidade.</p>
Metilenedioxi-metamfetamina MDMA (Ecstasy)	<p>Potencial interação por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • possível ↑ dos níveis com IP. • metabolização pelo CYP2D6 (30%) 	Hipertermia, hiponatremia, arritmias, tremores, hiperreflexia, sudação, convulsões, taquicardia, rabdomiólise.	<p>Evitar o uso concomitante com RTV.</p> <p>Alternativamente usar 25% a 50% da quantidade usual de MDMA e estar atento a sinais de toxicidade.</p> <p>Recomendar a boa hidratação, evitar o álcool e fazer pausas durante a dança ⁽²⁾.</p> <p>Não prescrever IP, nem em doses baixas – poderá ser fatal ⁽¹⁾.</p>

	Interação com ARV	Efeito da interação	Recomendações
Meperidina / Peptidina	<p>Metabolização a normeperidina por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hidrólise; • demetilação pelo CYP (2B6>3A4>2C19). 	<p>↓ AUC da meperidina e ↑ AUC da normeperidina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • possível síndrome de abstinência; • possível risco de convulsões com a acumulação de normeperidina. 	<p>Monitorizar sinais/sintomas de síndrome de abstinência (i.e., lacrimejo, rinorreia, diaforese, agitação, insónias, pupilas dilatadas, erecção pilosa).</p> <p>Avaliar nível de analgesia.</p> <p>Evitar combinação com RTV em IR e em doentes que utilizem meperidina regularmente para analgesia ou com fins recreacionais devido ao risco de neurotoxicidade.</p>
Metadona	<p>Potencial interação por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metabolização pelo CYP3A4 	<p>Indutores CYP – ↓ níveis de metadona.</p> <p>Inibidores CYP – ↑ níveis de metadona.</p>	-
		ABC – ↓ ligeiramente níveis metadona.	Risco de síndrome de abstinência baixo.
		dDI EC – sem alterações.	-
		FTC – não estudada - sem interações conhecidas.	-
		3TC – não reportada – sem interações conhecidas.	-
		d4T – ↓ níveis do AR: significado clínico desconhecido.	-
		TDF – não reportado – sem interações conhecidas.	-

	Interação com ARV	Efeito da interação	Recomendações
Metadona	Potencial interação por: <ul style="list-style-type: none"> • Metabolização pelo CYP3A4 	ZDV - Inibe metabolismo da ZDV ⇒ ↓ níveis de ZDV 43%.	Monitorizar toxicidade ZDV.
		EFV - ↓ níveis de metadona 60%.	Monitorizar e se necessário ↑ dose metadona até 50%.
		NVP - ↓ níveis de metadona 46%.	Monitorizar e se necessário ↑ dose metadona dos doentes até 16%, na maioria.
		LPV/r - ↓ níveis de metadona 26 - 53%.	Se necessário ↑ dose metadona.
		NFV - ↓ níveis de metadona 29 - 47%; possível ↓ níveis de AR: significado clínico desconhecido.	-
		RTV - ↓ níveis de metadona 37%.	Monitorizar e se necessário ↑ dose metadona.
		RTV/TPV - ↓ níveis de metadona 50%.	Monitorizar e se necessário ↑ dose metadona.
		SQV - não reportado.	
Morfina	Potencial interação por: <ul style="list-style-type: none"> • UGT2B7 ⇒ metabolito activo: M6G • UGT1A3; • UGT1A8. 	NFV, RTV – síndrome de abstinência, perda de analgesia.	As interações com AR são semelhantes às da metadona. Assim, alguns IP e os INNTR poderão resultar em síndrome de abstinência opiácea e perda de analgesia – monitorizar.
		Indução da UGT2B7: ↓ níveis de morfina, ↑ níveis M6G.	Monitorizar sinais /sintomas de toxicidade opiácea.

	Interação com ARV	Efeito da interação	Recomendações
Oxicodona	Potencial interação por: <ul style="list-style-type: none"> • CYP2D6 ⇨ oximorfona; • CYP3A4 ⇨ noroxicodona cetoreductase. 	↓ níveis de oximorfona: inibição 2D6, indução 3A4 (menos substrato para a via 2D6).	Possível síndrome de abstinência de opiáceos e perda de analgesia – monitorizar, apesar de a ↓ dos níveis de oximorfona não parecerem alterar a farmacodinamia da oxicodona.
		↑ níveis de oximorfona: inibição 3A4 (levando à via 2D6).	Possível toxicidade opiácea.
Cetamina	Potencial interação por: <ul style="list-style-type: none"> • CYP2B6 (principal); • CYP3A e 2C9. 	↑ dos níveis de cetamina com AR (RTV, NFV e EFV). Depressão respiratória, perda de consciência, alucinações.	Usar com precaução com inibidores do CYP450, (RTV, NFV e EFV). Atenção aos sintomas/ sinais de toxicidade.
Tetrahydro-Canabinóides (THC)	Potencial interação por: <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4 	IP poderão ↑ a conc. de THC. INNTR poderão ↓ a conc. de THC.	Sem interações clinicamente significativas.

1 HIV/AIDS and care protocols for the who european region – care for injecting drug users.

2 *Breaking Down Barriers - Lessons On Providing HIV Treatment To Injection Drug Users*, Julho 2005, Open Society Institute – International Harm Reduction Development, PP 268 - 60.

Tabela 12 - Interações INTR e Fármacos – Precauções e Atitude Terapêutica

Fármacos	ABC	ddl	FTC	3TC	D4T	TDF	ZDV
ATV	Sem interação clinicamente significativa.	Níveis de ddl EC + ATV (com alimento): ↓ AUC da ddl em 34%; ATV inalterado. Administrar separadamente. ATV com alimentos e ddl EC e ddl comp. efervescentes de estômago vazio.	S/d. Não se espera interação clinicamente significativa.	S/d. Não se espera interação clinicamente significativa.	S/d. Não se espera interação clinicamente significativa.	ATV 400 mg; AUC do ATV ↓ 25% e Cmin. ↓ 40%. Evitar uso concomitante sem RTV. ATV/r 300/100 mg; AUC do ATV ↓ 25% e Cmin. ↓ 23%; Cmin. do ATV mais elevada com RTV do que sem RTV. Monitorizar nefrotoxicidade. Dose: ATV/r 300/100 mg + TDF 300 mg, QD.	Cmin. da ZDV ↓ 31% - significado desconhecido. Doses padrão.

Fármacos	ABC	ddl	FTC	3TC	D4T	TDF	ZDV
Cidofovir, Ganciclovir, (GCV), Valganciclovir	S/d.	ddl tamponada + ganciclovir (GCV): AUC da ddl ↑ 50% - 111%; AUC do GCV ↓ 21% quando ddl administrada 2h antes da administração oral da GCV. As doses apropriadas para a combinação ddl e GCV não estão estabelecidas.	S/d.	Contra- indicado com ganciclovir.	Sem interação clínicamente significativa.	As conc. séricas destes fármacos e/ou do TDF podem aumentar. Monitorizar toxicidades.	GCV + AZT: ↑ AUC 20% e C _{min} . ↑ 62% Risco aumentado de toxicidade hematológica e função renal para GCV.
DRV	S/d. Não é previsível interação.	Se DRV administrado com alimentos: administrar ddl 1h antes ou 2h após de DRV/r	S/d. Não é previsível interação.	S/d. Não é previsível interação.	S/d. Não é previsível interação.	↑ da AUC do Tenofovir 22%, C _{max} . ↑ 24% e C _{min} . ↑ 37%; DRV sem alterações. Monitorizar toxicidade para o TDF (nefro- toxicidade) e utilizar doses padrão.	S/d. Não é previsível interação.

Fármacos	ABC	ddl	FTC	3TC	D4T	TDF	ZDV
ddl	Sem interacção.	-	S/d. Sem interacção.	S/d. Sem interacção.	Neuropatia periférica, pancreatite e acidose láctica. Deverá evitar-se a co-administração a não ser que a relação benefício/risco seja favorável.	↑ AUC da ddl EC em 48-60%, ↑ Cmax. em 48-64%. Para doentes > 60 kg: 250 mg/d ddl EC. Para doentes < 60 kg e ClCr > 60 ml/min: 200 mg/d ddl EC. Monitorizar toxicidade da ddl.	Sem interacções significativas.
IDV	Sem interacção (estudo efectuado com Trizivir®).	ddl comp. efervescentes ↓ AUC IDV 84% (pediatria). Administrar a IDV 1h antes ou 2h após ddl comp. eferv. ddl EC pode ser administrada conjuntamente com IDV.	Sem interacções PK significativas (estudo efectuado com Truvada®).	Sem interacção (estudo efectuado com Trizivir®).	Sem interacção PK significativa. AUC d4T ↑ 25%.	Dose: padrão.	Sem interacções PK significativas.

Fármacos	ABC	ddl	FTC	3TC	D4T	TDF	ZDV
LPV/r	Sem interação.	S/d.	Sem interação.	Sem interação.	Não há interação.	TDF AUC ↑ 34% Significado clínico desconhecido. Monitorizar nefrotoxicidade para o TDF. Dose: padrão.	↓ Conc. plasmáticas da ZDV. Significado clínico desconhecido. Dose: padrão.
Metadona	CI metadona ↓ 23% Cmax. ABC ↓ 34% Monitorizar síndrome de abstinência da metadona.	AUC da ddl EC ↑ 20% ddl comp. eferv. ↓ AUC 60% Dose padrão de ddl EC.	S/d.	Sem alterações nos níveis séricos.	AUC de d4T ↓ 23%; metadona inalterada. Sem ajuste de dose.	S/d.	AUC da ZDV ↑ 43% Monitorizar efeitos adversos da ZDV.

Fármacos	ABC	ddl	FTC	3TC	D4T	TDF	ZDV
Ribavirina	Potencial interação por inibição da IMP - desidrogenase. Monitorizar eficácia do ABC.	A Ribavirina ↑ níveis intracelulares da ddl podendo causar toxicidade grave. Co-administração não recomendada.	S/d.	S/d.	Sem interação <i>in vivo</i> . Monitorizar toxicidade mitocondrial.	Níveis da Ribavirina inalterados; S/d para níveis de TDF.	Há antagonismo da fosforilação <i>in vitro</i> da ZDV pela ribavirina. Deverá evitar-se a combinação ou monitorizar risco de anemia e a resposta virológica.
TPV/r	↓ AUC de ABC 40%. Evitar co-administração. Exceptua-se o caso de inexistência de outros INTR (não ajustar de dose do ABC).	Níveis da ddl EC ↓ 10%. ↓ Cmin, do TPV em 34% com ddl EC. Deverá separar-se a administração da ddl EC da do TPV/r 2h.	Sem interação PK significativa.	Sem interação PK significativa.	Sem interação PK significativa.	AUC do TPV ↓ 9%-18% e Cmin. ↓ 12%-21%. Significado clínico desconhecido. Usar doses padrão.	AUC da ZDV ↓ 31%-42% e Cmax. ↓ 46%-51% .9. Evitar co-administração. Exceptua-se o caso de inexistência de outros INTR (não ajustar de dose da ZDV).

Entricitabina não administrar com o fármaco 3TC ou associações contendo este fármaco (Combivir, Trizivir, Kivexa) – substância activa similar podendo causar efeito tóxico aditivo.

Tabela 13 - Interações INNTR VS IP e INNTR – Precauções e Atitude Terapêutica

ARV	EFV	NVP
fAPV	<p>Cmin. fAPV ↓ 36% (na dose 1400 QD com 200 mg RTV).</p> <p>Dose: fAPV 700 mg + RTV 100 mg BID ou fAPV 1400 mg + RTV 300 mg QD (apenas nos EUA).</p>	S/d.
ATV	<p>ATV não potenciado: AUC do ATV ↓ 74%; EFV sem alteração.</p> <p>Dose: ATV/r (300/100 mg) QD com alimentos – conc. ATV semelhantes a ATV não potenciado; se as conc. desejadas não forem atingidas com ATV/r 300/100 mg, será necessário aumentar a dose (s/d suficientes para uma recomendação específica).</p> <p>Dose de EFV - padrão</p>	<p>S/d.</p> <p>É esperado um decréscimo nos níveis plasmáticos de ATV.</p> <p>Co-administração não recomendada.</p> <p>É desconhecido o efeito de ATV com RTV na NVP; se usado, monitorizar níveis plasmáticos de ATV.</p>
DRV	<p>DRV: AUC ↓ 13% e Cmin. ↓ 31%. EFV AUC ↑ 21% e Cmin. ↑ 17%.</p> <p>Dose: significado clínico desconhecido. Usar doses padrão e monitorizar toxicidade neurológica relacionada com EFV. Considerar monitorização de níveis plasmáticos.</p>	<p>NVP: AUC ↑ 27% e Cmin. ↑ 47%.</p> <p>DRV não é alterado.</p> <p>Dose: padrão.</p>
IDV	<p>Níveis de IDV ↓ 31%.</p> <p>Dose: IDV 1000 mg q8h ou considerar IDV/RTV; dose de EFV padrão.</p>	<p>Níveis de IDV ↓ 28%; NVP sem alteração.</p> <p>Dose: IDV 1000 mg q8h ou considerar IDV/RTV; dose de NVP padrão.</p>
LPV/r	<p>Não há estudos clínicos com LPV/r comp. 400 mg/100 mg BID + EFV.</p> <p>LPV/r comp. 600 mg/150 mg BID + EFV 600 mg QD: Cmin. do LPV ↑ 35% e AUC ↑ 36%.</p> <p>Dose: LPV/r comp. 600 mg/150 mg BID se combinado com EFV em doentes já experimentados; dose do EFV padrão.</p>	<p>Com LPV/r caps: Cmin. do LPV ↓ 55%.</p> <p>Dose: LPV/r comp. 600 mg/150 mg BID se combinado com NVP em doentes já experimentados; dose de NVP padrão.</p>
NFV	<p>Níveis do NFV ↑ 20%.</p> <p>Dose: padrão.</p>	<p>Níveis de NFV ↑ 10%: sem efeito na NVP.</p> <p>Dose: padrão.</p>

ARV	EFV	NVP
NVP	Níveis da NVP sem alteração; AUC do EFV ↓ 22%. Estudo 2NN: não demonstrou mais valia clínica na associação vs cada um isoladamente.	-
RTV	Níveis de RTV ↑ 18%; EFV ↑ 21%. Dose: padrão.	Níveis de RTV ↓ 11%; sem efeito na NVP. Dose: padrão.
SQV	Níveis de SQV ‡ ↓ 62%. EFV ↓ 12%. SQV não é recomendado como único IP quando se utiliza EFV. Dose: considerar SQV/r 1000/100 mg BID + EFV padrão (RCM).	Níveis de SQV ↓ 25%; sem efeito na NVP. Dose: SQV/r 1000/100 mg BID.
TPV	Níveis com TPV/r 500/100 mg BID: AUC de TPV ↓ 31% e Cmin. ↓ 42%. EFV sem alteração. Níveis com TPV/r 750 mg/200 mg BID: TPV sem alteração. Dose: padrão. A combinação do TPV com INNTR deve ser efectuada com prudência dada a informação existente ser limitada.	Dose: padrão. A combinação do TPV com INNTR deve ser efectuada com prudência dada a informação existente ser limitada.

‡ estudo feito com INVIRASE® cap. 200 mg.

Tabela 14 - Interações INNTR e Fármacos – Precauções e Atitude Terapêutica

Fármacos	EFV	NVP
Antifúngicos	Fluconazol	<p>Sem diferenças significativas nas concentrações do EFV e do fluconazol.</p> <p>Cmax., AUC e Cmin. da NVP ↑ 100%.</p> <p>Fluconazol: sem alteração.</p> <p>Risco de hepatotoxicidade com a co-administração: monitorizar.</p>
	Cetoconazol	<p>S/d.</p> <p>Níveis de ceto ↓ 63% e NVP ↑ 15% - 30%.</p> <p>Não recomendado.</p>
	Voriconazol	<p>Níveis de EFV ↑ 44% e de Voriconazol ↓ 77%.</p> <p>Não recomendado.</p> <p>Metabolismo do voriconazol poderá ser induzido pela NVP.</p> <p>Voriconazol poderá inibir o metabolismo dos INNTR: monitorizar toxicidade do INNTR e resultado terapêutico do antifúngico.</p>
Antimicrobianos	Claritromicina	<p>Níveis da Claritromicina ↓ 39%.</p> <p>Monitorizar a sua eficácia ou usar terapêutica alternativa.</p> <p>Níveis de NVP ↑ 26% e de Claritromicina ↓ 30%.</p> <p>Monitorizar a sua eficácia ou usar terapêutica alternativa.</p>
	Rifabutina	<p>Níveis de EFV inalterados.</p> <p>Níveis de Rif ↓ 35%.</p> <p>Dose: ↑ rifabutina para 450-600 mg. QD ou 600 mg 3 x/semana*.</p> <p>Dose de EFV: Standard.</p> <p>Níveis de NVP ↓ 16%.</p> <p>Sem ajuste de dose.*</p>
	Rifampina	<p>Níveis de EFV ↓ 25%.</p> <p>Dose: Manter a dose de EFV 600 mg QD.</p> <p>Em doentes < 50 kg ou considerar ↑ EFV para 800 mg QD.</p> <p>Níveis de NVP ↓ 20%-58% Consequências virológicas incertas; existe potencial de hepatotoxicidade aditiva.</p> <p>Não recomendado. Se usado, monitorizar.</p>
	Contraceptivos orais	<p>Níveis do Etilnilestradiol ↑ 37%.</p> <p>S/dados sobre outro componente.</p> <p>Usar métodos alternativos ou adicionais.</p> <p>Níveis do Etilnilestradiol ↓ aprox. 20%.</p> <p>Usar métodos alternativos ou adicionais.</p>

	Fármacos	EFV	NVP
Hipoplipidiantes	Atorvastatina	AUC da Atorvastatina ↓ 43%. EFV inalterado. Ajustar a dose de atorvastatina de acordo com a resposta lipídica, não excedendo a dose máxima recomendada.	S/d.
	Pravastatina	S/d.	S/d.
	Simvastatina	AUC da Atorvastatina ↓ 58%. EFV inalterado. Ajustar a dose de atorvastatina de acordo com a resposta lipídica, não excedendo a dose máxima recomendada.	S/d.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina	Usar com precaução. AUC da CBZ ↓ 27%, AUC do EFV ↓ 36%.	
	Fenobarbital	Monitorizar níveis de anticonvulsivantes e EFV. Se possível usar anticonvulsivante alternativo.	
	Fenitoína	Um <i>case-report</i> demonstrou ↓ conc. do EFV com fenitoína. Monitorizar níveis de anticonvulsivantes e EFV. Se possível usar anticonvulsivante alternativo.	
	Metadona	Níveis de Metadona ↓ 60%. É comum o síndrome de abstinência. Titular a metadona para ↑ a sua dose.	Níveis de NVP inalterados. Níveis de Metadona ↓↓. Titular a metadona para ↑ a sua dose.

* Estas recomendações aplicam-se a regimes terapêuticos que não incluem IP, que poderão aumentar substancialmente os níveis de rifabutina.

Tabela 15 - Interações IP VS IP – Precauções e Atitude Terapêutica

ARV	fAPV	ATV	LPV/r	DRV	NFV	IDV	RTV	SQV	TPV
DRV	S/d.	Estudos efectuados demonstram ausência de alterações na PK de ATV e DRV.	AUC de DRV ↓ 53% e Cmin. ↓ 65%, AUC de LPV ↑ 37% e Cmin. ↑ 72%.	-	S/d.	IDV + DRV/r 800 mg BID + 400/100 BID: ↑ 23% AUC e ↑ 125% Cmin. de IDV; ↑ 24% AUC e ↑ 44% Cmin. de DRV.	↑ 14 vezes da exposição a DRV se combinado com RTV 100 mg BID. Dose: DRV só deverá ser usado em combinação com RTV 100 mg BID.	AUC de DRV ↓ 26% e Cmin. ↓ 42%.	S/d.
	Não recomendado	Dose: administrar ATV 300 mg QD com DRV/r 600/100 mg BID.	Contra-indicado, uma vez que as doses não foram estabelecidas.	-	Não recomendado	Dose: não estabelecida. Poderá aumentar risco de nefrolitíase.		Contra-indicado, uma vez que as doses não foram estabelecidas.	Não recomendado

ARV	fAPV	ATV	LPV/r	DRV	NFV	IDV	RTV	SQV	TPV
ATV	fAPV/ATV 1400 mg/ 400 mg QD (apenas nos EUA): AUC de ATV ↓ 33%; Cmin. ↓ 57%; AUC de fAPV ↑ 78%, Cmin. ↑ 283%. fAPV/r 700 mg/ 100 mg BID + ATV 300 mg QD, AUC de ATV ↓ 22%, Cmax. ↓ 24%; fAPV sem alteração. Dose: sem dados suficientes para recomen- dação de dose. Utilizar com precaução.	-	Com ATV 300 QD + LPV/r 400 mg/100 mg BID: Cmin. de ATV ↑ 45%; AUC e Cmax. de ATV inalteradas. PK de LPV Sem alterações.	Estudos efectuados demonstram ausência de alterações na PK de ATV e DRV. Dose: administrar ATV 300 mg QD com DRV/r 600/100 mg BID.	S/d provável ↑ concentrações de NFV. Não recomendado	A co-adminis- tração não é recomendada por potencial hiperbilirrubiné- mia aditiva.	AUC de ATV ↑ 238%, Cmin. ↑ 1089%. Dose: ATV 300 mg QD + RTV 100 mg QD.	SQV/r 1600/100 mg + ATV 300 mg: AUC de SQV ↑ 60%, ↑ Cmax. 42% e ↑ Cmin. 112% com. Dose: SQV/ ATV/RTV 1500 mg ou 2000 mg/ 300 mg/100 mg QD. Monitorizar concentrações plasmáticas.	ATV AUC ↓ 68%. ↑ AUC TPV 20% e ↑ Cmin. 75%. Não recomen- dado, no entanto, se necessário monitorizar concentrações plasmáticas. Monitorizar segurança de TPV.

ARV	fAPV	ATV	LPV/r	DRV	NFV	IDV	RTV	SQV	TPV
		fAPV/ATV 1400 mg/ 400 mg QD (ápenas nos EUA); AUC de ATV ↓ 33%, C _{min} ↓ 57%; AUC de fAPV ↑ 78%, C _{min} ↑ 283%.	fAPV/r 700 mg/ 100 mg + LPV/r 400/100 mg BID: ↑ C _{max} , ↑ AUC, ↑ C _{min} . do LPV 30%, 37% e 52%, respectivamen- te. A C _{max} , AUC e C _{min} . do APV ↓ 58%, 63% e 65%, respectivamente. Dose: não é possível recomendar a posologia para a administração concomitante. Monitorizar níveis plasmá- ticos. (RCM).	S/d.	AUC de APV ↑ 1.5 x.	AUC de APV ↑ 33%. Dose: não estabelecida, a combinação pode ↑ níveis e toxicidade de ambos os fármacos (www. epocrates.com).	fAPV+ 200 mg RTV: AUC ↑ 100%, C _{min} ↑ 400%. Dose: fAPV 1400 mg + RTV 200 mg QD; ou fAPV 700 mg + RTV 100 mg BID (EUA).	AUC de APV ↓ 32%, AUC de SQV ↓ 19%. Dose: dados insuficientes para recomen- dação.	APV/r 600 mg/100 mg BID + TPV/r: AUC de APV ↓ 44%, C _{min} ↓ 55%. Sem dados para fAPV, mas é esperado a ↓ na AUC. Contra- indicado, uma vez que as doses não foram estabelecidas.
fAPV		fAPV/r 700 mg/ 100 mg BID + ATV 300 mg QD. AUC de ATV ↓ 22%, C _{max} ↓ 24%; fAPV sem alteração. Dose: sem dados suficientes para recomendação de dose. Utilizar com precaução.	Não usar LPV/r OD nem combinar LPV/r com fAPV/r OD. Em doentes naive usar doses padrão; em doentes experimenta- dos usar LPV/r 600 mg/150 BID (EUA – www. clinicaloptions. com/drugdrug)	Não recomendado	Dose: dados insuficientes.				

ARV	fAPV	ATV	LPV/r	DRV	NFV	IDV	RTV	SQV	TPV
	<p>AUC de APV ↑ 33%.</p> <p>Dose: não estabelecida, a combinação pode ↑ níveis e toxicidade de ambos os fármacos (www.epocrates.com).</p>	<p>A co-administração não é recomendada por potencial hiperbilirrubinemia aditiva.</p>	<p>IDV: AUC ↑ 20% e C_{min}. ↑ 46 e 247% (em 2 estudos diferentes).</p> <p>Dose: IDV 600 mg BID ou 666 mg BID.</p>	<p>IDV + DRV/r 800 mg BID + 400/100 BID: ↑ 23% AUC e ↑ 125% C_{min}. de IDV; ↑ 24% AUC e ↑ 44% C_{min}. de DRV.</p> <p>Dose: não estabelecida. Poderá aumentar risco de nefrolitíase.</p>	<p>IDV 800 mg TID + NFV 750 mg TID: AUC ↑ de IDV ↑ 51%; NFV ↑ 83%.</p> <p>Dose: dados limitados para IDV 1200 mg BID + NFV 1250 mg BID.</p>	-	<p>IDV/RTV 800 mg/100 mg: AUC IDV ↑ 178%, RTV AUC ↑ 72% e C_{min}. IDV ↑ 10 x (comparativamente a IDV 800 TID).</p> <p>Dose: IDV/RTV 800 mg/200 mg BID.</p> <p>Precaução: monitorizar ocorrência de nefrolitíase e monitorizar níveis plasmáticos do IDV.</p>	<p>Níveis de IDV inalterados.</p> <p>SQV AUC ↑ 4-7 x.</p> <p>Dose: dados de segurança e eficácia insuficientes, possível antagonismo <i>in vitro</i>.</p>	<p>S/d.</p> <p>Contra-indicado, uma vez que as doses não foram estabelecidas.</p>

IDV

ARV	fAPV	ATV	LPV/r	DRV	NFV	IDV	RTV	SQV	TPV
	fAPV/r 700 mg/100 mg + LPV/r 400/100 mg BID: ↑ Cmax., ↑ AUC, ↑ Cmin. do LPV ↑ 30%, 37% e 52%, respectivamente. A Cmax., AUC e Cmin. do APV ↓ 58%, 63% e 65 %, respectivamente. Dose: não é possível recomendar a administração concomitante. Monitorizar níveis plasmáticos. (RCM).	Com ATV 300 OD + LPV/r 400 mg/100 mg BID: Cmin. de ATV ↑ 45%; AUC e Cmax. de ATV inalteradas. PK de LPV sem alterações.	-	AUC de DRV ↓ 63% e Cmin. ↓ 65%, AUC de LPV ↑ 37% e Cmin. ↑ 72%. Contra-indicado, uma vez que as doses não foram estabelecidas.	Níveis com LPV caps: LPV AUC ↓ 27%, Cmin. ↓ 33%; NFV Cmin. ↑. Doentes naïve: usar doses padrão. Não utilizar LPV/r em dose única diária. Doentes experientados: 3 comp. 3 x/dia. Solução oral 533/133 mg 2 x/dia com alimentos.	IDV: AUC ↑ 20% e Cmin. ↑ 46 e 247% (em 2 estudos diferentes). Dose: IDV 600 mg BID ou 666 mg BID.	LPV/r + RTV 100 mg BID originou ↑ AUC do LPV em 33% e ↑ Cmin. 64%. RTV adicional existente no mercado (KALETRA®) não é geralmente recomendado.	↑ AUC 836% e ↑ Cmin. 1700% de SQV. Dose: SQV 1000 mg BID + LPV/r padrão.	AUC de LPV ↓ 55% e Cmin. ↓ 70%. Contra-indicado, uma vez que as doses não foram estabelecidas por grande intervalabilidade.
LPV/r	Não usar LPV/r OD nem combinar LPV/r com fAPV/r OD. Em doentes naïve usar doses padrão; em doentes experientados usar LPV/r 600 mg/150 BID (EUA – www.clinicaloptions.com/drugdrug)								

ARV	fAPV	ATV	LPV/r	DRV	NFV	IDV	RTV	SQV	TPV
RTV	fAPV + 200 mg RTV; AUC ↑ 100%, C _{min} . ↑ 400%.	AUC de ATV ↑ 238%, C _{min} . ↑ 1089%.	LPV/r + RTV 100 mg BID originou ↑ AUC do LPV em 33% e ↑ C _{min} . 64%.	↑ 14 vezes da exposição a DRV se combinado com RTV 100 mg BID.	Níveis de RTV sem alteração, AUC NFV ↑ 1.5 vezes.	IDV/RTV 800 mg/100 mg; AUC IDV ↑ 178%, RTV AUC ↑ 72% e C _{min} . IDV ↑ 10 x (comparativamente a IDV 800 TID).	-	Níveis de RTV sem alteração, SQV ↑ 20 x.	
	Dose: fAPV 1400 mg + RTV 200 mg QD; ou fAPV 700 mg + RTV 100 mg BID (EUA).	Dose: ATV 300 mg QD + RTV 100 mg QD.	RTV adicional à associação existente no mercado (KALETRA®) não é geralmente recomendado.	Dose: DRV só deverá ser usado em combinação com RTV 100 mg BID.	Relevância clínica não estabelecida. Possível ↑ efeitos adversos intestinais.	Dose: IDV/RTV 800 mg/200 mg BID. Precaução: monitorizar ocorrência de nefrolitíase e monitorizar níveis plasmáticos do IDV.		Dose: 1000 mg/100 mg SQV/r.	AUC de TPV ↑ 11 x.

ARV	fAPV	ATV	LPV/r	DRV	NFV	IDV	RTV	SQV	TPV
SQV	<p>AUC de APV ↓ 32%, AUC de SQV ↓ 19%</p> <p>Dose: dados insuficientes para recomendação.</p>	<p>SQV/r 1600/300 mg: AUC de SQV ↑ 60%, C_{max} 42% e ↑ C_{min}. 112% com.</p> <p>Dose: SQV/ATV/RTV 1500mg ou 2000 mg/300 mg/100 mg QD. Monitorizar concentrações plasmáticas.</p>	<p>↑ AUC 836% e ↑ C_{min}. 1700% de SQV.</p> <p>Dose: SQV 1000 mg BID + LPV/r padrão.</p>	<p>AUC de DRV ↓ 26% e C_{min}. ↓ 42%.</p> <p>Contra-indicado, uma vez que as doses não foram estabelecidas.</p>	<p>Não há estudos efectuados com SQV comprimidos 500 mg. Monitorizar concentrações plasmáticas.</p>	<p>Níveis de IDV inalterados.</p> <p>SQV AUC ↑ 4-7 x.</p> <p>Dose: dados de segurança e eficácia insuficientes, possível antagonismo <i>in vitro</i>.</p>	<p>Níveis de RTV sem alteração, SQV ↑ 20 x.</p> <p>Dose: 1000 mg/100 mg SQV/r.</p>	-	<p>AUC de SQV ↓ 76% e C_{min}. ↓ 82% quando administradas como SQV/r 600 mg/100 mg BID com TPV/r.</p> <p>Contra-indicado, uma vez que as doses não foram estabelecidas.</p>
TPV	<p>APV/r 600 mg/100 mg BID + TPV/r: AUC de APV ↓ 44%, C_{min}. ↓ 55%.</p> <p>Sem dados para fAPV, mas é esperado a ↓ na AUC.</p> <p>Contra-indicado, uma vez que as doses não foram estabelecidas.</p>	<p>ATV AUC ↓ 68%</p> <p>↑ AUC TPV 20% e ↑ C_{min}. 75%</p> <p>Não recomendado, no entanto, se necessário, monitorizar concentrações plasmáticas. Monitorizar segurança de TPV.</p>	<p>AUC de LPV ↓ 55% e C_{min}. ↓ 70%.</p> <p>Contra-indicado, uma vez que as doses não foram estabelecidas por grande intervariabilidade.</p>	<p>S/d.</p> <p>Não recomendado</p>	<p>S/d.</p> <p>Não recomendado uma vez que as doses não foram estabelecidas.</p>	<p>S/d.</p> <p>Contra-indicado, uma vez que as doses não foram estabelecidas.</p>	<p>AUC de TPV ↑ 11x.</p>	<p>AUC de SQV ↓ 76% e C_{min}. ↓ 82% quando administradas como SQV/r 600 mg/100 mg BID com TPV/r.</p> <p>Contra-indicado, uma vez que as doses não foram estabelecidas.</p>	-

Tabela 16 - Interações IP e Fármacos – Precauções e Atitude Terapêutica

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Antifúngicos itraconazol	S/d, provável inibição bidireccional; monitorizar toxicidades.	S/d, provável inibição bidireccional; monitorizar toxicidades. Ajustar dose do ARV para doentes com > 400 mg/d itraconazol (EUA). Não exceder 200 mg/d de itraconazol (RCM).	S/d, provável inibição bidireccional; monitorizar toxicidades. Usar com precaução: não exceder 200 mg/d de itraconazol.	IDV 600 mg q8h + itraconazol 200 mg BID; AUC similar a IDV 800 mg q8h. Dose: IDV 600 mg q8h; Itraconazol: não exceder 200 mg BID. IDV/r : ↑ AUC IDV e itraconazol. Monitorizar níveis plasmáticos de itraconazol (poderá ser necessária redução de dose do antifúngico).	Níveis de itraconazol ↑ quando administrado com LPV/r. Dose: Itraconazol – considerar não exceder 200 mg/d, ou monitorizar nível e toxicidade.	S/d, provável inibição bidireccional; monitorizar toxicidades.	Inibição bidireccional. Dose: não estabelecida, provável decréscimo na dose de itraconazol. Considerar monitorização terapêutica do SQV (não potenciado) e do itraconazol.	S/d. Usar com precaução: não exceder 200 mg/d de itraconazol.

Antifúngicos

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Cetoconazol	<p>Se <i>potenciado</i>: ↑ 3 x AUC do cetoconazol → dose < 200 mg/d cetoconazol.</p> <p>Se <i>não potenciado</i>, não é necessário ajuste.</p>	<p>S/d, provável interacção (similar a fAPV com ↑ 31% de APV e ↑ 44% cetoconazol.</p> <p>Reduzir dose de cetoconazol se > 400 mg/d (EUA).</p> <p>Se fAPV/r: utilizar com precaução. Não exceder 200 mg cetoconazol/d (RCM).</p>	<p>AUC de DRV ↑ 42%, AUC do azol ↑ 212%.</p> <p>Não exceder 200 mg/d de cetoconazol.</p>	<p>IDV: Níveis IDV ↑ 68%.</p> <p>Dose: IDV 600 mg q8h.</p> <p>IDV/r: azol AUC ↑ 3 x. Não exceder 200 mg/d de cetoconazol.</p>	<p>AUC do LPV ↓ 13%. ↑ AUC Azol 3 x.</p> <p>Dose: utilizar com precaução, não exceder 200 mg cetoconazol/d.</p>	<p>↑ AUC NFV 35%.</p> <p>Não é necessário ajuste de dose.</p>	<p>Níveis de SQV ↑ 3 x.</p> <p>Não é necessário ajuste de dose.</p>	<p>S/d.</p> <p>Utilizar com precaução: não exceder 200 mg/d de cetoconazol.</p>

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Voriconazol	Se <i>potenciado</i> : S/d, provável inibição bidireccional; monitorizar toxicidades. Ver tabela de RTV.	Se <i>potenciado</i> : S/d, provável inibição bidireccional; monitorizar toxicidades. Ver tabela de RTV.	S/d. AUC Voriconazol ↓ 39% com RTV 100 mg BID. Dose: não recomendado excepto se benefício/risco favorável. Monitorizando eficácia terapêutica do voriconazol. Considerar alternativa terapêutica.	Sem diferenças significativas na AUC do azol nem do IDV (indivíduos saudáveis). Dose: padrão. IDV/r: sem dados. Usar com precaução (ver tabela de RTV).	↓ AUC do Voriconazol em 39% com RTV 100 mg BID; Co-administração não é recomendada excepto se benefício/risco favorável, monitorizando eficácia terapêutica. Considerar alternativa terapêutica.	S/d, provável inibição bidireccional. Monitorizar toxicidades ou considerar alternativa terapêutica.	S/d, provável inibição bidireccional. Monitorizar toxicidades.	Provável inibição bidireccional. AUC do voriconazol ↓ 39% com RTV 100 mg BID. Interação entre TPV e voriconazol desconhecida. Co-administração não recomendada excepto se benefício/risco favorável.

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Clarithromicina	AUC Clarithromicina ↑ 94% ⇄ poderá causar prolongamento QT.	Interação similar ao APV.			Em associação com RTV 200 BID: AUC da Clarithromicina ↑ 77%, Cmin. ↑ 182%		SQV/r: s/d. SQV: AUC SQV ↑ 177% e Cmax. ↑ 187%. ↑ AUC	TPV/r 500/200 mg BID e claritromicina 500 mg BID: ↑ AUC TPV 66%, Cmax. 40% e Cmin. 100%.
	Redução significativa (70%) da concentração de metabolitos activos da claritromicina. Dose: ↓ 50% dose da claritromicina. Considerar terapêutica alternativa. Se <i>potenciado</i> : AUC Clarithromicina ↑ 77%, ↑ Cmin. 182%. Dose: sem ajuste de dose, excepto se IR (↓ 50-75% dose da claritromicina).	AUC de APV ↑ 18%. Não há alteração da AUC da claritromicina - sem ajuste de dose. fAPV/r: sem ajuste de dose, excepto se IR - diminuir dose de claritromicina (RCM).	AUC da Clarithromicina ↑ 57%. Sem efeito nos níveis de DRV. Ajustar dose de claritromicina se IR moderada a grave.	Níveis de Clarithromicina ↑ 53%. Não é necessário ajuste de dose.	IR moderada a grave - ajustar dose de claritromicina. CICr 30-60 - 500 mg claritromicina 1 x /dia CICr < 30 - claritromicina 250 mg/dia.	S/d.	Ajuste de dose da claritromicina se: CICr 30-60 ml/min: reduzir em 50%; CICr < 30 ml/min: reduzir em 75%.	Ajuste de dose da claritromicina e AUC do metabolito ↓ 95%. Ajuste de dose da claritromicina se: CICr 30-60 ml/min: reduzir em 50%; CICr <30 ml/min: reduzir em 75%.

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Rifabutinina	Com Rifabutinina 150 mg/dia: AUC da rifabutinina ↑ 110% e ↑ Cmin. 243%. AUC do ATV ↑ 191%.	Se potenciado: ↑ AUC e Cmax do metabolito activo 25-odesacetilrifabutinina, 11 e 6 vezes – monitorizar ocorrência uveíte: ↓ dose para 150 mg 48/48h da rifabutinina.	S/d. Dose: ↓ dose para 150 mg 48/48h da rifabutinina.	IDV: AUC do IDV ↓ 32-34% e Rifabutinina AUC ↑ 54-174%. Dose: ↓ rifabutinina para 150 mg/d ou 300 mg 3 x/semana com IDV 1000 mg TID, IDV/r: S/d, recomenda-se rifabutinina 150 mg 48/48h ou 3 x/semana.	Cmax e AUC da Rifabutinina e metabolito activo (25-O-desacetil) ↑ 5,7 % e ↑ 2 x, respectivamente ↓ dose rifabutinina para 150 mg 48/48h Dose LPV/r: padrão.	NFV 1250 mg q12h não há alteração. e Rifabutinina ↑ 2 x. Dose: ↓ rifabutinina para 150 mg QD e NFV 1250 mg BID.	Níveis de SQV ↓ 40%. Só indicado se potenciado: SQV/RTV 1000/100 mg BID. Dose: rifabutinina 150 mg 48/48h ou 150 mg 3 x/semana.	AUC da Rifabutinina ↑ ≈ 2.9 x, níveis do metabolito 25-O-desacetilto ↑ ≈ 20.7x. ↓ dose rifabutinina para 150 mg 48/48h ou 150 mg 3 x/semana. Nota: estudo de dose única, não foram avaliadas múltiplas doses de rifabutinina.

Antimicobacterianos

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Rifampicina	S/d. Contra- -indicado.	AUC ↓ 82% c/APV. fAPV/r não estudado. Contra- -indicado.	S/d, provável ↓ concentração plasmática do DRV. Contra- -indicado.	IDV: AUC IDV ↓ 89-92%; IDV/r: AUC IDV ↓ 35%. Contra- -indicado.	AUC do LPV ↓ 75% e Cmin. 99%. Contra- -indicado.	AUC NFV ↓ 82%. Contra- -indicado.	Níveis de SQV ↓ 84%. Foi observada elevação das transaminases quando voluntários saudáveis fizeram a dose de rifampina 600 mg QD + RTV/SQV 100/1.000 mg BID - Contra- -indicado.	S/d. Contra- -indicado.
Contra- ceptivos orais	↑ AUC Etinilestradiol em 48%. Utilizar a menor dose eficaz ou métodos alternativos.	fAPV/r: ↓ AUC, Cmax, e Cmin, da norestisterona (NE) e ↓ AUC e Cmax, do etinilestradiol (EE) Pk de APV mantém-se. Contra- Indicado, usar métodos alternativos.	Norestiste- rona: ↓ AUC 14% e ↓ Cmin. 30%. Etinilestradiol: ↓ AUC 44% e ↓ Cmin. 62% Utilizar métodos alternativos ou adicionais.	Norestisterona ↑ 26%; Etinilestradiol ↓ 24%. Sem ajuste de dose. IDV/r: eventual decréscimo das conc. plasmáticas de etinilestra- diol. Utilizar métodos alternativos ou adicionais.	Nível de etinilestradiol ↓ 42%. Utilizar métodos alternativos ou adicionais.	Níveis de Norestisterona ↓ 18% e Etinilestradiol ↓ 47%. Utilizar métodos alternativos ou adicionais.	S/d. Provável ↓ conc. dos CO. Utilizar métodos alternativos ou adicionais.	Cmax, e AUC do Etinilestradiol ↓ ~ 50%. Utilizar métodos alternativos ou adicionais. Estrogénio usado em terapia hormonal de substituição; monitorizar para sinais de deficiência em estrogénio.

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Atorvastatina	<p>↑ níveis de Atorvastatina.</p> <p>Inicialmente usar a menor dose (10 mg) de atorvastatina e monitorizar.</p> <p>Considerar alternativa terapêutica.</p>	<p>↑ 130% AUC da Atorvastatina.</p> <p>fAPV/r: não exceder 20 mg/d de atorvastatina.</p> <p>Monitorizar toxicidade.</p>	<p>10 mg estatina c/ DRV/r corresponde a uma exposição de 40 mg estatina sozinha.</p> <p>Usar a menor dose inicial (10 mg) e monitorizar.</p>	<p>Aumento potencial dos níveis de Atorvastatina.</p> <p>Usar a menor dose (10 mg/dia) inicial e monitorizar ou considerar alternativa.</p>	<p>AUC da Atorvastatina ↑ 5.88 x.</p> <p>Usar a menor dose (10 mg/dia) inicial e monitorizar ou considerar alternativa.</p>	<p>AUC da Atorvastatina ↑ 74%.</p> <p>Usar a menor dose inicial (10 mg/dia) e monitorizar.</p> <p>Considerar fármacos alternativos: pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina.</p>	<p>Níveis da atorvastatina ↑ 450% com SQV/RTV.</p> <p>Usar a menor dose inicial (10 mg/dia) e monitorizar.</p> <p>Considerar fármacos alternativos: pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina.</p>	<p>AUC da atorvastatina ↑ ≈ 9 x.</p> <p>Usar a menor dose inicial (10 mg/dia) e monitorizar.</p> <p>Considerar fármacos alternativos: pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina.</p>
Pravastatina	<p>Sem estudos efectuados. Não são esperadas interações.</p> <p>Dose: padrão.</p>	<p>Larga intervariabilidade.</p> <p>Usar a menor dose inicial (10 mg) e monitorizar.</p>	<p>↑ AUC pravastatina em 81%.</p> <p>Usar dose padrão.</p>	<p>AUC pravastatina ↓.</p> <p>Usar dose padrão.</p>	<p>AUC da Pravastatina ↑ 33%.</p> <p>Não é necessário ajuste de dose.</p>	<p>AUC pravastatina ↓.</p> <p>Significado clínico desconhecido.</p> <p>Podrá ser necessário ↑ dose pravastatina.</p>	<p>Níveis da pravastatina ↓ 50% quando administrada com SQV/RTV.</p> <p>Ajustar dose de pravastatina consoante resposta lipídica.</p>	<p>Um dos fármacos a considerar.</p>

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Hipolipidiantes	<p>↑ conc. plasm. da estatina.</p> <p>Contra-indicado.</p>		<p>↑ conc. plasm. da estatina.</p> <p>Contra-indicado.</p>	<p>Potencial aumento marcado dos níveis da estatina.</p> <p>Contra-indicado.</p>	<p>Potencial aumento marcado dos níveis da estatina.</p> <p>Contra-indicado.</p>	<p>AUC da Simvastatina ↑ 506%.</p> <p>Contra-indicado.</p> <p>Possível aumento dos níveis de lovastatina</p> <p>Contra-indicado.</p>	<p>Potencial aumento marcado dos níveis da estatina.</p> <p>Contra-indicado.</p>	<p>Potencial aumento marcado dos níveis da estatina.</p> <p>Contra-indicado.</p>
Anticonvulsivantes	<p>Desconhecido, mas eventual decréscimo dos níveis do ATV.</p> <p>Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e do ATV.</p> <p>Considerar alternativa terapêutica (lamotrigina, ácido valpróico, topiramato) ou monitorizar conc. plasm. do ATV e associar a RTV se necessário.</p>	<p>Eventual decréscimo dos níveis de fAPV e aumento dos níveis de Carbamazepina.</p> <p>Monitorizar níveis anti-convulsivante e do ARV.</p>	<p>Desconhecido, mas eventual decréscimo dos níveis do DRV.</p> <p>Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e do DRV.</p>	<p>↓ AUC 4-25 x do IDV.</p> <p>Considerar terapêutica anticonvulsivante alternativa, e monitorização do nível de IDV.</p>	<p>↑ níveis de Carbamazepina e ↓ LPV.</p> <p>Usar com precaução e monitorizar anticonvulsivante e ARV ou considerar alternativa (lamotrigina, ácido valpróico, topiramato).</p>	<p>S/d mas poderá haver decréscimo significativo nos níveis de NFV.</p> <p>Monitorizar níveis anti-convulsivante e do ARV, ou considerar alternativa (lamotrigina, ácido valpróico, topiramato).</p> <p>Um caso reportado de ↑ 53% das conc. de carbamazepina.</p>	<p>SV/r: s/d mas poderá haver decréscimo de SQV.</p> <p>Considerar terapêutica anticonvulsivante alternativa.</p> <p>Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e do ARV, ou considerar alternativa (lamotrigina, ácido valpróico, topiramato).</p>	<p>S/d.</p> <p>Considerar terapêutica anticonvulsivante alternativa.</p> <p>Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e obter conc. plasm. de TPV.</p>

Hipolipidiantes

Anticonvulsivantes

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Fenobarbital	Desconhecido, mas eventual decréscimo dos níveis do ATV.	Eventual decréscimo dos níveis de fAPV e aumento dos de fenobarbital.	Desconhecido, mas eventual decréscimo dos níveis do DRV.	↓ níveis do IDV pode ↑ ou ↓ níveis de anti-convulsivante. Considerar terapêutica anticonvulsivante alternativa, e monitorização do nível de IDV e do anti-convulsivante.	Possível ↓ LPV. Usar com precaução e monitorizar ARV ou considerar alternativa (lamotrigina, ácido valpróico, topiramato).	S/d mas poderá haver decréscimo significativo nos níveis de NFV. Monitorizar níveis anti-convulsivante e do ARV, ou considerar alternativa terapêutica (lamotrigina, ácido valpróico, topiramato).	SV/r: s/d mas poderá ↓ conc. de SQV. Considerar terapêutica anticonvulsivante alternativa. Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e do ARV, ou considerar alternativa terapêutica (lamotrigina, ácido valpróico, topiramato).	S/d. Considerar terapêutica anticonvulsivante alternativa. Monitorizar conc. plasm. de anticonvulsivante e considerar obter conc. plasm. de TPV.
	Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e do ATV.	Monitorizar níveis plasmáticos anticonvulsivante e do ARV.	Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e do DRV.	Considerar terapêutica anticonvulsivante alternativa, e monitorização do nível de IDV e do anti-convulsivante.	Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e do ARV, ou considerar alternativa (lamotrigina, ácido valpróico, topiramato).	Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e do ARV, ou considerar alternativa terapêutica (lamotrigina, ácido valpróico, topiramato).	Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e do ARV, ou considerar alternativa terapêutica (lamotrigina, ácido valpróico, topiramato).	Monitorizar conc. plasm. de anticonvulsivante e considerar obter conc. plasm. de TPV.

Anticonvulsivantes

Anticonvulsivantes

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Fenitoína	Desconhecido, mas eventual decréscimo dos níveis do ATV. Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e do ATV. Considerar alternativa terapêutica (lamotrigina, ácido valpróico, topiramato) ou monitorizar conc. plasm. do ATV e associar a RTV se necessário.	Eventual decréscimo dos níveis de fAPV e da fenitoína. Monitorizar níveis anti-convulsivante e do ATV.	Desconhecido, mas eventual decréscimo dos níveis do DRV. Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e do DRV.	↓ níveis do IDV Pode ↑ ou ↓ níveis de anti-convulsivante. Considerar terapêutica anticonvulsivante alternativa, e monitorização do nível de IDV e do anti-convulsivante.	↓ AUC da fenitoína em 31% e AUC do LPV ↓ 33 %. Evitar uso concomitante. Se a coadministração for necessária considerar 600/150 mg BID de LPV/r e monitorizar nível de LPV e anticonvulsivante. Não usar LPV/r em toma única diária.	Não há alterações na conc. NFV. AUC fenitoína ↓ 29%. Dose: não é necessário ajuste de dose de NFV. Monitorizar níveis plasmáticos do anticonvulsivante.	SV/r: s/d mas poderá SQV: ↓ conc. de SQV. Considerar terapêutica anticonvulsivante alternativa. Monitorizar conc. plasm. anticonvulsivante e do ARV ou considerar alternativa terapêutica (lamotrigina, ácido valpróico, topiramato).	S/d. Considerar terapêutica anticonvulsivante alternativa. Monitorizar conc. plasm. de anticonvulsivante e obter conc. plasm. de TPV.

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Metadona	Sem interação.	Provavelmente similar a APV (níveis metadona ↓ 13% e C _{min} . APV ↓ 25%). Monitorizar e titular níveis de metadona.	RTV é indutor da metadona ⇄ monitorizar e ↑ dose metadona se clinicamente indicado.	S/d. Usar dose padrão. Monitorizar conc. plasm. de metadona.	AUC da Metadona ↓ 26-36%. Monitorizar conc. plasm. e ↑ dose metadona se clinicamente indicado.	NFV poderá ↓ os níveis de Metadona, mas o síndrome de abstinência raramente ocorre. Monitorizar. Poderá ser necessário ↑ dose de metadona.	AUC da metadona ↓ ≈ 20% com SQV/RTV 400/400 mg BID. Não é necessário ajuste de dose para este regime terapêutico mas deverá monitorizar-se a metadona.	TPV/r 500/200 mg BID + metadona 5 mg dose única. AUC metadona ↓ ≈ 50%. Poderá ser necessário aumentar dose de metadona quando co-administrada com TPV/r.
Sildenafil	Provável aumento dos níveis de Sildenafil. Iniciar com dose de 25 mg cada 48h e monitorizar efeitos adversos.	AUC do Sildenafil ↑ 2-11 x c/APV. Usar com precaução: iniciar com dose de 25 mg cada 48h e monitorizar efeitos adversos.	AUC Sildenafil numa dose 25 mg c/DRV/r corresponde a 100 mg Sildenafil sozinho. Não exceder 25 mg cada 48h e monitorizar efeitos adversos.	↑ AUC do Sildenafil. Usar com precaução: iniciar com dose de 25 mg cada 48h e monitorizar efeitos adversos.	↑ AUC do Sildenafil 11 x se administrado com RTV. Não exceder 25 mg cada 48h.	AUC do Sildenafil ↑ 2-11 x NFV não alterado. Usar com precaução: iniciar com dose de 25 mg cada 48h e monitorizar efeitos adversos.	AUC do Sildenafil ↑ 2 x. Usar com precaução: iniciar com dose de 25 mg cada 48h e monitorizar efeitos adversos.	É esperado um aumento das conc. de Sildenafil. Usar com precaução: iniciar com dose de 25 mg cada 48h e monitorizar efeitos adversos.

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Tadalafil	<p>Aumento de AUC e t_{1/2} vida do Tadalafil.</p> <p>Iniciar com dose de 5 mg e não exceder 10 mg cada 72h, considerar Sildenafil.</p>	<p>Aumento de níveis plasmáticos de Tadalafil.</p> <p>Monitorizar toxicidade.</p> <p>Não exceder 10 mg em 72h.</p> <p>Considerar Sildenafil (< t_{1/2} vida).</p>	<p>Não exceder 10 mg em 72h.</p>	<p>↑ AUC e ↑ t_{1/2} vida do Tadalafil.</p> <p>Iniciar com dose de 5 mg e não exceder 10 mg cada 72h ou considerar Sildenafil (< t_{1/2} vida).</p>	<p>↑ 124% da AUC do Tadalafil quando administrado com RTV 200 mg BID.</p> <p>Iniciar com dose de 5 mg e não exceder 10 mg cada 72h.</p> <p>Considerar Sildenafil (< t_{1/2} vida).</p>	<p>↑ AUC e ↑ t_{1/2} vida do Tadalafil.</p> <p>Iniciar com dose de 5 mg e não exceder 10 mg cada 72h.</p> <p>Considerar Sildenafil.</p>	<p>Aumento de AUC e t_{1/2} vida do Tadalafil.</p> <p>Iniciar com dose de 5 mg e não exceder 10 mg cada 72h.</p>	<p>AUC de tadalafil ↑ 182% na 1^a dose.</p> <p>Em estado estacionário (após 9 dias) não há alteração da PK de Tadalafil.</p> <p>AUC TPV ↓ 15%.</p> <p>Iniciar Tadalafil com 5 mg 72/72h, não exceder 10 mg a cada 72h; após estado estacionário não é necessário ajustar dose.</p>

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Vardenafil	S/dados, provável aumento AUC de Vardenafil. Iniciar com dose de 2.5 mg e não exceder 2.5 mg/d. Não exceder 2.5 mg em 72h se administrado c/RTV. Considerar Sildenafil.	Provável aumento dos níveis plasmáticos de Vardenafil. Iniciar com dose de 2.5 mg e não exceder 2.5 mg/d. Monitorizar toxicidade. Considerar Sildenafil (< t1/2 vida).	Não exceder 2.5 mg em 72h.	IDV/r: AUC do Vardenafil ↑ 49%. AUC do RTV ↓ 20%. Dose: não exceder 2.5 mg em 72h se administrado c/RTV ou considerar Sildenafil.	S/d, mas a AUC do Vardenafil poderá aumentar substancialmente. Não exceder 2.5 mg em 72h. Considerar Sildenafil (< t1/2 vida).	S/d, provável ↑ AUC Vardenafil. Iniciar com dose de 2.5 mg e não exceder 2.5 mg/d. Não exceder 2.5 mg em 72h se administrado c/RTV.	S/dados, provável aumento AUC de Vardenafil. Não exceder 2.5 mg em 72h. Considerar Sildenafil (< t1/2 vida).	S/d. Dose inicial não deverá exceder 2.5 mg de Vardenafil a cada 72h. Considerar Sildenafil (< t1/2 vida).

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Diltiazem	AUC Diltiazem ↑ 125%. Dose: ↓ dose Diltiazem para 50% e titular com precaução. Monitorizar ECG.	Sem estudos efectuados. Poderá ↑ níveis plasmáticos de Diltiazem. Usar a menor dose possível e titular cuidadosamente. Monitorizar toxicidade.	S/d. É esperado ↑ conc. plasm. dos BCC. Monitorizar toxicidade.	↑ Diltiazem quando co-administrada com IDV/r. Não há alterações nos níveis de IDV/r. Monitorizar.	Sem estudos efectuados. Poderá ↑ níveis plasmáticos de Diltiazem. Usar a menor dose possível e titular cuidadosamente. Monitorizar toxicidade.	S/d. Provável interação.	Sem estudos efectuados. Poderá ↑ níveis plasmáticos de Diltiazem. Usar a menor dose possível e titular cuidadosamente. Monitorizar toxicidade.	Sem estudos efectuados. O efeito rede do TPV/r torna imprevisível o efeito da interação. Titular cuidadosamente e monitorizar toxicidade.
Outros bloqueadores canais de cálcio	Usar com precaução. Dosear conc. plasm. e monitorizar ECG.	Sem estudos efectuados. Poderá ↑ níveis plasmáticos de Bloqueadores Canais Cálcio. Usar a menor dose possível e titular cuidadosamente. Monitorizar toxicidade e/ou ef. terapêutico aumentado.	S/d. É esperado ↑ conc. plasm. dos BCC. Monitorizar toxicidade e/ou ef. terapêutico aumentado.	AUC da Amlodipina ↑ 90% quando co-administrada com IDV/r. Não há alterações nos níveis de IDV/r. Monitorizar. ↑ Níveis carvedilol, nifedipina.	Sem estudos efectuados. Poderá ↑ níveis plasmáticos dos BCC. Usar a menor dose possível e titular cuidadosamente. Monitorizar toxicidade e/ou ef. terapêutico aumentado.	Poderá ↑ níveis plasmáticos dos BCC. Usar a menor dose possível e titular cuidadosamente. Monitorizar toxicidade e/ou ef. terapêutico aumentado.	Ver caixa acima. (≈ Diltiazem).	Ver caixa acima. (≈ Diltiazem).

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Irinotecano	ATV inibe a UGT interferindo com o metabolismo do irinotecano.	Eventual ↑ níveis plasmáticos do irinotecano.	S/d.	S/d.	Eventual ↑ níveis plasmáticos do irinotecano.	Eventual ↑ níveis plasmáticos do irinotecano.	Pode ↑ conc. de irinotecano.	
	Eventual ↑ níveis plasmáticos do irinotecano. Evitar uso concomitante.	Evitar uso concomitante.	S/d.	Pode ↑ níveis do irinotecano.	Administrar com extrema precaução.	Administrar com extrema precaução.	Usar com extrema precaução.	S/d.

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Antagonistas receptores H2 (ranitidina,...)	↓ concentração de ATV. Em doentes <i>naïve</i> , administrar ATV 10h após ou 2h antes do antagonista receptor H2, ou administrar ATV/r 300/100 mg.	Ranitidina: ↓ AUC de APV 30%, C _{min} . inalterada. Separar administrações, monitorizar a resposta virológica, considerar potenciação.	Ranitidina: níveis DRV inalterados.	Sem interação.	Ranitidina: PK de LPV/r inalterada.	Sem interação.	S/d. SQV não potenciado: AUC SQV ↑ 67%. Não clinicamente relevante. Doses: padrão.	Poderá haver ↓ conc. de TPV. Usar com precaução.
	Em doentes experim- tados fazer a potenciação do ATV e administrar separada- mente.							

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Inib. bombas prótons (Omeprazol)	<p>Co-administração ↓ solubilidade do ATV.</p> <p>Contra-indicado.</p>	<p>Esomeprazol 20 mg coadministrado com fAPV c/ ou s/ RTV; sem alterações.</p> <p>Omeprazol sem alterações no APV.</p> <p>Dose: usar fAPV/r padrão.</p>	<p>Omeprazol: níveis DRV inalterados.</p>	<p>IDV ↓ AUC 47% Este efeito é minimizado com IDV/r.</p> <p>Usar IDV potenciado.</p>	<p>Omeprazol: PK de LPV/r inalterada.</p>	<p>NFV ↓ AUC 36% e Cmax. 37% e Cmin. 39% M8: ↓ AUC 92% Cmax. 89% e Cmin. 75%.</p> <p>Contra-indicado.</p>	<p>SQV/r 1000/100 mg BID + Omeprazol 40 mg em administração simultâneo ou separados em 2h foi estudado em 12 doentes VIH+.</p> <p>Saquinavir AUC, Cmin, e Cmax. ↑ 54%, 73% e 55%, respectivamente na administração em simultâneo.</p> <p>Na administração separado, ↑ 67%, 97% e 65%. Sem alterações significativas na PK de SQV ou RTV.</p> <p>Se for necessária administração de Omeprazol com SQV/r monitorizar toxicidade do ARV.</p>	<p>Não há alteração na PK de TPV.</p> <p>Dose padrão.</p>

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
Antiácidos e substâncias tampão	↓ concentração de ATV se administrados concomitantemente. Administrar ATV 2h antes ou 1h após estes fármacos.	↓ AUC de APV 18%, com suspensão de Al/mg. (sem significado). Dose: padrão.	S/d.	A absorção do IDV está otimizada com o pH normal do estômago (ácido), podendo as substâncias tampão interferir com este mecanismo.	S/d.	S/d. Possível interacção.	Dose padrão.	TPV: ↓ AUC, Cmax. e Cmin. em 25-29%. Separar as tomadas em 2h.
Paroxetina	S/d.	AUC da paroxetina ↓ 50%. Monitorizar a resposta ao anti-depressivo.	↓ 39% AUC e Cmin. 37% da paroxetina. Monitorizar a resposta ao antidepressivo.	↑ níveis da paroxetina. Considerar alternativa terapêutica (Escitalopram, Fluoxetina, Sertralina).	S/d.	Poderá haver inibição da metabolização do NFV ao seu metabolito activo M8, no entanto a actividade antivírica não é afectada. Dose padrão.	S/d. Poderá ↑ conc. de Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina. Poderá ser necessário ajuste de dose.	S/d. Poderá existir ↑ conc. de Paroxetina.
Sertralina	S/d.	S/d.	↓ 49% AUC e ↓ 49% Cmin. da Sertralina. Monitorizar a resposta ao antidepressivo.	Dose padrão.	S/d.	S/d. Precaução.	S/d. Precaução.	S/d. Poderá existir ↑ conc. de Sertralina.

Fármacos	ATV	fAPV	DRV300-400 mg BID/RTV 100 mg BID*	IDV	LPV/r	NFV	SQV	TPV/r
	<p>RTV 100 mg BID ↑ significativamente a exposição sistêmica (oral ou nasal) a Fluticasona.</p> <p>Não recomendado a não ser que o benefício se sobreponha ao risco.</p>	<p>RTV 100 mg BID ↑ significativamente a exposição sistêmica (oral ou nasal) a Fluticasona.</p> <p>Não recomendado a não ser que o benefício se sobreponha ao risco.</p>	<p>DRV pode ↑ conc. plasm. de Daunorubicina: monitorizar toxicidade.</p> <p>RTV 100 mg BID O Ritonavir pode aumentar, consideravelmente a concentração plasmática de Fluticasona havendo o risco de ocorrência de efeitos indesejáveis sistêmicos dos corticosteróides. A co-administração não é aconselhada, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere os riscos.</p> <p>Pode ↑ conc. plasm. Digoxina (monitorizar níveis séricos da digoxina)</p> <p>Prevê-se ↑ conc. plasm. dos Imunossupressores (monitorizar níveis séricos e toxicidade do imunossupressor)</p> <p>Varfarina: monitorizar INR.</p>	<p>RTV 100 mg BID ↑ significativamente a exposição sistêmica (oral ou nasal) a Fluticasona.</p> <p>Não recomendado a não ser que o benefício se sobreponha ao risco.</p> <p>Possível ↑ níveis Fluvoxamina.</p>	<p>RTV 100 mg BID ↑ significativamente a exposição sistêmica (oral ou nasal) a Fluticasona.</p> <p>Não recomendado a não ser que o benefício se sobreponha ao risco.</p>	<p>Pode ↑ níveis Paclitaxel.</p> <p>Pode ↓ níveis de Varfarina.</p> <p>Pode ↑ níveis Docetaxel.</p>	<p>RTV 100 mg BID ↑ significativamente a exposição sistêmica (oral ou nasal) a Fluticasona.</p> <p>Não recomendado a não ser que o benefício se sobreponha ao risco.</p>	<p>AUC da Loperamida ↓ 51% com TPV.</p> <p>Fluconazol: Doses >200 mg/d não são recomendadas com TPV.</p> <p>TPV caps. têm álcool. Evitar Disulfiram e Metronidazol.</p> <p>RTV 100mg BID ↑ significativamente a exposição sistêmica (oral ou nasal) a Fluticasona.</p> <p>Não recomendado a não ser que o benefício se sobreponha ao risco.</p> <p>Fluoxetina: s/d, poderá existir ↑ das suas conc.</p>

Outros

*Os estudos de interação do Darunavir foram conduzidos com a dose de RTV 100 mg BID e a maioria com a dose de Darunavir de 300-400 mg BID

Tabela 17 - Interações Antagonistas dos Co-Receptores CCR5 (MVC) e Fármacos - Doses Utilizadas em Estudos

	Interação esperada	Recomendação
3TC 150 mg BID (MVC 300 mg BID)	3TC AUC ₁₂ : ↔ 1,13 (0,82, 2,09) 3TC Cmax: ↔ 1,16 (0,46, 2,55) As concentrações de MVC não foram calculadas; não se espera efeito.	
TDF 300 mg OD (MVC 300 mg BID)	MVC AUC ₁₂ : ↔ 1.03 (0.83, 1.19) MVC Cmax.: ↔ 1.03 (0.68, 1.45) As concentrações de TDF não foram calculadas; não se espera efeito.	Sem interação significativa observada/esperada. MVC 300 mg BID e NRTI podem ser co-administrados sem ajuste da dose.
ZDV 300 mg BID (MVC 300 mg BID)	ZDV AUC ₁₂ : ↔ 0,98 (0,45, 1,88) ZDV Cmax.: ↔ 0,93 (0,38, 2,70) As concentrações de MVC não foram calculadas; não se espera efeito.	
EFV 600 mg QD (MVC 100 mg BID)	MVC AUC ₁₂ : ↓ 0,55 (90% IC: 0,49, 0,62) MVC Cmax.: ↓ 0.49 (90% IC : 0,38, 0,63) As concentrações de EFV não foram calculadas; não se espera efeito.	Dose MVC 600 mg BID quando se administra concomitantemente EFV na ausência de um IP ou outro inibidor potente da CYP3A4.
NVP 200 mg BID (MVC 300 mg Dose Única)	MVC AUC ₁₂ : ↔ comparáveis aos controlos históricos MVC Cmax.: ↑ comparáveis aos controlos históricos. As concentrações de NVP não foram calculadas; não se espera efeito.	A comparação à exposição em controlos históricos sugerem que MVC 300 mg BID e NVP podem ser co-administrados sem ajuste da dose.
ATV 400 mg QD (MVC 300 mg BID)	MVC AUC ₁₂ ↑ 3,57 (2,55, 4,45) MVC Cmax.: ↑ 2,09 (1,31, 4,19) As concentrações de ATV não foram calculadas; não se espera efeito.	Dose de MVC reduzida para 150 mg BID quando administrado concomitantemente com um IP; excepto em associação com TPV/r ou fAPV/r devendo a dose ser 300 mg BID.
ATV/r 300 mg/100 mg QD (MVC 300 mg BID)	MVC AUC ₁₂ ↑ 4,88 (3,28, 6,49) MVC Cmax.: ↑ 2,67 (1,52, 3,90) As concentrações de ATV/r não foram calculadas; não se espera efeito.	MVC não afecta significativamente os níveis dos fármacos IP.

	Interação esperada	Recomendação
LPV/r 400 mg/ 100 mg BID (MVC 300 mg BID)	MVC AUC ₁₂ ↑ 3,95 (2,32, 5,52) MVC Cmax.: ↑ 1,97 (1,26, 2,70) As concentrações de LPV/r não foram calculadas; não se espera efeito.	Dose de MVC reduzida para 150 mg BID quando administrado concomitantemente com um IP; excepto em associação com TPV/r ou fAPV/r devendo a dose ser 300 mg BID. MVC não afecta significativamente os níveis dos fármacos IP.
SQV/r 1000 mg/ 100 mg BID (MVC 100 mg BID)	MVC AUC ₁₂ ↑ 9,77 (5,42, 20,5) MVC Cmax.: ↑ 4,78 (2,11, 9,88) As concentrações de SQV/r não foram calculadas; não se espera efeito.	
DRV/r 600 mg/ 100 mg BID (MVC 150 mg BID)	MVC AUC ₁₂ ↑ 4,05 (2,10, 21,2) MVC Cmax.: ↑ 2,29 (0,74, 17,8) As concentrações de DRV e r foram consistentes com os dados históricos.	
NFV	Os dados existentes relativos à co-administração com NFV são limitados. NFV é um potente inibidor da CYP3A4 e é de esperar que aumente as concentrações de MVC.	
IDV	Os dados existentes relativos à co-administração com IDV são limitados. IDV é um potente inibidor da CYP3A4. A análise da farmacocinética na população em estudos de fase 3 sugere que a redução da dose de MVC quando co-administrado com estes inibidores da protease, fornece uma exposição adequada ao MVC.	
FAPV/r	FAPV é considerado um inibidor moderado da CYP3A4. Estudos de farmacocinética na população sugere que não é necessário ajuste da dose de MVC.	Dose: MVC 300 mg BID e TPV/r ou fAPV/r podem ser co-administrados sem ajuste da dose.
TPV/r 500 mg/200 mg BID (MVC 150 mg BID)	MVC AUC ₁₂ ↔ 1,02 (0,65, 1,87) MVC Cmax.: ↔ 0,86 (0,37, 3,20) As concentrações de TPV/r foram consistentes com os dados históricos.	

	Interação esperada	Recomendação
EFV 600 mg QD + LPV/r 400mg/100 mg BID (MVC 300 mg BID)	MVC AUC ₁₂ : ↑ 2,53 (1,71, 3,15) MVC C _{max} : ↑ 1,25 (0,87, 2,82) As concentrações de EFV, LPV/r não foram calculadas; não se espera efeito.	Dose de MVC reduzida para 150 mg BID quando administrado concomitantemente com EFV, na presença de um IP (excepto fAPV/r devendo a dose ser 300 mg duas vezes ao dia).
EFV 600 mg QD + SQV/r 1000 mg/100 mg BID (MVC 100 mg BID)	MVC AUC ₁₂ : ↑ 5,00 (3,04, 6,31) MVC C _{max} : ↑ 2,26 (0,68, 4,09) As concentrações de EFV, SQV/r não foram calculadas; não se espera efeito.	
EFV e ATV/r ou DRV/r	Não foram estudados. Com base na extensão da inibição por ATV/r ou DRV/r, na ausência de EFV, espera-se um aumento da exposição.	
Cotrimoxazol 800 mg/160 mg BID (MVC 300 mg BID)	MVC AUC ₁₂ : ↔ 1,11 (0,84, 1,53) MVC C _{max} : ↔ 1,19 (0,69, 1,73) As concentrações de cotrimoxazol não foram calculadas; não se espera efeito.	MVC 300 mg BID e cotrimoxazol podem ser co-administrados sem ajuste da dose.
Rifampicina 600 mg QD (MVC 100 mg BID)	MVC AUC: ↓ 0,37 (90% IC: 0,33, 0,41) MVC C _{max} : ↓ 0,34 (90% IC: 0,26, 0,43) As concentrações de rifampicina não foram calculadas; não se espera efeito.	Dose: MVC deve ser ↑ para 600 mg BID quando co-administrado com Rifampicina na ausência de um inibidor potente da CYP3A4. Este ajuste da dose não foi estudado em doentes com VIH.
Rifampicina + EFV	Não foi estudada a associação com estes dois indutores. Pode existir o risco de níveis inferiores ao adequado com risco de baixa resposta virológica e desenvolvimento de resistências.	O uso concomitante de MVC e Rifampicina + EFV não está recomendado.
Rifabutina + IP	Não foi estudado. Considera-se que a ribafutina é um indutor mais fraco que a rifampicina. Quando se associa rifabutina com inibidores da protease que são inibidores potentes da CYP3A4, espera-se um efeito inibitório no MVC.	Dose: MVC 150 mg BID quando administrado concomitantemente com Rifabutina na presença de um IP (excepto TPV/r ou fAPV/r, devendo a dose ser de 300 mg BID). * recomenda dose de 600 mg BID
Claritromicina, Telitromicina	Não foi estudado, mas ambos são inibidores potentes do CYP3A4 e é esperado que aumentem as concentrações de MVC.	Dose: MVC 150 mg BID.

	Interação esperada	Recomendação
Cetoconazol 400 mg QD (MVC 100 mg BID)	MVC AUC _{tau} : ↑ 5,00 (2,40, 9,62) MVC C _{max} : ↑ 3,38 (1,11, 7,68) As concentrações de cetoconazol não foram calculadas, não é esperado efeito.	A dose MVC deve ser reduzida para 150 mg BID quando administrado concomitantemente com cetoconazol.
Itraconazol	Não foi estudado. Itraconazol é um inibidor potente da CYP3A4 e é esperado que aumente a exposição ao MVC.	A dose de MVC deve ser reduzida para 150 mg BID quando administrado concomitantemente com itraconazol.
Fluconazol	Fluconazol é considerado um inibidor moderado da CYP3A4. Estudos de farmacocinética na população sugerem que não é necessário ajuste da dose de MVC.	MVC 300 mg BID deve ser administrado com precaução quando co-administrado com fluconazol.
Fármacos para o VHC	O interferão peguilado e ribavirina não foram estudados; não se esperam interações.	MVC 300 mg BID + interferão peguilado ou ribavirina: sem ajuste da dose.
Metadona	Não foi estudado; não se espera interação.	MVC 300 mg BID + metadona: sem ajuste da dose.
Buprenorfina	Não foi estudado; não se espera interação.	MVC 300 mg BID + buprenorfina: sem ajuste da dose.
Estatinas	Não foi estudado; não se espera interação.	MVC 300 mg BID + estatinas: sem ajuste da dose.
Etinilestradiol 30 mcg QD (MVC 100 mg BID)	Etinilestradiol. AUC _t : ↔ 1,00 (0,79, 1,20) Etinilestradiol. C _{max} : ↔ 0,99 (0,61, 1,32) As concentrações de MVC não foram calculadas; não se espera interação.	MVC 300 mg BID + etinilestradiol: sem ajuste da dose.
Levonorgestrel 150 mcg QD (MVC 100 mg BID)	Levonorgestrel. AUC ₁₂ : ↔ 0,99 (0,70, 1,31) Levonorgestrel. C _{max} : ↔ 1,01 (0,66, 1,51) As concentrações de MVC não foram calculadas; não se espera interação.	MVC 300 mg BID + levonorgestrel: sem ajuste da dose.

	Interação esperada	Recomendação
Midazolam 7,5 mg Dose Única (MVC 300 mg BID)	AUC Midazolam.: ↑ 18%. Sem significado clínico. As concentrações de MVC não foram calculadas; não se espera interação.	MVC 300 mg BID + midazolam: sem ajuste da dose. Monitorizar sedação.
Hipericão	É esperado que a co-administração de MVC com Erva de S. João diminua, substancialmente as concentrações de MVC e pode originar níveis inferiores aos adequados de MVC levando a perda de resposta virológica e possível resistência ao MVC.	Não se recomenda o uso concomitante.
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Eventual ↓ AUC do MVC.	S/d. Evitar co-administração ou utilizar MVC 600 mg BID.
Nefazodona	Eventual ↑ AUC do MVC.	Dose: MVC 150 mg BID*.
Buprenorfina	Não estudado.	Sem interação esperada.
Metadona	Não estudado.	Sem interação esperada.

Tabela 18 - Interações Inibidores da Integrase e Fármacos

Tabela 18.1 - Interações Raltegravir e Fármacos

	Interação esperada	Recomendação
Analgésicos opióides	Não se espera que RGV afecte a PK do fármaco.	-
Metadona	Não se espera que RGV afecte a PK do fármaco.	-
Rifabutina	-	Dose RVG: padrão.
Rifampicina	↓ 40% AUC de RGV.	Precaução
Fenobarbital	Efeito na UGT1A1 desconhecido. Eventual ↓ conc. RGV.	-
Fenitoína	Efeito na UGT1A1 desconhecido. Eventual ↓ conc. RGV.	-
Antifúngicos azóis	Não se espera que RGV afecte a PK dos azóis.	-
EFV	AUC RGV ↓ 36%. Não se espera que RGV afecte a PK dos INNTR.	Dose RVG: padrão.
Etravirina	AUC RGV ↓ 10%. AUC Etravirina ↑ 10%.	-
NVP	Não se espera que RGV afecte a PK dos INNTR.	Dose RVG: padrão.
3TC	RGV não afecta a PK da 3TC de maneira significativa.	-
TDF	AUC RGV ↑ 49%. TDF AUC ↓ 10% RGV não afecta a PK do TDF de maneira significativa.	-
ATV	Conc. RGV ↑ mas aparentemente sem efeito em termos de segurança.	Sem ajuste de dose.
ATV/r	AUC RGV ↑ 41% mas aparentemente sem efeito em termos de segurança.	Sem ajuste de dose.
RTV	AUC RGV ↓ 16%.	-
TPV/r	AUC RGV ↓ 24%. Sem efeito na eficácia.	Dose RVG: padrão.
Midazolam	Midazolam AUC ↓ 8%.	Dose RVG: padrão.
Agentes de disfunção eréctil	Não se espera que RGV afecte a PK destes fármacos.	-

	Interação esperada	Recomendação
Inibidores das bombas de prótons	Não se espera que RGV afecte a PK destes fármacos.	-
Hipericão	-	Dose RVG: padrão.
Estatinas	Não se espera que RGV afecte a PK destes fármacos.	-
Contraceptivos orais	AUC etinilestradiol inalterada. AUC do norgestimato ↑ 14%.	Dose RVG: padrão.

Tabela 18.2 - Interações Elvitegravir/r (GS-9137) e Fármacos

	Interação esperada	Recomendação
Etravirina	AUC de GS-9137, RVG ou RTV sem alterações significativas.	Sem ajuste de doses.
ABC	AUC de GS-9137 sem alteração significativa, AUC do ABC ↓ 16%.	Sem ajuste de doses.
ddI	AUC de GS-9137 sem alteração significativa, AUC de ddI ↓ 14%.	Sem ajuste de doses.
FTC	AUC de GS-9137 sem alteração significativa, AUC de FTC ↑ 11%.	-
d4t	AUC de GS-9137 sem alteração significativa, AUC de d4t ↑ 7%.	Sem ajuste de doses.
TDF	AUC de GS-9137 sem alteração significativa, AUC de TDF ↑ 7%.	-
AZT	AUC de GS-9137 ↑ 5%. AZT AUC ↓ 14%.	-
ATV/r	AUC GS-9137 ↑ 2 x. ATV AUC ↓ 20% GS-9137 85 mg em combinação é equivalente à exposição a 125 mg em monoterapia e não tem efeito no ATV.	-
fAPV/r	Sem alteração de AUC de APV, RTV ou GS-9137.	Sem ajuste de doses.
DRV/r	AUC de GS-9137 ↑ 11%, DRV AUC ↓ 11%. RTV AUC ↓ 14%.	Sem ajuste de doses.
LPV/r	AUC GS-9137 ↑ 1,75 x AUC de LPV ou RTV sem alteração significativa. GS-9137 85 mg em combinação é equivalente à exposição a 125 mg em monoterapia.	-
RTV	Baixas doses de RTV (20-50 mg) inibem CYP3A4 intestinais e hepáticas. Sem significado acima de uma dose de 100 mg.	-
TPV/r	AUC de GS-9137 ↓ 8%. TPV AUC ↓ 10%. AUC do RTV sem alteração.	-
MVC	AUC de GS-9137 e RTV sem alterações significativas. MVC AUC ↑ 2,86 x.	Dose MVC: 150 mg BID.
Antiácidos	AUC de GS-9137 ↓ 45%.	Administrar os 2 fármacos separados em 2h.
Omeprazol	AUC de GS-9137 sem alterações significativas.	Sem ajuste de doses.

Tabela 19 - Interações Etravirina (TMC-125) e Fármacos

ATV	ATVAUC ↓ 17% e ↓ Cmin. 47% e TMC-125: AUC ↑ 50%.	Evitar ATV não potenciado.
ATV/r	ATV : AUC ↓ 14% e ↓ Cmin. 38% TMC-125: AUC ↑ 30%.	Em doentes IP - <i>naïves</i> , a interação não será significativa, mas em doentes IP - experientes usar com precaução. Evitar ATV não potenciado.
C.O	Etinilestradiol AUC ↑ 22% Norestínderona AUC sem alterações.	Não são necessários ajustes.
Claritromicina	TMC-125 AUC ↑ 42%, claritromicina AUC ↓ 21%.	Não se recomenda no tratamento de <i>M. avium</i> complex.
ddl tampão	TMC-125 AUC ↑ 11%.	Não são necessários ajustes.
DRV/r	TMC-125 AUC ↓ ≈ 30%.	Não são necessários ajustes.
EFV	TMC-125 AUC ↓ 41%.	Evitar co-administração.
fAPV/r	APV: AUC 12h ↑ 69%.	Ajustar dose de fAPV.
IDV	IDV: AUC ↓ 46% TMC-125: AUC ↑ 51%.	Evitar co-administração.
LPV/r	Sem efeito no RTV LPV: AUC ↓ 19% TMC-125: AUC ↑ 17%.	Não são necessários ajustes.
Metadona	Sem alterações significativas.	Não são necessários ajustes.
NVP	TMC-125 AUC ↓ 55%.	Evitar co-administração.
Omeprazol	TMC-125 AUC ↑ 41%.	Não são necessários ajustes.
Ranitidina	TMC-125 AUC ↓ 14%.	Não são necessários ajustes.
RTV	TMC-125: AUC ↓ 46%.	Não se recomenda a co-administração com altas doses de RTV.
Sildenafil	Sildenafil: AUC ↓ 57%.	Titular Sildenafil até efeito terapêutico.
SQV	SQV AUC ↓ 52%.	Evitar co-administração.
TDF	TMC-125 AUC ↓ 19% TDF AUC ↑ 15%.	Não são necessários ajustes.
TPV/r	TPV/r: AUC ↑ 18% e 23%, respectivamente TMC-125: AUC ↓ 76%.	Evitar co-administração.

Referências Bibliográficas

Breaking Down Barriers - Lessons On Providing HIV Treatment To Injection Drug Users, Open Society Institute – International Harm Reduction Development, PP. 268-60, Julho de 2005.

Lexi-Comp's Drug Information Handbook, International Apha Lexi-Comp Inc, 2005.

Guidelines Internacionais:

European Aids Clinical Society (EACS) Guidelines 2007.

Hiv/Aids And Care Protocols For The Who European Region – Care For Injecting Drug Users.

Guidelines For The Use Of Antiretroviral Agents In HIV-1-Infected Adults And Adolescents, 2006, DHHS Panel On Antiretroviral Guidelines For Adults And Adolescents – A Working Group Of The Office Of AIDS Research Advisory Council.

Sítios da internet:

[Http://Womenchildrenhiv.org](http://Womenchildrenhiv.org) – (Burrowes, S.; Ammann, A., Antiretroviral Treatment, Breast-Feeding, And Mother-To-Child Transmission Of HIV) – acedido em 2006.

www.infarmed.pt – acedido em Abril de 2007.

www.clinicalcareoptions.com – acedido em Junho de 2007.

www.elcomprimido.es – acedido em Abril de 2007.

www.farmacologiaclinicahiv.com – acedido em Janeiro de 2007.

www.hiv-druginteractions.org – acedido em 2007.

www.iasusa.org/resistance-mutations – IAS-USA acedido em Junho de 2007.

<http://clinicaloptions.com/drugdrug> – acedido em Setembro de 2007.

www.Tthhivclinic.com – (M. Foisy, Northern Alberta Program, Royal Alexandra Hospital Site, Edmonton And A. Tseng, Pharm.D., Toronto General Hospital) – acedido em Novembro de 2006.

Bases de dados:

Epocrates Essential Versão pocket PC.

Micromedex – acedido Novembro de 2006.

2.3 Boas Práticas para a Monitorização Sérica (TDM) da Terapêutica Anti-Retrovítica

1. Introdução

A terapêutica anti-retrovítica de alta eficácia (HAART) tem levado a uma melhoria na sobrevivência e a uma diminuição marcada da morbilidade e mortalidade dos indivíduos infectados por VIH/sida. Apesar disso, coortes de investigação clínica demonstram que, três anos após o início do tratamento, 3 a 50% dos indivíduos infectados por VIH progridem para Sida ou morrem, dependendo das características de *baseline* ¹. Num contexto não investigacional, as taxas de falência são ainda maiores ². Estas taxas de falência terapêutica podem, em parte, ser explicadas por aspectos relacionados com a medicação. Os fármacos anti-retrovíricos mostram uma larga variabilidade nas concentrações plasmáticas atingidas, sendo os inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (INNT) e os inibidores da protease (IP) os que detêm maior variabilidade ³⁻⁶. Esta variabilidade pode resultar de vários factores, incluindo a adesão à terapêutica, a absorção, o metabolismo, a depuração, e as interacções medicamentosas ⁷. Como resultado, torna-se difícil prever, com exactidão, a concentração efectiva que os indivíduos irão atingir.

O facto das concentrações terapêuticas dos anti-retrovíricos atingirem valores abaixo do intervalo terapêutico, pode resultar na falência do tratamento e inclusive na emergência de resistência virológica ⁸⁻¹⁴. Cerca de 50% dos indivíduos expostos a IP podem apresentar concentrações sub-terapêuticas ¹⁵. Por outro lado, quando as concentrações plasmáticas persistem em valores elevados, podem surgir efeitos adversos/toxicidade associados aos anti-retrovíricos resultando numa diminuição da adesão à terapêutica ou mesmo à sua descontinuação ^{9, 15, 16}.

2. Conceitos de Farmacocinética e Farmacodinâmica

A farmacocinética consiste no estudo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos fármacos. Por outras palavras, corresponde à descrição quantitativa da disposição de um fármaco no organismo ou compartimento do organismo ¹⁷.

A farmacocinética clínica é a disciplina que aplica os princípios da farmacocinética ao controlo da efectividade e segurança do regime farmacoterapêutico de um indivíduo. Permite a optimização da terapêutica farmacológica através da individualização posológica, numa abordagem multidisciplinar e multifactorial ¹⁷.

A farmacodinâmica é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e dos seus mecanismos de acção. Para muitos fármacos, o mecanismo de acção ao nível molecular é pouco conhecido ou mesmo completamente desconhecido.

No entanto, os efeitos do fármaco podem ser correlacionados com a dose do fármaco ao nível da célula, órgãos ou no organismo no seu todo. A farmacodinâmica relaciona a concentração do fármaco no local de acção com a magnitude do efeito observado (ex.: toxicidade ou actividade). Em contraste, a farmacocinética relaciona a dose, o intervalo posológico, e a via de administração com a concentração do fármaco no sangue. A farmacodinâmica consiste no que o fármaco faz ao organismo, enquanto que a farmacocinética consiste no que o organismo faz ao fármaco ¹⁷.

Os conceitos básicos em que assenta a farmacocinética são os que se descrevem no quadro 1.

Quadro 1

Designação	Definição
Biodisponibilidade (F)	Diz respeito à extensão total de fármaco que atinge a circulação sanguínea após a sua administração.
Estado-estacionário (steady-state)	É o momento atingido em que o perfil farmacocinético já não sofre alterações após a administração da próxima dose.
Concentração máxima (C_{máx.} ou pico)	Corresponde ao valor máximo de concentração que o fármaco atinge na circulação sanguínea, no tempo T que corresponde ao T _{máx.}
Concentração mínima (C_{min.} ou vale)	Corresponde à concentração do fármaco no sangue no momento imediatamente anterior à administração da toma seguinte.
Tempo de semi-vida (t_{1/2})	Corresponde ao tempo que é necessário para que o fármaco atinja, na circulação sanguínea, metade da sua concentração máxima.
Área sob a curva (AUC)	Diz respeito à quantidade total de fármaco a que o organismo é exposto. Matematicamente, corresponde à integração da concentração do fármaco com o tempo.
Margem terapêutica	É o valor para o qual há efeito farmacológico sem existir efeito tóxico, ou seja, consiste num intervalo cujos extremos constituem a concentração eficaz mínima e a concentração tóxica mínima. Esta margem nunca deverá ser considerada em termos absolutos, pois corresponde a um intervalo de confiança em que é elevada a probabilidade de resposta terapêutica e baixa a probabilidade de ocorrência de toxicidade. A avaliação da resposta do doente é essencial para uma correcta monitorização farmacoterapêutica.

Aplicando estes conceitos farmacocinéticos à terapêutica anti-retrovírica, pode-se referir que, sobretudo nos anti-retrovíricos que induzem a sua própria metabolização, o estado-estacionário é atingido, geralmente, ao fim de 14 dias. Por sua vez, a C_{max} está relacionada com os efeitos adversos agudos ou de curta duração, como as náuseas e as cefaleias, que surgem após cada dose ¹⁸. A C_{min} está correlacionada com o controlo da replicação viral. Se a C_{min} atinge valores demasiadamente baixos, o VIH pode multiplicar-se e desenvolver resistência aos fármacos. Quanto mais elevada estiver a C_{min}, melhor será o controlo da replicação viral ¹⁸. O tempo de semi-vida de um fármaco indica quantas vezes deve ser administrado ao longo do dia. Se o tempo de semi-vida for longo, poderá ser administrado uma ou duas vezes por dia. A AUC correlaciona-se também com o controlo da replicação viral. Quanto maior for a AUC do anti-retrovírico, melhor esta será controlada. Também poderá estar relacionada com a toxicidade a longo prazo ¹⁸. Actualmente, estão determinados valores de C_{min} e C_{max} relativos a alguns fármacos anti-retrovíricos que, apesar de não terem ainda sido validados com base em ensaios clínicos randomizados, têm sido utilizados como valores de referência (margem terapêutica) para o ajuste posológico com base na determinação das concentrações séricas dos anti-retrovíricos (quadro 2) ^{19, 20}.

Quadro 2

Valores de <i>cut-off</i> para concentrações plasmáticas em doentes <i>naïve</i>		
	Eficácia (C _{min} ou C _{vale} , mg/ml)	Toxicidade (mg/ml)
Atazanavir	150	
Fosamprenavir	400	
Indinavir	100	10000 (C _{max})
Lopinavir/r	1000	
Nelfinavir	800	
Ritonavir*	2100	
Saquinavir	100	
Tipranavir**	20500	
Efavirenze	1000	4000 (C _{min} ou C _{vale})
Nevirapina	3000	

* Utilizado como único IP.

** Em doentes experimentados.

2.1. Conceito de quociente inibitório (QI) - combinação das concentrações de fármaco com a susceptibilidade viral

Para doentes experimentados em terapêutica, em que um vírus resistente pode ser uma complicação adicional, a informação relacionada com a sensibilidade do vírus aos fármacos é também importante. A informação das concentrações farmacológicas deve ser integrada com a informação genotípica ou fenotípica (que não é possível efectuar em Portugal) da resistência - o quociente inibitório permite uma aproximação mais racional à terapêutica em comparação com a simples avaliação das concentrações de fármaco ou do perfil de resistência isoladamente.

O quociente inibitório fenotípico (QIF) é calculado pela razão entre a concentração mínima (vale) do fármaco e a concentração inibitória a 50% (CI50) ou 90% (CI90) do vírus. Para um determinado indivíduo a CI50 é obtida através da realização de um teste de resistência fenotípico. Pelo facto de existirem diferenças em termos da eficácia realtivamente às concentrações *in vitro* e *in vivo*, o CI50 necessita de ser corrigido para a ligação às proteínas plasmáticas ¹⁹.

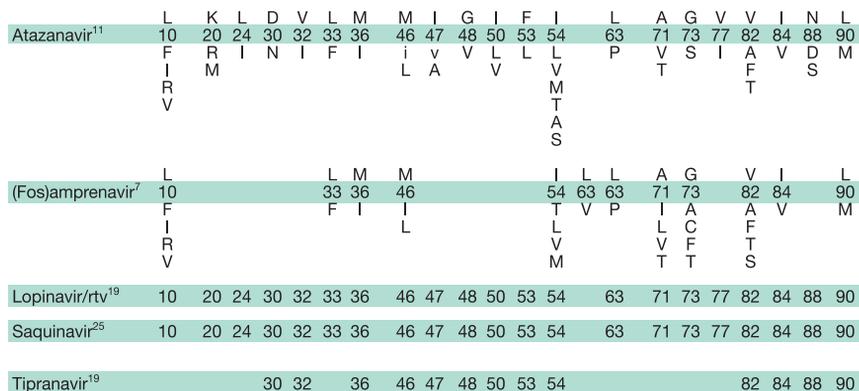
Ainda que o teste de resistência genotípica seja menos dispendioso, pode ser efectuado mais rapidamente, e está mais disponível, do que o teste de resistência fenotípica cuja interpretação continua a ser alvo de alguma complexidade. No entanto, o quociente inibitório genotípico (QIG), definido como a razão entre a concentração plasmática mínima (vale) e o número de mutações genotípicas primárias do RNA-VIH, associadas aos inibidores da protease, dá-nos informação adicional aos dados genotípicos para a prática clínica. Este modelo assume que cada mutação tem igual importância para o estabelecimento de resistência, o que na prática se sabe não ser o mais correcto. Até à data não existe um padrão que sirva de referência para estabelecer o diferente peso das várias mutações existentes. A utilização do QIG ajudará a encontrar um valor para a concentração plasmática mínima do fármaco que se pretende atingir, de forma a garantir a eficácia perante estirpes virais apresentadoras de resistência ¹⁹.

Actualmente, não existem métodos padronizados que permitam calcular os rácios de QIF (quociente inibitório fenotípico) ou de QIG (quociente inibitório genotípico) e respectivos valores ideais. No entanto, foram já efectuados alguns estudos em que são apontados valores de QIG para os quais se demonstrou maior taxa de eficácia anti-vírica (ver quadro 3 e figura 1) ²⁰.

Quadro 3

Valores de <i>cut-off</i> para concentrações plasmáticas em doentes experimentados em TAR		
	QIG para eficácia (mg/l/mutação)	Cmin. ou Cvale esperadas (mg/l)
Atazanavir	0.11	ATV 400 mg QD 0.12 (0.05-0.22) ATV/r 300/100 mg QD 0.3 (0.1-0.6)
Fosamprenavir	0.30	FPV/r 700/100 mg BID 1.4 (0.8-1.8)
Lopinavir/r	0.90	LPV/r 400/100 mg BID 6.2 (2.1-8.6)
Saquinavir	0.04	SQV 1000/100 mg BID 1.0 (0.17-2.2)
Tipranavir	4.7	TPV/r 500/200 mg BID 30.7±16.8

Figura 1



Adaptado de La Porte CJL, Back DJ, Blaschke T, e col. *Updated guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents*. *Antivir Ther*. 2006, 3: 3-14.

3. Monitorização Sérica da Terapêutica (TDM - *Therapeutic Drug Monitoring*)

A monitorização sérica da terapêutica (TDM) consiste na determinação das concentrações plasmáticas dos fármacos, da sua avaliação (não só com base nos valores analíticos, mas também noutras variáveis farmacológicas, virológicas e clínicas), da qual podem resultar, ou não, alterações posológicas. Para que um fármaco seja candidato à realização de TDM, são necessários determinados requisitos (quadro 4) ²¹:

Quadro 4

Requisitos farmacológicos	<ul style="list-style-type: none">> Dados farmacocinéticos publicados.> Correlação entre as concentrações plasmáticas e as concentrações no local de acção.> Correlação entre as concentrações e o seu efeito farmacológico.
Requisitos clínicos	<ul style="list-style-type: none">> Margem terapêutica estreita.> Margens terapêuticas clinicamente demonstradas.
Requisitos analíticos	<ul style="list-style-type: none">> Disponibilidade de técnica analítica com precisão e especificidade.> Tempo de análise curto, volume de amostra pequeno e custo não elevado.

Para os INNTR e IP demonstrou-se a existência de correlação entre concentrações séricas e intracelulares. Também em relação aos INNTR e IPs têm sido já estabelecidas correlações entre as suas C_{vale} , e/ou QI e a eficácia dos esquemas terapêuticos. Por outro lado, para alguns fármacos foram já estabelecidas correlações entre a C_{max} e toxicidade. Os inibidores da protease mostram uma larga variabilidade inter-individual e uma baixa variabilidade intra-individual das suas concentrações plasmáticas. Desta forma, o tratamento dos indivíduos infectados por VIH/sida poderá ser optimizado através da utilização da técnica do doseamento sérico e monitorização farmacocinética (TDM - *Therapeutic Drug Monitoring*) da terapêutica anti-retrovírica ²¹.

Por outro lado, os fármacos INTR não são candidatos a TDM por rotina, por serem pró-fármacos com necessidade de serem tri-fosforilados intracelularmente para se tornarem activos, por falta de correlação entre as suas concentrações séricas e intracelulares e porque o seu doseamento intracelular constitui uma técnica analítica complexa, morosa e dispendiosa ²¹.

No entanto, existem múltiplos factores que podem afectar as concentrações plasmáticas dos anti-retrovíricos num dado doente. Desta forma, a interpretação das concentrações plasmáticas dos fármacos deve ser efectuado numa base individualizada, tendo em conta factores farmacocinéticos (parâmetros utilizados), virológicos (carga vírica, padrões de resistência), imunológicos e clínicos. Previamente à alteração de dose e/ou regime posológico num indivíduo, que apresenta concentrações plasmáticas alteradas de um determinado fármaco, devem ser avaliados aspectos como a adesão à terapêutica, a administração com ou sem alimentos, as interacções farmacológicas e outras determinações séricas anteriormente realizadas. Deve ser tido ainda em atenção o chamado síndrome da *bata branca*, isto é, um doente pode ser aderente à terapêutica nos dias imediatamente anteriores à colheita de sangue, mas não tomar a medicação nos restantes dias. Isto pode levar a um resultado analítico dentro dos valores normais, estando o indivíduo em inadequada supressão viral ¹⁹.

4. Recomendações para a Execução TDM para os Fármacos Anti-retrovíricos ²⁰

4.1. Indicações específicas para a realização de TDM

- > Doentes com interacções fármaco-fármaco ou fármaco-alimento significativas.
- > Doentes com alterações a nível fisiológico que podem alterar as funções gastrointestinais, hepática ou renal.
- > Doentes experimentados em terapêutica que possam ter estirpes virais com reduzida susceptibilidade à HAART.
- > Utilização de regimes terapêuticos alternativos, cuja segurança e eficácia ainda não foram estabelecidos em ensaios clínicos.
- > Toxicidade concentração-dependente.
- > Ausência de resposta virológica no tratamento de um doente *naïve*.
- > Monitorização da adesão.
- > Gravidez ou pediatria.

4.2. Colheita da amostra de sangue

- > Esta situação requer que o doente tenha atingido o estado estacionário, o que normalmente acontece duas semanas após o início do fármaco.
- > As amostras em vale (C_{min.}) têm de ser colhidas 8h, 12h ou 24h após a administração para posologias de 8/8h, 12/12h ou 24/24h respectivamente. As amostras em pico devem ser colhidas 1 hora após a toma, para fármacos administrados com o estômago vazio, e 2-6 horas após a toma, para fármacos administrados com alimentos.

4.3. Informação mínima para a realização de TDM que deve acompanhar a amostra

- > Identificação do doente.
- > Motivo(s) para a realização da TDM.
- > Dose e frequência do fármaco.
- > Hora da última toma da medicação e hora da colheita.
- > Medicação concomitante.
- > Outros aspectos tidos como relevantes para a interpretação do resultado analítico (ex: adesão à terapêutica, hábitos de vida, valores analíticos, etc.).

4.4. Envio da amostra para um laboratório que participe em programas de controlo de qualidade interno e externo

- > Deverão ser respeitados os protocolos definidos por cada laboratório.

4.5. Interpretação dos resultados analíticos e emissão de parecer farmacológico

- > Os inibidores nucleósidos da transcriptase reversa são metabolizados intracelularmente e, deste modo, as concentrações plasmáticas podem não estar correlacionadas com a actividade intracelular da forma trifosforilada que determina a eficácia do fármaco. A monitorização das concentrações plasmáticas dos INTR pode ser útil na avaliação e na gestão das interacções fármaco-fármaco que afectam as concentrações plasmáticas dos INTR.
- > Quando se efectua a TDM, deve ter-se em consideração a variabilidade intra-individual das concentrações plasmáticas dos anti-retrovíricos observadas nos doentes.
- > A actividade dos fármacos para o VIH na população pode ser extremamente variável e o facto de uma determinada concentração plasmática do fármaco se encontrar na margem terapêutica preconizada não garante, por si só, concentrações terapêuticas ao longo do intervalo posológico.
- > Quando são detectadas concentrações de fármaco não esperadas, tal poderá ser devido a uma série de factores, incluindo dosagem ou frequência de administração incorrectas, não cumprimento em relação à administração com alimentos (requisitos alimentares), interacções com outros fármacos, erro de colheita ou não adesão à terapêutica.
- > Os resultados da TDM, depois cuidadosamente avaliados para detecção da presença, ou não, de interacções entre fármacos e/ou alimentos, presença de mutações resistentes, toxicidade, e presença de doentes experimentados em terapêutica com poucas alternativas, podem sugerir uma alteração da dose ou do regime terapêutico.
- > Qualquer ajuste terapêutico, baseado nos resultados da TDM, deverá ser conduzido sob a supervisão de um profissional de saúde com conhecimentos em farmacologia e farmacocinética clínica e, quando necessário, de um virologista clínico com experiência na área.

5. Conclusão

As várias características farmacocinéticas dos anti-retrovíricos devem ser analisadas pormenorizadamente, de forma a quantificar o seu contributo para a variabilidade no efeito anti-vírico e para incorporar essa informação no delineamento dos esquemas e regimes posológicos ²¹.

A TDM poderá contribuir para a optimização farmacológica dos vários regimes anti-retrovíricos, contendo inibidores da protease e/ou inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa.

No entanto, apesar da TDM poder constituir uma ferramenta extremamente valiosa na abordagem clínica dos doentes, só será realmente útil quando combinada com outros aspectos de tratamento igualmente importantes. A optimização das determinantes farmacológicas, só por si, não chegará para que se consiga atingir os objectivos, em termos terapêuticos. Outras determinantes de resposta, tais como a virológica a imunológica, e as características comportamentais, desempenham, também, um papel fundamental ²¹. Desta forma, a TDM é uma análise que deve ser efectuada como parte integrante de uma abordagem clínica completa.

Referências Bibliográficas

- 1 Palella, F.J. Jr; Delaney KM, Moorman AC, e col. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection.* HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl. J. Med.* 1998; 338: 853-860.
- 2 Egger, M, May M, Chene G, e col. «Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies.» *Lancet.* 2002; 360: 119-129.
- 3 Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. *Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions.* *Ann Intern Med.* 1999; 131: 81-87.
- 4 Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A, e col. *Predictors of long-term response to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients.* *AIDS.* 1998; 12: F131-135.
- 5 Piketty C, Race E, Castiel P, e col. «Efficacy of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenze in patients who failed on a conventional triple-drug regimen: phenotypic resistance to protease inhibitors predicts outcome of therapy.» *AIDS.* 1999; 13: F71-77.
- 6 Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Grub G, Iollaz J, Buclin T. «Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients.» *AIDS.* 2001; 15: 71-75.
- 7 Clevenbergh P, Garraffo R, Durant J, Dellamonica P. PharmaAdapt; a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic drug monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *AIDS,* 2002; 16: 2311-2315.
- 8 Mallas J, Blanco JL, Sarasa M, e col. Dose-finding study of once-daily indinavir/ritonavir plus zidovudine and lamivudine in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 200, 25: 229-235.
- 9 Casado JL, Moreno A, Sabido R, e col. A clinical study of the combination of 100 mg ritonavir plus 800 mg indinavir as salvage therapy: influence of increased plasma drug levels in the rate of response. *HIV Clin Trials.* 2000; 1: 13-19.
- 10 Seminari E, Maggiolo F, Villani P, e col. Efavirenze, nelfinavir, and stavudine rescue combination therapy in HIV-1-positive patients heavily pretreated with nucleoside analogues and protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999; 22: 453-460.
- 11 Barry MG, Merry C, Lloyd J, e col. Variability in trough plasma saquinavir concentrations in HIV patients – a case for therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45: 501--502.
- 12 Back D, Gatti G, Fletcher C, e col. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS.* 2002, 16 (suppl 1): S5-37.
- 13 Stein DS, Fish DG, Bilello JA, Preston SL, Martineau GL, Drusano GL. A 24-week open-label phase I/II evaluation of the HIV protease inhibitor MK-639 (indinavir). *AIDS.* 1996; 10: 485-492.
- 14 Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, e col. Low plasma concentrations of indinavir are related to virological treatment failure in HIV-1-infected patients on indinavir-containing triple therapy. *Antivir Ther.* 1998, 3: 215-220.
- 15 Havlir D, Cheeseman SH, McLaughlin M, e col. High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1995; 171: 537-545.
- 16 Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 1999; 13: 473-478.

- 17 Bean P. HIV's pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenetics, and pharmacogenomics. *Am Clin Lab*. 2000 Nov-Dec;19(9):12.
- 18 Munk B. The ups and downs of drug levels. *In* <http://www.thebody.com/content/art1062.html>. May/June 2001.
- 19 Kappelhoff BS, Crommentuyn KM, de Maat MM, Mulder JW, Huitema AD, Beijne JH. Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(13): 845-53.
- 20 la Porte CJL, Back DJ, Blaschke T, e col. Updated guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents. *Antivir Ther*. 2006, 3: 3-14.
- 21 Cruz, JP. Farmacologia dos anti-retrovíricos in "Manual sobre SIDA", 2ª edição, 2004, 251-68.

Aconselhamento ao Doente

3

3. Aconselhamento ao Doente

3.1. Falência Terapêutica

O objectivo da terapêutica visa prolongar e melhorar a qualidade de vida do indivíduo, circunstância conseguida por uma supressão máxima e durável da carga vírica. Esta estratégia deve ser precoce, de modo a preservar a imunidade e ou a retardar a progressiva destruição do sistema imunológico, responsável pela ocorrência de doenças oportunistas, principais causas de morbilidade e mortalidade.

A utilização de regimes terapêuticos potentes está associada à inibição sustentada da replicação vírica e, em geral, à resposta imunológica, com subida de 100-200 linfócitos TCD4+/mm³ por ano. A reconstituição da imunidade induzida pela terapêutica pode permitir a interrupção da profilaxia primária e, mesmo, secundária das infecções oportunistas.

A supressão completa e prolongada da carga vírica tem, como consequência, benefícios clínicos, imunológicos e virológicos.

O insucesso terapêutico é definido pela persistência da viremia para além dos 6 meses ou aumento $>$ ou $=$ a $1 \log_{10}$, desde que não associado a doenças intercorrentes, vacinações ou estimulações antigénicas, declínio de linfócitos TCD4+ superior a 30% do valor absoluto inicial, ou 3% do valor percentual, e ocorrência de complicações clínicas.

As Causas de Falência de um Regime Terapêutico são Múltiplas:

- > factores relacionados com o doente: idade, ano de início da terapêutica, carga vírica e número de linfócitos TCD4+ antes do tratamento, doença oportunista prévia, co-morbilidades, uso de drogas, resistências prévias aos fármacos, uso anterior de TAR (Terapêutica Anti-retrovírica);
- > adesão subóptima à terapêutica e irregularidade na frequência das consultas;
- > efeitos adversos e toxicidade dos fármacos;
- > problemas relacionados com a farmacocinética;
- > potência do regime terapêutico;
- > outras causas.

A falência virológica resultante de uma adesão subóptima à terapêutica conduz a:

- > diminuição da possibilidade de sucesso clínico ao longo do tempo;
- > emergência de estirpes resistentes;
- > aumento dos custos com a terapêutica.

Quando a replicação vírica persiste, mesmo sob TAR, as mutações que conferem resistência acumulam-se ao longo do tempo e a susceptibilidade à terapêutica diminui. Existe também a possibilidade de ocorrerem resistências cruzadas entre os diferentes fármacos de uma mesma família de anti-retrovíricos, o que pode limitar opções de tratamento futuras.

Factores que Contribuem para o Aparecimento de Resistências

A resistência do VIH aos fármacos anti-retrovíricos é um dos principais factores que condicionam o insucesso da terapêutica e depende de vários factores:

- > **Factores relacionados com o VIH**
 - capacidade replicativa do vírus;
 - virulência (capacidade de produzir doença).

- > **Factores relacionados com a terapêutica**

Estes factores dependem da combinação farmacológica utilizada e do doente. Os factores que dependem da combinação farmacológica utilizada são:

- a barreira genética do fármaco ou da combinação de fármacos;
- o quociente inibitório (QI), definido como o quociente entre a concentração mínima (Cmin.) atingido pelo fármaco no estado estacionário (Cest.) e a concentração inibitória de 50% das estirpes víricas (CI50);
- as interacções farmacológicas que tanto podem originar efeitos positivos como antagónicos no tratamento do doente.

> **Factores relacionados com o doente**

- adesão à terapêutica.
- variabilidade interindividual que origina diferenças a nível da absorção, metabolismo e eliminação dos fármacos.
- polimorfismos genéticos que podem ocorrer quer no vírus quer no doente.

Referências Bibliográficas

- 1 Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV- 1 infection. Ann Intern Med 1997; 126: 946-54.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-1 infected persons. MMWR 2002; 51 (RR-8).
- 3 AIDS Read. 2007 Jan, 17(1): 43-51.
- 4 Farm. Hosp. Madrid, Vol. 28. supl.1 pp.55-71, 2004 Revisions.

3.2 Adesão à Terapêutica

A adesão à terapêutica assume um papel de particular importância nos doentes portadores de doenças crónicas, constituindo a ausência daquela um problema de saúde pública ¹.

O problema da adesão ao tratamento é um indicador central de avaliação da qualidade em qualquer sistema de saúde que se queira moderno e eficaz ¹.

Prevê-se que o impacto económico mundial das doenças crónicas continue a crescer até 2020, altura em que corresponderá a 65% das despesas com a saúde em todo o mundo ¹. Nos países desenvolvidos, estima-se que o grau de adesão às terapêuticas crónicas seja apenas de 50% e nos países subdesenvolvidos, ou em vias de desenvolvimento, ainda menor. Alguns trabalhos demonstram que 6% a 20% dos doentes não aviam as prescrições médicas e que 30% a 50% não cumprem o esquema proposto, atrasando ou omitindo doses ¹.

A melhoria da adesão ao tratamento, e conseqüente impacto na saúde dos doentes, deverá ser o objectivo primordial do farmacêutico e dos outros profissionais de saúde, pelo que a identificação do problema e a promoção de normas consistentes, éticas e baseadas na evidência, se torna fundamental.

1. Definição e Conceitos

Sackett e Haynes introduziram a expressão «adesão ao tratamento» na literatura médica em 1976 e a sua definição foi, provavelmente, uma das mais usadas. Estes autores descreveram adesão ao tratamento como «O ponto em que o comportamento de uma pessoa que toma medicamentos, segue uma dieta recomendada ou muda de estilo de vida, coincide com conselhos médicos ou de saúde» ².

Para estes autores, tomar os medicamentos era um fim e não um meio para tornar o tratamento eficaz. Este conceito centrava-se no cumprimento escrupuloso das indicações do médico, valorizando uma relação paternalista entre este e o doente. A percepção de que os doentes deviam ser educados de forma a verem melhor as suas dificuldades e erros e que o médico sabia sempre o que era melhor para os seus doentes era comum na época. A componente de partilha de decisões entre médico e doente era muito pouco valorizada. Esta definição não considerava, igualmente, degraus na adesão, ou seja, o doente ou cumpria as indicações do médico ou não as cumpria.

Mais tarde, foi desenvolvido o conceito de «aliança terapêutica» que descreve a relação entre médico/doente como um processo de interacção. A definição de «aliança terapêutica» comumente aceite é o «Ponto em que um indivíduo escolhe comportamentos que coincidam com uma prescrição clínica, o regime deve ser

consensual, ou seja, alcançado através de negociações entre o profissional de saúde e o doente». Esta definição parece, também, ignorar quer o resultado da partilha de decisões na saúde do doente, quer a existência de níveis de adesão ³.

Em 2003, a OMS definiu adesão como sendo «a extensão em que o comportamento de um indivíduo - utilização de medicamentos, e cuidados de saúde, alimentação e estilos de vida - está de acordo com as recomendações de um profissional de saúde com as quais concorda» ¹.

Com esta definição, passou a estar implícito que há um ponto a partir do qual há adesão à terapêutica (existência de níveis de adesão) e foi introduzido o conceito da concordância (a adesão como um meio para alcançar o sucesso terapêutico e não um fim em si mesmo).

Uma das funções do farmacêutico é a monitorização da adesão à terapêutica, particularmente importante quando se trata de doenças crónicas ⁴.

A não adesão à terapêutica é, no entanto, um problema de etiologia multifactorial.

Em resumo, **o doente aderente** é aquele que ⁵:

- > não omite administrações;
- > não altera a dose prescrita;
- > respeita a frequência das administrações;
- > cumpre a relação com os alimentos;
- > cumpre outras situações particulares (ex.: condições de conservação medicamentos).

São **manifestações comuns da não adesão** ⁶:

- > incapacidade de levantar a terapêutica prescrita;
- > omissão de doses;
- > administração incorrecta;
- > sobredosagem;
- > parar a medicação antes do tempo;
- > incumprimento dos horários das tomas;

- > tomar medicamentos prescritos por outra pessoa;
- > tomar medicamentos com alimentos ou outros medicamentos, quando contra indicados;
- > guardar os medicamentos inadequadamente;
- > usar incorrectamente dispositivos de administração de medicação.

2. Adesão à Terapêutica na Infecção VIH/sida

A eficácia da terapêutica anti-retrovírica de alta potência é hoje indiscutível ⁷, no entanto, a efectividade é reconhecidamente menor. Na prática clínica, encontram-se doentes com características muito diferentes daqueles que são incluídos em ensaios clínicos: com outras patologias, com reacções adversas graves menos frequentes, com má adesão à terapêutica, medicados com regimes terapêuticos para os quais já tenham desenvolvido resistências ou com regimes terapêuticos sub-óptimos, entre outros ⁸. Todas estas circunstâncias podem contribuir para a ocorrência de falências terapêuticas.

A diminuição da carga vírica encontra-se directamente relacionada com a adesão à terapêutica ⁹ e a probabilidade de obter cargas víricas indetectáveis aumenta com a mesma ¹⁰.

A efectividade da terapêutica anti-retrovírica é, muitas vezes, limitada pela baixa adesão da qual resultam fracas respostas virológica, imunológica e clínica, mas também estirpes resistentes que podem comprometer a utilização de futuros tratamentos. Simultaneamente, a baixa adesão à terapêutica pode conduzir a uma interpretação incorrecta da efectividade dos medicamentos com a consequente alteração, inapropriada, do regime terapêutico. A toma inadequada de medicamentos anti-retrovíricos leva a níveis subterapêuticos de fármacos, propiciando uma pressão farmacológica selectiva que favorece o aparecimento de resistências ¹¹. Este aspecto reveste-se de grande importância uma vez que o desenvolvimento de estirpes resistentes condiciona não só a falência da terapêutica, como favorece a transmissão de estirpes resistentes e o desenvolvimento de resistências cruzadas entre fármacos da mesma classe, o que limita a sua utilização em futuros regimes terapêuticos.

Outro aspecto a considerar na terapêutica anti-retrovírica é o seu efeito na diminuição da mortalidade e da morbilidade. Desde o aparecimento da terapêutica anti-retrovírica potente, tem diminuído o número de doentes com Sida, o número de infecções oportunistas e o número de internamentos hospitalares ⁷.

Por último, a importância da adesão vê-se, igualmente nos encargos financeiros associados ao tratamento da infecção VIH/sida. De facto, e apesar do elevado preço dos medicamentos ARV, a diminuição da morbilidade e da mortalidade associadas ao VIH possibilitou uma menor utilização de outros recursos médicos e farmacológicos ¹².

3. Métodos para Avaliar a Adesão, da Investigação à Prática Clínica

Nas últimas duas décadas, foram vários os trabalhos de investigação que estudaram o problema da adesão na infecção VIH/sida. Estudos recentes mostraram que é necessário cumprir 90 a 95% da terapêutica para atingir o objectivo terapêutico ¹⁰.

Não tem sido fácil definir, claramente o método para avaliar a adesão e o limiar ideal a aplicar a esta patologia. De facto o método ideal para avaliar a adesão à terapêutica deveria ter uma sensibilidade e especificidade perfeitas ¹³.

Tradicionalmente, estes métodos são agrupados em métodos directos e indirectos (quadro 1).

3.1. Métodos directos: são aqueles que investigam as «provas» que o medicamento deixa no organismo quando é tomado regularmente.

3.1.1. Determinação das concentrações plasmáticas: baseia-se na determinação analítica do medicamento ou dos seus metabolitos no plasma ^{14, 15, 16, 17}.

Este método é objectivo, específico e permite inferir níveis de incumprimento superiores aos dos métodos indirectos ¹⁴. Tem as desvantagens de ser tecnicamente mais sofisticado, dispendioso e sensível ao chamado “efeito da bata branca” ou «efeito escova de dentes», caracterizado por um aumento do cumprimento da terapêutica nos dias imediatamente anteriores ao dia da consulta ¹³.

Para a infecção VIH/sida, as recomendações internacionais emanadas pela DHHS (*Office of AIDS Research Advisory Council*) consideram a monitorização sérica de inibidores da protease e inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa como uma opção de interesse potencial, e de inibidores nucleósidos da transcriptase reversa como sendo, ainda, objecto de mais estudos.

Em relação à sua utilização na prática clínica, as situações indicadas por esses peritos não incluem a avaliação da adesão à terapêutica. De facto, a falta de estudos prospectivos, capazes de demonstrar que a monitorização sérica de ARV melhora a resposta à terapêutica, é a principal limitação à utilização deste método ⁸.

Por outro lado, as recomendações de grupos europeus consideram a monitorização sérica útil na prática clínica e passível de ser aplicada na monitorização da adesão à terapêutica ^{19, 20}.

3.1.2. Marcadores biológicos: um marcador biológico é, por definição, uma substância não tóxica, estável e facilmente detectável que pode ser adicionada ao medicamento. A detecção desta substância no sangue, ou na urina, indica a presença do medicamento (utilização de marcadores) ¹⁸.

Outro método biológico é a medição de parâmetros analíticos susceptíveis de serem alterados pelos medicamentos ¹⁸.

Na área da infecção VIH/sida, os marcadores biológicos utilizados em vários trabalhos de investigação foram a macrocitose, característica da zidovudina e da estavudina, o aumento dos valores séricos do ácido úrico, característico da didanosina, e o aumento dos níveis de bilirrubina, que ocorre nos doentes que tomam indinavir ^{14, 21, 22}.

Os parâmetros avaliados por este método correspondem a medidas objectivas, no entanto, podem ser alterados por factores farmacocinéticos, interacções farmacológicas, ou clínicas, capazes de mimetizar uma adesão irregular. A deficiência de vitamina B₁₂ e de folatos, o alcoolismo ou a doença hepática são, igualmente, capazes de provocar alterações semelhantes, o que pode enviesar os resultados ²³.

A utilização de marcadores biológicos é restrita à investigação e é, actualmente, bastante controversa e de difícil aplicação. As recomendações internacionais emanadas pela DHHS não mencionam esta metodologia como prática ⁸.

3.1.3. Toma observada directa (TOD)

Neste método, um profissional de saúde (normalmente enfermeiro) dispensa e observa o doente a tomar os medicamentos.

É um método que garante quase a 100% a adesão à terapêutica, aplicado sobretudo em doentes com tuberculose, infecção VIH/sida ou em programas de substituição com metadona. A observação directa do doente, na altura da administração dos medicamentos, pode ser uma metodologia viável em ensaios clínicos ou quando aplicada em determinadas instituições (estabelecimentos prisionais, centros de terapêutica combinada), contudo, de difícil execução num grande número de doentes e na prática do dia-a-dia ¹⁸.

Apesar da vigilância apertada deste método, um doente, deliberadamente não cumpridor, pode simular engolir os comprimidos e deitá-los fora assim que estiver fora do alcance do observador.

As recomendações internacionais emanadas pela DHHS consideram a aplicação deste método em doentes com infecção VIH/sida e tuberculose em tratamento ⁸.

3.2. Métodos indirectos: são aqueles que avaliam a adesão através das informações fornecidas pelo doente ou pelo profissional de saúde. Assim, pode inferir-se de forma indirecta a adesão do doente à terapêutica.

São mais utilizados por serem mais sensíveis e menos onerosos, mas têm o inconveniente de não serem totalmente objectivos.

A informação que proporcionam, obtida a partir do doente, familiares, médicos ou outros profissionais de saúde, tende a sobrestimar o cumprimento da terapêutica.

Existem fontes de erro nas avaliações realizadas como consequência da variabilidade do observador ou da variabilidade do sujeito ¹⁸.

3.2.1 Auto-avaliação da adesão

A auto-comunicação ou auto-avaliação da adesão tem por base a informação prestada pelo doente acerca do seu cumprimento da terapêutica. Consiste em pedir ao doente que informe o profissional de saúde acerca da sua adesão ao tratamento, normalmente através de entrevista, questionário ou preenchimento de um diário em papel ou em suporte informático ¹⁸.

Esta diversidade de formas de recolha de informação é uma das desvantagens deste método. Outra, reside no facto de o doente se poder sentir intimidado e/ou gostar de agradar sobrevalorizando a adesão, pelo que tem mais validade quando o doente garante que não toma o medicamento. Os resultados deste método podem depender do entrevistador e da personalidade/memória do doente.

Na área da infecção VIH/sida, parece consensual que questionários ou entrevistas centrados em períodos de tempo mais curtos proporcionam resultados mais fidedignos ²⁴.

As recomendações internacionais emanadas pela DHHS consideram que a avaliação de uma adesão subóptima por parte de um doente é um forte preditor de má adesão ⁸. Existe, em Portugal, um questionário traduzido, adaptado do questionário ACTG ²⁵, e em processo de validação para monitorizar a adesão.

A identificação dos medicamentos pode ser considerada uma forma de auto-avaliação da adesão ²⁶.

3.2.2 Avaliação clínica

A avaliação da adesão à terapêutica baseada no juízo clínico do médico ou de outro profissional de saúde é, provavelmente, o instrumento mais habitual para “medir” a adesão à terapêutica. A avaliação depende do conhecimento do doente, das características pessoais e da relação de empatia que este é capaz de desenvolver com o profissional de saúde. Dada essa subjectividade, o profissional tenta apoiar-se em medidas mais objectivas, como a assiduidade às consultas, ou resultados clínicos e analíticos conhecidos para a patologia em causa ^{27, 28}.

O DHHS considera a avaliação da adesão baseada no juízo clínico um mau preditor ⁸.

O controlo da doença é outro meio de avaliar a adesão à terapêutica e consiste na observação do resultado do tratamento, utilizando resultados clínicos ou analíticos conhecidos. Nos doentes com infecção VIH/sida, utilizam-se a contagem de linfócitos TCD4+ e a determinação de carga vírica, como meios para avaliar a adesão.

Paterson e colaboradores, utilizando os sistemas de registo electrónico como método de referência, estudaram a sensibilidade e a especificidade da carga vírica e da contagem de linfócitos TCD4+ como método de avaliação da adesão. A sensibilidade e a especificidade da carga vírica foram, respectivamente, de 72% e 78%, a sensibilidade da contagem de TCD4+ foi de 32% e a especificidade semelhante à da carga vírica 79% ¹⁰. Os valores encontrados estão bastante abaixo do que seria desejável para um teste de diagnóstico.

3.2.3 Contagem de formas farmacêuticas sólidas (FFS)

Neste método, são contados os comprimidos, ou cápsulas, que o doente tem no início e no fim do período de tempo em estudo; calcula-se a diferença e determina-se a razão com os medicamentos prescritos, para o período de tempo estipulado ¹⁸.

O cálculo da percentagem de cumprimento (PC) realiza-se mediante a fórmula:

$$PC = \frac{\text{N.º de FFS dispensadas} - \text{N.º de FFS devolvidas} \times 100}{\text{N.º de FFS prescritas}}$$

Este método é simples e objectivo, mas pode induzir uma sobreavaliação da adesão. Na verdade, a falta de comprimidos na embalagem não garante que o doente os tenha tomado. O doente, quando supõe que vai ser controlado, pode retirar os medicamentos da embalagem antes de ir à consulta ou aos serviços farmacêuticos (*pill-dumping*) ²³. A partilha de medicamentos, entre casais ou elementos de uma comunidade terapêutica, pode também levar a subavaliações.

Outras desvantagens descritas para este método foram o facto de não proporcionar qualquer tipo de informação relativamente à posologia e de consumir demasiado tempo aos profissionais de saúde, habitualmente enfermeiros ou farmacêuticos envolvidos na contagem de comprimidos. Por isso, é empregue mais vezes em ensaios clínicos do que na prática clínica quotidiana ²³.

3.2.4 Registo da dispensa dos medicamentos nos Serviços Farmacêuticos

É um método facilmente executado pelos farmacêuticos hospitalares como parte dos cuidados farmacêuticos. Parte do princípio de que o doente não será cumpridor se não levantar, nos serviços farmacêuticos, nos intervalos de tempo adequados, os medicamentos necessários ao tratamento ¹⁸.

Neste sentido, são analisados os registos informáticos da dispensa o que permite conhecer a data e a quantidade de medicação que foi fornecida. Este método, particularmente importante no acompanhamento de tratamentos crónicos, apresenta, no entanto, uma grande limitação: o doente pode ir buscar os medicamentos e não os tomar. O registo da dispensa de medicamentos é bastante útil para monitorizar a adesão para um número elevado de doentes e quando o doente apenas recebe medicação num único local e para intervalos de tempo regulares ²³.

3.2.5 Sistemas de controlo electrónico

Os sistemas electrónicos para formas sólidas são utilizados para avaliar a adesão à terapêutica desde a década de 80. Genericamente, o sistema compreende um frasco de plástico com uma tampa na qual está inserido um sistema electrónico que regista o dia e a hora em que o frasco é aberto e fechado. Estes dados são tratados informaticamente, permitindo obter registos em gráfico ou tabela com o perfil de adesão do doente. A utilização destes sistemas é considerada um método de referência nesta área ¹⁸.

Existem actualmente dois sistemas: o *Electronic Drug Exposure Monitor* (EDEM) e o *Medication Event Monitoring System* (MEMS). Uma desvantagem deste método é o preço elevado dos equipamentos e as necessidades logísticas, o que torna impraticável a sua utilização em grandes grupos de doentes ou durante períodos prolongados. Outra prende-se com a utilização de vários medicamentos para o tratamento de uma única doença ²⁹. Por esses motivos, este é um método muito utilizado em ensaios clínicos e em estudos, mas pouco aplicável à prática do dia-a-dia.

Quadro 1 - Métodos de Monitorização da Adesão à Terapêutica

Método	Tipo de informação	Vantagens	Desvantagens
Determinação das concentrações plasmáticas	Qualitativo	Boa sensibilidade Boa especificidade Objectivo	Variações interindividuais Experiência limitada
Marcadores biológicos	Qualitativo	Boa sensibilidade Boa especificidade Objectivo	Variações interindividuais Experiência limitada
Toma observada directa	Quantitativo	Larga experiência Objectivo	Má exequibilidade em doentes de ambulatório
Entrevista	Qualitativos	Fácil de utilizar	Influência da construção das questões e da perícia do entrevistador Subjectivo
Diários	Quantitativo	Informação individualizada e relativa a várias componentes do regime terapêutico	Elevado potencial de sobreavaliação Perdas de <i>follow-up</i> Subjectivo
Questionários	Qualitativo	Fáceis de utilizar Validados Podem explicar comportamento doente Pouco onerosos	Recolha de informação momentânea Dependente da precisão do questionário Subjectivo
Avaliação clínica	Qualitativo	Fácil de utilizar	Baixo valor preditivo
Contagem de comprimidos	Quantitativo	Fácil de utilizar Pouco oneroso	Sem informação acerca da posologia O doente pode esquecer ou retirar comprimidos
Registos da dispensa de medicamentos	Quantitativo	Não invasivo da privacidade Resultados para longos períodos e para grandes amostras Objectivo	Limitado ao facto de a dispensa ser num único local Falta de <i>feed-back</i> com o doente
Sistemas electrónicos	Quantitativo	Infomação da posologia e dos vários medicamentos	Oneroso e requer grande logística

Adaptado e traduzido de Farmer K.C. *Methods for Measuring and Monitoring Medication Regimen adherence in clinical trial and clinical practice*. Clin Therp 1999; 21(6): 1074-9s

A partir classificação clássica, *Linda Fogarty* criou três outras categorias:

- 1) métodos subjectivos, baseados na auto-comunicação do doente ou do profissional de saúde;
- 2) métodos objectivos, que incluem a contagem de comprimidos, os registos da dispensa de medicamentos e os sistemas electrónicos;
- 3) métodos fisiológicos que consideraram a monitorização sérica e os marcadores biológicos ³⁰.

Assim, e apesar de existirem diversos métodos através dos quais se pode monitorizar a adesão à terapêutica, nenhum é 100% fiável, pelo que a combinação de vários métodos seria a melhor opção ³¹.

A distinção entre a monitorização da adesão em investigação e na prática clínica diária é também alvo de diferenças.

Num ensaio clínico, em que se pretende avaliar a eficácia de uma substância, é necessário aplicar um método rigoroso, pelo que a monitorização electrónica será uma boa opção. A informação obtida através deste método diz respeito não só aos medicamentos tomados, mas, também ao cumprimento da posologia.

A extensão do ensaio, o número de doentes envolvidos (particularmente em estudos de fase III) pode alterar a opção para, por exemplo, a contagem de formas farmacêuticas sólidas. A utilização simultânea de um questionário estruturado proporciona informação adicional relativa a efeitos secundários e/ou motivos para eventuais falhas.

Quando se pretende avaliar a adesão num ensaio de fase IV, ou num estudo epidemiológico, a revisão das prescrições médicas ou do registo da dispensa de medicamentos, pode dar informações acerca da não adesão individualmente, ou de uma população. Nestes estudos, são habitualmente envolvidos numerosos doentes, pelo que o método utilizado deve permitir avaliações para grandes grupos. Também nesta situação, a utilização simultânea da auto-avaliação através de um questionário (aplicado a um grupo limitado de doentes) traduz um aumento da validade dos resultados.

Na prática clínica, quando se pretende identificar se os doentes aderem ou não à terapêutica, a entrevista ou o questionário podem ser métodos a valorizar. No entanto, cada vez mais investigadores advogam a necessidade de se saber conduzir essa entrevista/questionário no sentido de não intimidar o doente e de não condicionar as respostas ³¹.

Advoga-se a utilização de mais do que um método em combinação, pelo que a avaliação clínica, o registo da dispensa de medicamentos, a monitorização sérica, sempre que aplicável, podem dar a informação complementar necessária à monitorização da adesão ¹⁸.

4. Factores Condicionantes da Adesão à Terapêutica do Doente Infecção VIH/sida

As causas de uma insuficiente adesão são multifactoriais e diferem de doente para doente. Enquanto que os factores sociodemográficos não parecem relacionados com a adesão, os factores relacionados com o tratamento, o regime terapêutico e outras doenças oportunistas demonstram forte associação ^{8, 32, 33}.

A identificação precoce de falhas na adesão à terapêutica é fundamental, não só para prevenir alterações desnecessárias ao regime terapêutico, mas, também, para possibilitar a aplicação de estratégias para combater o problema ³².

No quadro 2 são descritas algumas das principais causas da insuficiente adesão à terapêutica e sugeridas algumas estratégias.

4.1. Estratégias de promoção da adesão à terapêutica

Quadro 2 – Factores Relacionados com a Adesão à Terapêutica e Estratégias de Promoção

Factores relacionados com o doente	Estratégia
Descrença e/ou má compreensão acerca da importância dos medicamentos e/ou da adesão à terapêutica	Intervenção educacional do doente: <ul style="list-style-type: none">• transmissão de informação: oral, escrita, audiovisual;• programas educacionais individuais e programas educacionais em formato de grupo;• programas para grupos específicos – programas de TOD. Desenvolvimento da relação profissional de saúde/doente.

Factores relacionados com o doente	Estratégia
Questões de saúde mental (<i>stress</i> psicológico, depressão, alterações de personalidade, perturbações cognitivas).	
O doente não está preparado para iniciar terapêutica/o regime terapêutico não deixa o doente abstrair-se da sua doença (pode levar a depressão ou a recaídas não relacionadas com o sucesso ou insucesso do tratamento).	Intervenção educacional do doente. Referenciar o doente para consulta de psiquiatria/psicologia. Proporcionar apoio social.
O doente opta pelo isolamento e resiste a pedir ajuda a terceiros.	
O doente esconde o diagnóstico (desconforto em tomar a medicação em contexto social).	Proporcionar / melhorar o apoio social e psicológico. Favorecer a prescrição de regimes terapêuticos mais simples. Planear e discutir mudanças na rotina quotidiana.
O doente sente-se “saudável” porque está assintomático (crença de que a medicação se tornou desnecessária).	
O doente sente-se “doente” (devido a efeitos secundários da medicação ou a doenças concomitantes).	Intervenção educacional do doente.
O doente consome álcool e/ou drogas.	Referenciar o doente para consulta de psiquiatria/psicologia. Integração em programas para grupos específicos - programas de TOD.
O doente tem um estilo de vida muito ocupado (indivíduos activos poderão ter mais problemas que os desempregados).	Individualizar o regime terapêutico. Favorecer um regime terapêutico mais simples. Incentivar o uso de «lembretes»
Variações na rotina (férias, festas, viagens, hospitalizações).	Planear atempadamente as alterações previsíveis. Favorecer um regime terapêutico mais simples. Incentivar o uso de «lembretes».

Factores relacionados com o doente	Estratégia
O doente tem dificuldades em comunicar com os profissionais de saúde.	<p>Estabelecer um relacionamento doente/profissional de saúde que seja aberto e baseado no respeito mútuo.</p> <p>Avaliar a compatibilidade doente/profissional de saúde.</p>

Factores relacionados com o profissional de saúde.	Estratégia
Sentimento de frustração, inadequação, ou depressão face à ineficácia da medicação.	Intervenção educacional para o profissional de saúde:
Falta de conhecimento acerca da adesão. (desconhecedor de intervenções que podem melhorar a adesão do doente).	<ul style="list-style-type: none"> • Reuniões da equipa multidisciplinar de cuidados
Dificuldades de comunicação com o doente (incapacidade para desenvolver um diálogo franco e aberto com o doente; incapacidade para demonstrar compaixão no diálogo; uso excessivo de paternalismos e linguagem técnica, não promovendo assim uma comunicação honesta por parte do doente).	<ul style="list-style-type: none"> • Estabelecimento de circuito de informação. • Estabelecer um relacionamento doente/profissional de saúde que seja aberto e baseado no respeito mútuo.
Controlo excessivo do regime terapêutico por parte do profissional de saúde. (inviabilizando a intervenção do doente nesta matéria).	Intervenção educacional para o profissional de saúde:
Desinteresse pelo doente (pouca ou nenhuma empatia).	<ul style="list-style-type: none"> • Estabelecer um relacionamento doente/profissional de saúde que seja aberto e baseado no respeito mútuo. <p>Intervenção educacional para o doente:</p>
Dificuldade em fazer o seguimento do estado do doente.	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do número de consultas e/ou do tempo de consulta. <p>Reuniões da equipa multidisciplinar de cuidados.</p>

Factores relacionados com a doença e/ou a medicação	Estratégia
A doença é crónica e assintomática (a fraca adesão não terá, neste caso, repercussões médicas imediatas) e o tratamento não é curativo.	Intervenção educacional para o doente

Factores relacionados com a doença e/ou a medicação	Estratégia
Grande complexidade do regime terapêutico (restrições a nível da dieta; aumento da frequência das doses; aumento do número de medicamentos).	Intervenção educacional para o doente: <ul style="list-style-type: none"> • Individualizar o regime terapêutico; • Favorecer um regime terapêutico mais simples.
Grande frequência e gravidade dos efeitos secundários.	Sensibilizar para os avanços tecnológicos relacionadas com o medicamento.
Vias de administração (comprimido ou IV) e características da medicação (comprimidos muito grandes ou com sabor desagradável).	

Factores relacionados com o contexto dos cuidados de saúde	Estratégia
Grande distância entre o hospital e a habitação/local de trabalho (elevados custos e tempo de deslocação).	Aumentar a duração da consulta e aumentar o período entre consultas.
Má gestão clínica (períodos entre consultas desajustados das necessidades do doente; desfazamento de horários de funcionamento de serviços, grandes períodos de espera; baixa privacidade e confidencialidade clínica).	Aumentar a duração da consulta e reduzir o período entre consultas. Alargar o horário de funcionamento dos serviços. Alargar a equipa. Melhorar a formação e o treino da equipa.
Inexistência ou insuficiência de serviços sociais e de programas para grupos específicos (cuidados infantis; consumidores de drogas; doentes geriátricos)	Referência a outros serviços. Adicionar equipas/programas de outras especialidades.
Questões de acesso à saúde (dificuldade no acesso a medicamentos e/ou cuidados médicos; alto custo dos medicamentos e/ou cuidados médicos).	Aumentar a disponibilidade dos cuidados médicos. Desenvolver ou aceder a programas que tornem os cuidados médicos e os medicamentos mais económicos. Reivindicar, politicamente, um melhor acesso à saúde.

Adaptado e traduzido:

American Society of Health-System Pharmacist. *ASHP Statement on the Pharmacist's Role in Care of Patients with HIV Infection*. A. J. Health-Syst-Pharm.

Grupo Estudio SIDA. *Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral*. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* 2000;18:27-39

Bartlet J.G. *Adults HIV/AIDS Treatment Pocket Guide*. The Johns Hopkins AIDS Service. www.hopkins-aids.org (Maio 2007)

Referências Bibliográficas

- 1 World Health Organization. Adherence to long therapies. Evidenceforaction. http://www.who.int/chronic_conditions/adherence_report.pdf (Junho 2003)
- 2 Butler C. Christopher, Stephen Rollnick. Adesão ao tratamento médico. Elsevier Science 2003, pág 11 (Tradução)
- 3 Butler C. Christopher, Stephen Rollnick. Adesão ao tratamento médico. Elsevier Science 2003, pág 17 (Tradução)
- 4 Matsuyama J.R., Mason B., Jue S. (1993). Pharmacists interventions using an electronic medication event monitoring devices adherence data versus pill counts. *Annals Pharmac.*, 27, 851-4
- 5 T. Sasis P. Adherence to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15:109-15
- 6 Butler C. Christopher, Stephen Rollnick. Adesão ao tratamento médico. Elsevier Science 2003, pág 15 (Tradução)
- 7 Palella F., Delaney K., Moorman A., Loveless M., Fuhrer J., et al. (1998) Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *NEJM*, 338, 853-60
- 8 Panel on Clinical Practices for the treatment of HIV infection. (2005). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. www.AIDSinfo.nih.gov (Outubro 2006)
- 9 Haubrich R.H, Little S.J, Currier J.S., Fothergill D.N., Kemper C.A., Gildon N.B., Johnson D., Dubé M.P., Hwang J.Y., McCutchan J.A., and the California Collaborative (1999) .The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS*, 13, 1099-107
- 10 Paterson D., Swindells S., Mohr J., Brester M. Vergis E.N., Squier C., Wagener M., Singh N. (2000). Adherence to protease inhibitor therapy and outcome with HIV infection. *Ann. Inter. Med.*, 133, 21-30
- 11 Wainberg M.A, Friedland G. (1998) Public Health implications of antiretroviral therapy and drug resistance. *JAMA*, 297(24), 1977-83
- 12 Freedberg K.A., Losina E., Weinstein M.C., Paltiel D., Cohen C.J. et al.(2001) The Cost-Effectiveness of Combination Antiretroviral Therapy for HIV Disease. *NEJM*, 344, 824-31
- 13 Bond W.S., Hussar D.A. (1991). Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm*, 48, 1978-88
- 14 Duong M., Piroth L., Peytavin G., Forte F., Kohli E., Grappin M., Buisson M., Chavanet P., Portier H. (2001). Value of Patient Self-Report and Plasma Human Immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. *Clin. Inf. Dis.*, 33, 386-92
- 15 Hugen P.W., Langebeek N., Burger D., Zomer B., Van Leusen R., Schuurman R., Koopmans P., Hekster Y. (2002). Assessment of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods, including MEMS, patient and nurse self report and drug monitoring. *JAIDS*, 30(3), 324-34
- 16 Alcoba M., Cuevas M.J., Perez-Simon M.R., Mostaza J.L., Ortega L., Ortiz de Urbina J., Carro J., Raya C., Abad M., Martin V. (2003). Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir: role of the determination of plasma levels of indinavir. *JAIDS*, 33, 253-8
- 17 Dorz S., Lazzarini L., Cattelan A., Meneghetti F., Novara C., Concia E., Sica C., Sanavio E. (2003). Evaluation of adherence to antiretroviral therapy in Italian HIV patients. *AIDS Patient Care and STDs*, 17, 33-41

- 18 Farmer K.C. (1999). Methods for Measuring and Monitoring Medication Regimen adherence in clinical trial and clinical practice. *Clin.Therp.*, 21(6), 1074-90
- 19 La Porte C.J.L., Back D.J., Blaschke T., Boucher C.A.B., Fletcher C.V., Flexner C., Gerber J.G., Kashuba A.D.M., Schapiro J., Burguer D.M. (2006) Update guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents. *Reviews in antiretroviral therapy* (3):4-14
- 20 Kappelhoff B.S., Crommentuym K.M.L., De Maat M.M.R., Mulder J.W., Huitema A.D.R. Beijnen J.H.(2004) Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet*, 43(13): 845-53
- 21 Broers B., Morabia A., Hirschel B. (1994). A cohort study of drug users compliance with zidovudine treatment. *Arch. Intern. Med.*, 154: 1121-7
- 22 Singh N., Squier C., Sivek C., Wagener M., Hong Ngunyen M., Yu V.L. (1996). Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS CARE*, 8(3), 261-9
- 23 Paterson DL., Potoski B., Capiano B. (2002). Measurement of adherence to antiretroviral medications. *JAIDS*, 31(Suppl 3), S103-6
- 24 Chesney M., Morin M., Sherr L. (2000) Adherence to HIV combination therapy. *Soc Scien & Med*, 50, 1599-605
- 25 AIDS Clinical Trial Group (ACTG). ACTG Adherence Baseline Questionnaire, ACTG Adherence Follow up Questionnaire. www.caps.ucsf.edu/tools/surveys/
- 26 Parinti J.J., Verdon R., Bazin C., Bouvet E., Massari V. (2001). The pills identification test: a tool to assess adherence to ART. *JAMA*, 285(4), 412 (letter to editor)
- 27 Eldred L.J., Wu A.W., Chaisson R., Moore R.D. (1998). Adherence to antiretroviral and Pneumocystis prophylaxis in HIV disease. *JAIDS*, 18, 117-25
- 28 Bangsberg D.R., Hecht F., Clague H., Clague H., Charlebois E., Ciccarone D., Chesney M., Moss A. (2001). Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *JAIDS*, 26, 435-42
- 29 Lee JY., Kusek J.W., Greene P., Bernhard S., Norris K., et al.(1996). Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in African American Study of kidney disease and hypertension (AASK) pilot study. *Am J Hypert*, 9: 719-25
- 30 Fogarty L., Roter D., Larson S., Burke J., Gillespie J., Levy R. (2002). Patient Adherence to HIV medication regimens: a review of published and abstract reports. *Pat.Edu.Couns*, 46(2), 93-108
- 31 Steiner J.F., Prochazka A.V. (1997). The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity and application. *J Clin Epidemiol*, 50, 105-16
- 32 American Society of Health-System Pharmacist. ASHP Statement on the Pharmacist's Role in Care of Patients with HIV Infection. *A. J. Health-Syst-Pharm.*
- 33 Grupo Estudio SIDA. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* 2000;18:27-39

3.3 Seguimento Farmacoterapêutico em Doentes VIH+

1. Introdução

Os medicamentos constituem uma importante causa de mortalidade e morbilidade, evitável em alguns casos, na medida em que o tratamento farmacológico implica riscos que por vezes não são devidamente controlados. Por outro lado, o custo dessa morbilidade pode ser substancialmente maior que o custo do tratamento farmacológico por si mesmo ¹. Esta morbilidade resulta de problemas relacionados com medicamentos, de origens diversas, e que persistem muitas vezes por falta de seguimento ou por seguimento inadequado do doente. Os farmacêuticos podem melhorar as falhas da farmacoterapia, procurando, identificando, prevenindo e resolvendo os resultados negativos associados à medicação (RNM) ², através do aumento da eficácia da terapêutica farmacológica ou da prevenção dos efeitos adversos, reduzindo assim a mortalidade e morbilidade associadas aos medicamentos ¹.

A literatura sobre morbilidade evitável relacionada com medicamentos justifica a imperatividade dos farmacêuticos cumprirem a obrigação formal de ajudar o doente a obter a melhor terapêutica medicamentosa possível. Aceitar esta premissa aumentará, em grande medida, o nível de responsabilidade do farmacêutico face aos doentes, embora envolva também alterações filosóficas, organizacionais e funcionais na sua prática ¹.

2. Definições e Conceitos

2.1. Introdução ao conceito de Cuidados Farmacêuticos

Nos últimos anos, a actividade profissional do farmacêutico evoluiu de uma dispensa activa, centrada no medicamento, para uma filosofia de trabalho, centrada no doente. Assim, a missão da prática farmacêutica não pode englobar apenas o conceito de farmácia clínica. A literatura publicada nas últimas décadas sugere que a informação gerada a partir da revisão do perfil farmacoterapêutico do doente ou da monitorização das prescrições não é suficiente para valorizar globalmente a indicação, a efectividade e a segurança dos medicamentos, bem como a adesão à terapêutica, mesmo que seja efectuada por profissionais com bons conhecimentos e competências clínicas. Assim, a maximização da efectividade dos medicamentos por parte do farmacêutico, só poderá ser atingida aplicando o conceito de *Cuidados Farmacêuticos* definidos por Hepler e Strand ao doente ¹. Segundo estes autores, os *Cuidados Farmacêuticos* são a «provisão responsável de tratamento farmacológico com o intuito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente».

Estes resultados poderão ser:

- 1 - a cura de uma doença;
- 2 - a eliminação ou a redução da sintomatologia do doente;
- 3 - a interrupção ou a atenuação do processo patológico;
- 4 - a prevenção de uma doença ou sintomatologia.

Assim, segundo estes autores, os Cuidados Farmacêuticos implicam um processo que pressupõe três funções primordiais ¹:

- 1 - Identificação de Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRM), potenciais e reais;
- 2 - Resolver PRMs reais e;
- 3 - Prevenir PRM potenciais.

Estes autores definiram oito categorias de Problemas Relacionados com os Medicamentos (Strand, *et al.* 1990, *DRP Classification*) ^{1, 3}:

1 - Indicação não tratada: o doente tem um problema de saúde que requer uma terapêutica com medicamentos, mas não recebe o medicamento para essa indicação.

2 - Seleção de medicamento incorrecta: o doente tem um problema de saúde, mas está a tomar o medicamento incorrecto.

3 - Dose subterapêutica (dose insuficiente do medicamento adequado): o doente tem um problema de saúde que é tratado com uma quantidade insuficiente do medicamento correcto.

4 - Sobredosagem (dose excessiva do medicamento adequado): o doente tem um problema de saúde que é tratado com uma dose muito superior à aconselhada do medicamento correcto.

5 - Reacções adversas a medicamentos: o doente tem um problema de saúde que é o resultado de uma reacção adversa do medicamento.

6 - Interações de medicamentos: o doente tem um problema de saúde resultante de uma interacção (medicamento-medicamento, medicamento-alimentos ou medicamento-parâmetros laboratoriais).

7 - O doente não recebe o medicamento: o doente tem um problema de saúde que resulta de não ter recebido o medicamento prescrito.

8 - Utilização de medicamentos sem indicação: doente tem um problema de saúde que resulta de estar a tomar um medicamento para uma indicação médica não válida.

2.2. Conceitos do Segundo Consenso de Granada

Entende-se por **Problema de Saúde (PS)**, a definição adoptada pela *Wonca Classification Committee*, ou seja, « qualquer queixa, observação ou facto que o doente e/ou o médico identificam como um desvio à normalidade e que afectou, possa afectar ou afecte, a capacidade funcional do doente » ^{4, 5}.

De acordo com este Consenso ⁶, os **Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM)** são problemas de saúde (PS), entendidos como resultados clínicos negativos, devidos à farmacoterapia ou, provocados por diversas causas que conduzem ao não alcance do objectivo terapêutico ou ao aparecimento de efeitos não desejados. Assim, este consenso considera o PRM como uma variável de resultado clínico, ou seja, uma falha da farmacoterapia que leva ao aparecimento de um problema de saúde, doença mal controlada ou efeito não desejado ^{4, 5}.

O Segundo Consenso de Granada estabelece uma classificação de PRM em seis categorias, que por sua vez se agrupam em três supra categorias (Necessidade, Efectividade e Segurança do medicamento) ^{5, 6}.

Quadro1 - Classificação dos PRM (Segundo Consenso de Granada).

Necessidade
PRM 1: O doente tem um PS por não utilizar o medicamento de que necessita.
PRM 2: O doente tem um PS por utilizar um medicamento de que não necessita.
Efectividade
PRM 3: O doente tem um PS por uma inefectividade não quantitativa da medicação.
PRM 4: O doente tem um PS por uma inefectividade quantitativa da medicação.
Segurança
PRM 5: O doente tem um PS por uma insegurança não quantitativa de um medicamento.
PRM 6: O doente tem um PS por uma insegurança quantitativa de um medicamento.

Segundo este Consenso, um medicamento é necessário quando foi prescrito ou indicado para um PS concreto do doente; é inefectivo quando não alcança suficientemente os objectivos terapêuticos esperados, e é não seguro quando produz ou agrava algum PS. Um PRM considera-se quantitativo quando depende da magnitude do efeito ^{5, 6}.

Na literatura, existem muitas outras classificações para os problemas relacionados com medicamentos, para além das duas classificações já mencionadas. Contudo, a maioria das classificações publicadas não diferenciam entre problemas relacionados com medicamentos e as suas causas, tal com a classificação de Strand, *et al.* A ilustrar esta situação temos o exemplo das interacções medicamentosas e da adesão à terapêutica por parte do doente. Para alguns autores, estes dois factores são causas de PRM pois potenciam risco de aparecimento de resultados negativos, mas para outros autores são considerados PRM em si mesmo ^{3, 7, 8, 9, 10}.

O quadro seguinte, adaptado de Tomechko e colaboradores e Cypolle, apresentam-se algumas causas para cada tipo de PRM do segundo Consenso de Granada ^{3, 5, 10}.

Quadro 2 - Exemplo de Causas para cada Tipo de PRM (Segundo Consenso de Granada).

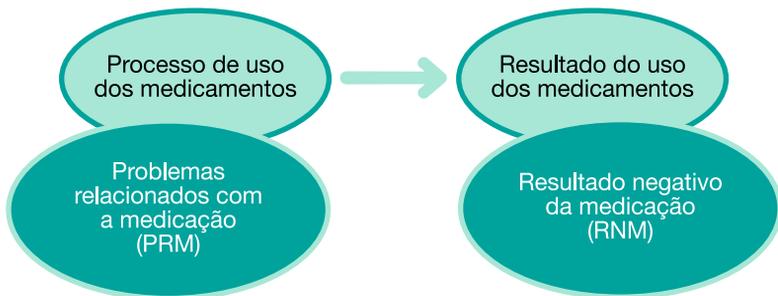
PRM - Segundo Consenso Granada	Possíveis causas para os PRM
PRM 1: O doente tem um PS por não utilizar o medicamento de que necessita.	Necessidade de adicionar à terapêutica um fármaco com acção sinérgica ou um tratamento profiláctico.
PRM 2: O doente tem um PS por utilizar um medicamento que não necessita.	Utilização de medicamentos sem que haja PS, utilização de medicamentos de prescrição sem indicação; utilização de medicamentos com efeito terapêutico idêntico; uso de medicamentos prescritos pelo médico para tratar uma reacção adversa evitável a outro fármaco.
PRM 3: O doente tem um PS por uma inefectividade não quantitativa da medicação.	PS refractário ao fármaco; existência de alternativa terapêutica mais eficaz.
PRM 4: O doente tem um PS por uma inefectividade quantitativa da medicação.	Dose baixa ou nível sérico baixo; frequência de administração incorrecta e/ou duração inapropriada; interacções farmacológicas.
PRM 5: O doente tem um PS por uma insegurança não quantitativa de um medicamento.	Reacção alérgica; interacções farmacológicas.
PRM 6: O doente tem um PS por uma insegurança quantitativa de um medicamento.	Dose alta ou nível sérico alto; frequência de administração incorrecta e/ou duração inapropriada; interacções farmacológicas.

2.3. Conceitos do Terceiro Consenso de Granada

No Terceiro Consenso de Granada ², os PRM do Segundo Consenso de Granada (definidos como resultados clínicos negativos devidos à farmacoterapia) passaram a ser denominados de RNM (Resultados Negativos associados à Medicação). Por sua vez, os PRM passaram a ser os factores de risco dos RNM. Deste modo, um PRM é toda aquela situação que durante o processo de utilização dos medicamentos pode causar o aparecimento de um RNM ², ou seja os PRMs são causas de RNM.

Entre os PRMs mais comuns temos os erros de medicação (de prescrição, de distribuição e de administração), o incumprimento (não adesão à terapêutica) e as interacções.

Figura 1 - PRM como Causa de RNM



Quando os objectivos terapêuticos não são alcançados, ou quando como consequência da utilização de um medicamento aparece um novo problema de saúde, podemos afirmar que existe um RNM ².

Os referidos RNM são também de três tipos (à semelhança do Segundo Consenso de Granada): Necessidade, Efectividade e Segurança ².

Quadro 3 - Classificação dos RNM (Terceiro Consenso de Granada).

Necessidade
Problema de saúde não tratado: O doente sofre de um PS associado ao facto de não receber a medicação de que necessita.
Efeito de medicamento não necessário: O doente sofre de um PS associado ao facto de receber um medicamento de que não necessita.
Efectividade
Inefectividade não quantitativa: O doente sofre de um PS associado a uma inefectividade não quantitativa da medicação.
Inefectividade quantitativa: O doente sofre de um PS associado a uma inefectividade quantitativa da medicação.
Segurança
Insegurança não quantitativa: O doente sofre de um PS associado a uma insegurança não quantitativa de um medicamento.
Insegurança quantitativa: O doente sofre de um PS associado a uma insegurança quantitativa de um medicamento

As interacções farmacocinéticas podem alterar a quantidade de medicamento no local de acção, aumentando ou diminuindo o efeito obtido. As interacções farmacodinâmicas podem aumentar ou diminuir o efeito farmacológico, sem modificar as concentrações. Como tal, à luz do Segundo Consenso de Granada ^{3,10}, as interacções são consideradas causas de PRM de insegurança ou de inefectividade, no entanto, à luz do Terceiro Consenso de Granada são PRM, logo causas de RNM de insegurança e inefectividade.

2.4. Conceitos actuais de Cuidados Farmacêuticos e Seguimento Farmacoterapêutico

Actualmente, reconhece-se que o conceito de Cuidados Farmacêuticos de Hepler e Strand se refere ao conceito actual de Seguimento Farmacoterapêutico.

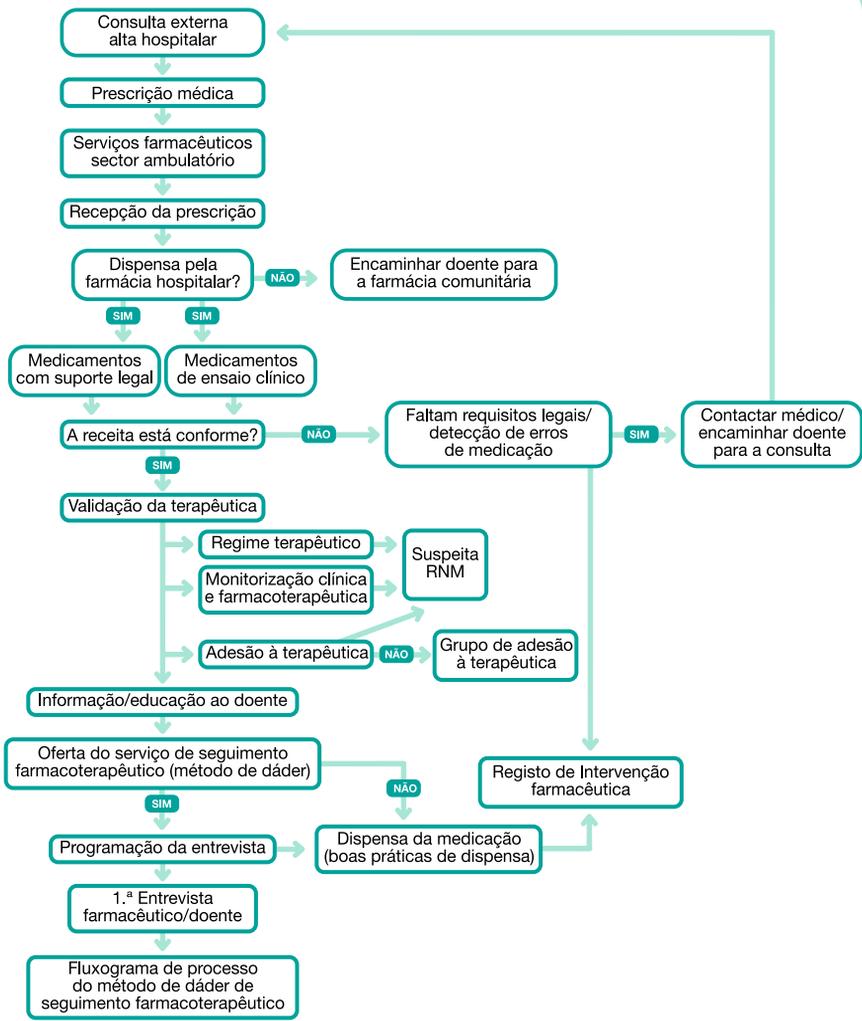
Assim, os Cuidados Farmacêuticos são um conceito abrangente que significa a interacção entre o farmacêutico e um doente concreto, tendo como objectivo atingir a melhoria da qualidade de vida deste. Inclui-se neste conceito a dispensa activa de medicamentos, a indicação farmacêutica, a farmacovigilância, a manipulação magistral, a educação para a saúde e o seguimento farmacoterapêutico ¹¹.

O Seguimento Farmacoterapêutico (SFT) é assumido como «uma prática profissional em que o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do doente relacionadas com os medicamentos, sendo realizado através da detecção de PRM e da prevenção e resolução de RNM». Este serviço implica um compromisso que deve ser feito de forma continuada, sistematizada e documentada, em colaboração com o doente e os restantes profissionais de saúde, com o objectivo de se alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente ^{2, 5}.

De acordo com Llimos, a intervenção farmacêutica (IF) é definida como uma acção no tratamento, ou no doente, com o objectivo de encontrar uma solução ou prevenir um resultado clínico negativo da farmacoterapia. Assim, são definidos essencialmente três tipos de IF: as que intervêm na quantidade de fármaco (alterar dose ou posologia), as que intervêm na estratégia farmacológica (retirar, adicionar ou substituir fármacos) e as que intervêm na educação do doente e dos profissionais de saúde.

No contexto do SFT pelo Método de Dáder, a IF tem a mesma definição, mas enquadra-se dentro de um plano de actuação acordado previamente com o doente.

Figura 2 - Fluxograma do Acto Farmacêutico no Âmbito da Cedência de Medicamentos ao Doente VIH+



3. Método de Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico

O Método Dáder de SFT (MD de SFT) foi desenhado pelo Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, em 1999 ⁵. Este método está protocolado e validado integrando vários procedimentos e documentos de registo que permitem ao farmacêutico realizar SFT com a máxima eficiência, mesmo em doentes de alta complexidade ^{5, 10}.

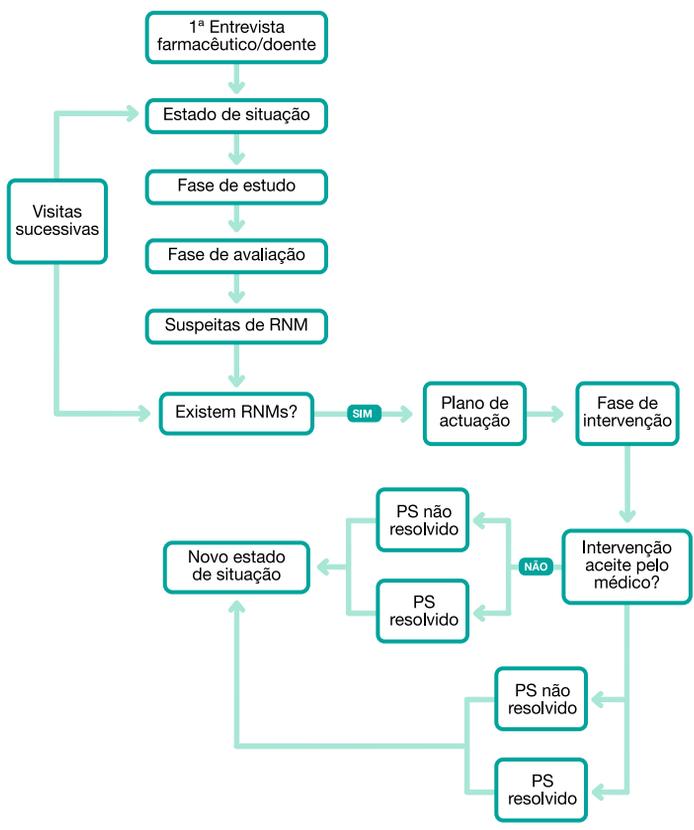
Sumariamente, baseia-se na obtenção da história farmacoterapêutica do doente, através de uma entrevista realizada pelo farmacêutico. Na altura, é elaborada uma lista de problemas de saúde que o doente apresenta face aos medicamentos que utiliza (Estado de Situação) e avalia-se a farmacoterapia de forma a identificar os possíveis resultados negativos da medicação (RNM). Depois desta identificação realizam-se as intervenções farmacêuticas necessárias para resolver os RNM. Posteriormente, avaliam-se os resultados obtidos ^{2, 5, 10, 12}.

O procedimento do SFT contém as seguintes fases ⁵:

- 1 - Oferta do serviço
- 2 - Primeira entrevista
- 3 - Estado de situação
- 4 - Fase de estudo
- 5 - Fase de avaliação
- 6 - Fase de intervenção
- 7 - Resultado da intervenção
- 8 - Novo estado de situação
- 9 - Entrevistas sucessivas

De seguida, descrevem-se brevemente as diferentes fases do MD de SFT realçando as principais particularidades e adaptações do método ao meio hospitalar.

Figura 3 - Fluxograma de Processo do Método de Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico (*Manual de Seguimento Farmacoterapêutico, adaptado*)



Para aplicar o MD a doentes hospitalizados é imperativo estabelecer uma série de adaptações ao Método original, uma vez que este foi desenhado para a farmácia comunitária e existem diferenças importantes entre os dois ambientes. No hospital, há uma incidência maior de patologias agudas e com evolução mais rápida. Por outro lado, a capacidade de decisão do doente e o seu conhecimento dos medicamentos é substancialmente inferior em meio hospitalar.

3.1. Oferta do serviço

O farmacêutico proporciona o serviço a qualquer doente, sempre que considere necessário. Contudo, o momento mais adequado ocorre quando o farmacêutico suspeita da existência de problemas relacionados com os medicamentos ou de resultados negativos associados à medicação, nomeadamente quando o doente apresenta um parâmetro fisiológico ou bioquímico com um valor anormal, ou quando há queixa do doente durante o acto de dispensa relativamente a algum medicamento prescrito ou a algum problema de saúde ^{2, 5}.

É importante referir ao doente que o farmacêutico não substitui as funções do médico e que não vai iniciar ou suspender nenhum tratamento, nem alterar posologias que tenham sido prescritas pelo médico, ao qual se recorrerá sempre que exista algum aspecto susceptível de ser melhorado. O farmacêutico deve ainda sensibilizar o doente para a co-responsabilidade e a colaboração na tomada de decisões relativas aos seus medicamentos ⁵.

Se o doente aceitar, programa-se uma visita. Devem existir condições que permitam a conversa com o doente durante um período de tempo suficiente e sem interrupções.

Para a primeira entrevista, o doente deve trazer:

- > os medicamentos que tem em sua casa, com especial atenção para os que está a tomar;
- > os documentos referentes à sua saúde (relatórios médicos, análises clínicas) que tenha em casa ⁴.

No hospital, esta actividade, efectuada pelos serviços farmacêuticos, é oferecida aos médicos interessados na aplicação do método aos doentes internados ou aos doentes em regime de ambulatório ^{12, 13, 14, 15}.

3.2. Primeira entrevista

Na primeira entrevista, toda a informação veiculada pelo doente deve ser documentada e registada. Pode utilizar-se o modelo da história farmacoterapêutica do doente (anexo 1) (*Manual de SFT do Método Dáder*). Há autores que recomendam a não utilização deste modelo na primeira entrevista, uma vez que dificulta a comunicação com o doente, sendo o mais aconselhável escrever todos os dados num papel branco ⁵.

A primeira entrevista está estruturada em três partes claramente diferenciadas:

3.2.1. Fase de preocupações e problemas de saúde

Nesta fase, o objectivo é conseguir que o doente refira os PS que o preocupam mais, já que estes condicionarão em grande medida, as prioridades de intervenção do farmacêutico ⁵.

3.2.2. Medicamentos que o doente utiliza

Nesta fase, e através de um conjunto de questões padronizadas, pretende-se avaliar o grau de conhecimento que o doente possui acerca dos medicamentos que toma e o grau de cumprimento da terapêutica.

Realizam-se 10 perguntas para cada medicamento que o doente toma:

- > Está a tomá-lo?
- > Quem o receitou?
- > Para quê?
- > Está melhor?
- > Desde quando?
- > Quanto?
- > Como?
- > Até quando?
- > Alguma dificuldade na utilização?
- > Algum problema?

Pretende-se que no final o farmacêutico anote, para cada medicamento, o grau de conhecimento e de cumprimento do doente em relação ao mesmo, de acordo com a escala qualitativa de bem, regular e mal ⁵.

3.2.3. Fase de revisão

Nesta fase, pretende-se aprofundar alguns aspectos, já mencionados na primeira fase da entrevista, e sobre os quais falta completar alguma informação, ou descobrir novos medicamentos e novos problemas de saúde não mencionados antes. A fase de revisão faz-se seguindo o modelo normalizado da história farmacoterapêutica do doente, do *Manual de SFT do Método de Dáder* ⁵.

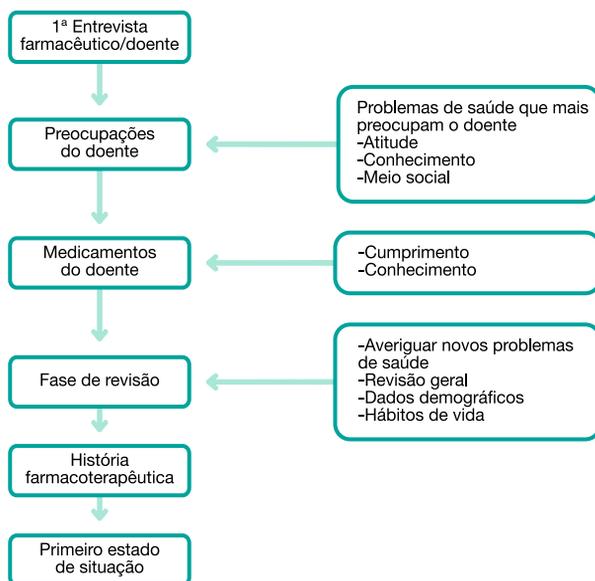
Também se anotam outros dados, tais como:

- > parâmetros fisiológicos relevantes, dieta especial, vacinas, etc.;
- > hábitos de vida do doente, como o consumo de tabaco, álcool ou outras substâncias de abuso, chá e outras bebidas, e exercício físico.

Finaliza-se a entrevista com o registo dos dados demográficos do doente, morada e telefone, data de nascimento, nome dos médicos que o assistem, etc. Toda esta informação deve ser registada no modelo normalizado da história farmacoterapêutica do doente ⁵.

Em doentes internados, a entrevista farmacêutica mantém as três fases. O farmacêutico deve ter especial atenção aos medicamentos que o doente tomava antes de ser internado, identificar aqueles que o doente trouxe de casa, se os está a tomar e quais são os que suspendeu. Durante a entrevista, é possível a presença de um familiar do doente ou de um enfermeiro, de acordo com o doente, uma vez que estes podem providenciar informação importante e também porque o estado de consciência do doente pode estar alterado ^{10, 13, 14, 15}.

Figura 4 - Fluxograma da Primeira Entrevista do Método de Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico (*Manual de Seguimento Farmacoterapêutico-adaptado*)



3.3 Estado de Situação (ES)

O ES de um doente define-se como a relação entre os seus PS e os medicamentos que toma, numa data determinada, e é registado em modelo próprio do *Manual de SFT do Método Dáder*.

No ES devem constar todos os dados relevantes do doente (nome, sexo, idade, índice de massa corporal, alergias, etc.).

O registo dos dados no modelo próprio do ES é efectuado de forma a que os medicamentos que o doente utiliza estejam dispostos em frente ao PS correspondente (quadro 4). A coluna dos medicamentos contém informação relativa ao início do tratamento e à posologia. Na coluna seguinte avaliam-se as suspeitas de RNM detectadas na fase de avaliação.

Relativamente ao PS, deve registar-se a sua identificação, a data de início e o grau de preocupação do doente (pouco, regular ou bastante).

Relativamente aos medicamentos, deve registar-se o nome do medicamento, a data de início e o seu grau de conhecimento e cumprimento (bem, regular e mal).

A partir deste momento, o ES do doente é o documento mais importante para estudar a sua evolução. É um documento absolutamente dinâmico, que vai evoluindo a par das alterações de saúde do doente. Pode dizer-se que, a partir daqui, o doente é uma sucessão de estados de situação. É, também, o documento que se utiliza para apresentar casos em sessões clínicas ^{5, 13, 14}.

No hospital, o ES realiza-se com os dados obtidos a partir da entrevista ao doente e complementa-se com os dados obtidos no sistema informático de distribuição de medicamentos e com o processo clínico do doente ^{13, 14}.

3.4. Fase de estudo

Esta fase corresponde à revisão bibliográfica dos PS e dos medicamentos evidenciados no ES, para avaliação posterior.

Metodologicamente, é aconselhável realizar um estudo horizontal, ou seja estudar cada PS com os medicamentos que o tratam e assim sucessivamente. Também é útil iniciar o estudo pelos PS já diagnosticados pelo médico ⁴.

Os aspectos mais relevantes do PS são:

- > os sinais e sintomas a controlar ou os parâmetros de controlo normalizados;
- > os mecanismos fisiológicos de aparecimento da doença;
- > as causas e consequências do PS.

Assim, compreendendo os PS do doente melhora-se o conhecimento da evolução do mesmo ⁵.

Relativamente ao estudo dos medicamentos, este deve ser iniciado pelas características gerais do seu grupo terapêutico, analisando-se posteriormente as particularidades do fármaco.

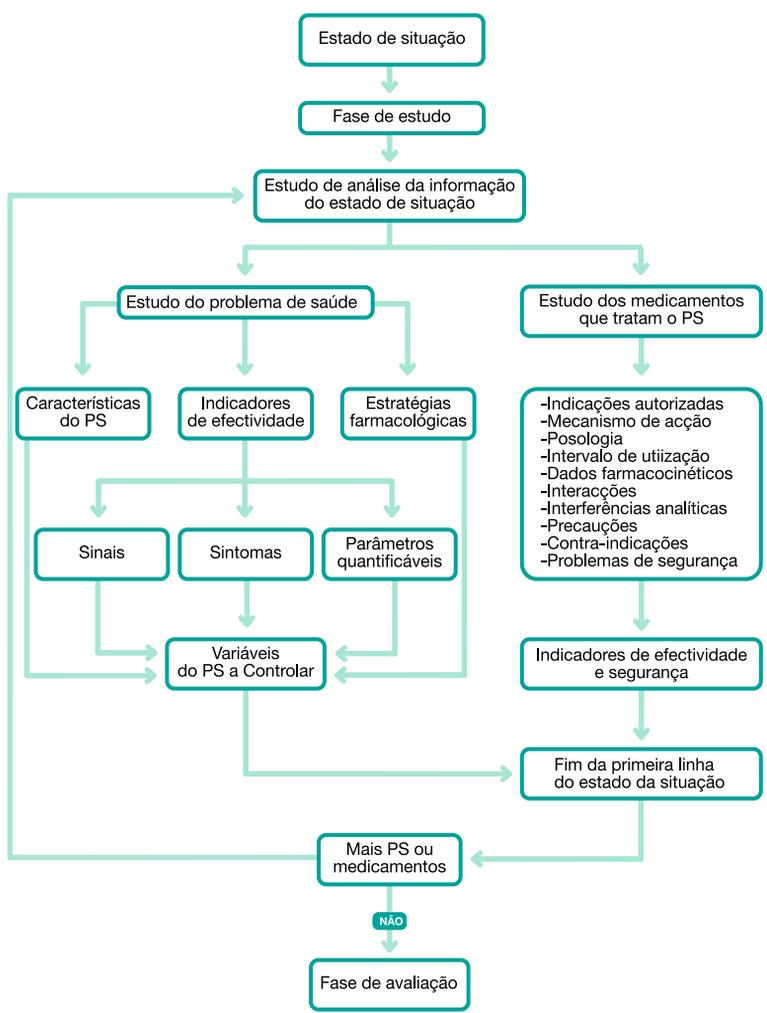
Os aspectos mais importantes a ter em conta na fase de estudo do medicamento encontram-se sistematizados no quadro seguinte ^{5,16}:

Quadro 5 - Aspectos mais Importantes da Fase de Estudo do Medicamento

Fase de estudo	Aspectos a averiguar/ comprovar na literatura	Resumo dos itens a estudar
Quando é que o medicamento é necessário ? Quando é prescrito pelo médico, ou indicado por um farmacêutico	Comprovar que o PS para o qual o doente toma o medicamento se enquadra dentro das indicações aprovadas para esse medicamento.	Indicações terapêuticas do medicamento
	Comprovar que o medicamento actua no PS do doente, através do seu mecanismo de acção.	Mecanismo de acção do medicamento
	Comprovar que o PS melhora, cura ou previne com a utilização daquele medicamento.	Problema de saúde
Como comprovar que o medicamento é efectivo ? Quando o medicamento é não efectivo . É problema quantitativo?	Observar os sintomas e sinais característicos do PS que melhoram com esse medicamento.	Problema de saúde
	Saber o início do efeito do medicamento. Saber qual a duração do efeito do medicamento.	Efeito esperado
	Comprovar na literatura o intervalo de doses descrito.	Dose mínima e dose máxima
Como comprovar que o medicamento é seguro ? Quando o medicamento é não seguro . É problema quantitativo?	Comprovar que os PS que o doente apresenta não se encontram descritos para o medicamento em causa.	Reacções adversas, interacções, precauções e...
	Comprovar na literatura o intervalo de doses.	Dose mínima eficaz e dose máxima segura
	Verificar na literatura se a RAM provocada pelo medicamento é dose-dependente.	Mecanismo de acção da RAM

Em meio hospitalar, e para agilizar esta etapa, o farmacêutico deve conhecer bem as patologias do serviço clínico onde realiza o SFT, bem com os protocolos terapêuticos e as normas inerentes ao serviço ¹¹.

Figura 5 - Fluxograma da Fase de Estudo do Método de Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico (Manual de Seguimento Farmacoterapêutico - adaptado)



3.5. Fase de avaliação

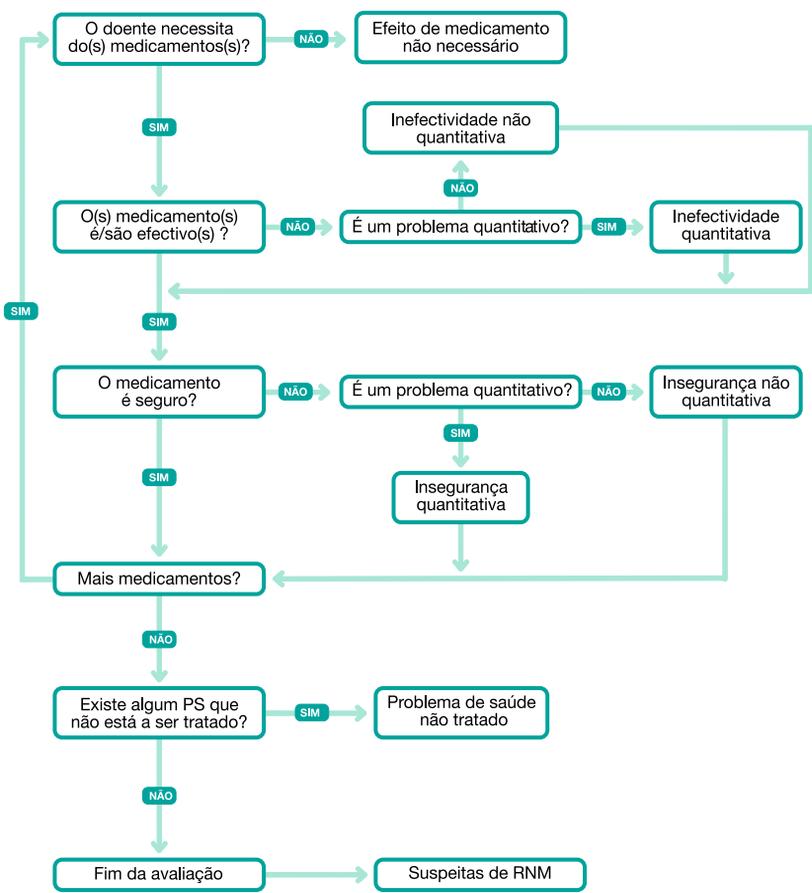
O objectivo desta fase é estabelecer as suspeitas de RNM que o doente possa apresentar. Utiliza-se a coluna do ES (Avaliação - quadro 4) para registar as suspeitas de RNM que possam existir. Esta coluna é constituída pelas colunas de N - Necessidade, E - Efectividade e S - Segurança (onde se anota S - Sim ou N - Não) e pela coluna para anotar o tipo de RNM de que se suspeita.

Começa-se por abordar cada linha do ES, que corresponde a uma estratégia farmacoterapêutica para um determinado PS, com perguntas que contestam as três propriedades fundamentais da farmacoterapia: Necessidade, Efectividade e Segurança, ou seja, «**O doente necessita do medicamento?**», «**O medicamento é efectivo?**» e «**O medicamento é seguro?**».

No caso de estratégias terapêuticas, a necessidade e a efectividade avaliam-se em conjunto. No entanto, os problemas de segurança, que são próprios de cada medicamento da estratégia terapêutica, são avaliados isoladamente.

A fase de avaliação culmina com a elaboração de uma lista de suspeitas de RNM, isto é, de problemas de saúde a melhorar, que se atribuem de forma distinta aos medicamentos que o doente toma ⁵.

Figura 6 - Fluxograma da Fase de Avaliação do Método de Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico (*Manual de Seguimento Farmacoterapêutico*, adaptado)



3.6. Fase de intervenção

A intervenção farmacêutica (IF) define-se como a acção do farmacêutico que visa melhorar o resultado clínico dos medicamentos, mediante a alteração da utilização dos mesmos ⁵.

Perante a lista de suspeitas de RNM, o farmacêutico deve estabelecer estratégias para intervir, que visem resolver os RNM manifestados ou prevenir possíveis resultados clínicos negativos. Deve ser dada prioridade à resolução dos RNMs que representem um maior risco para o doente, mas também devem ser prioritários aqueles que mais preocupam o doente e que tenham uma resolução possível, se coincidirem.

De acordo com Llimos F., podemos ter vários cenários possíveis que terão como consequência uma intervenção preventiva ou uma intervenção reactiva. No cenário reactivo, a estratégia de intervenção deve basear-se na eliminação da causa do resultado clínico negativo ou na melhoria do resultado clínico real de um modo sintomático ⁸.

A intervenção farmacêutica pode ser efectuada essencialmente de duas formas ⁵:

Farmacêutico - doente: se o PRM se deve a consequências do uso do medicamento por parte do doente.

Farmacêutico - doente - médico: se a estratégia delineada pelo médico não atinge os efeitos esperados, ou, caso se trate de um PS, que necessite de diagnóstico médico.

A IF é registada em modelo adaptado do método Dáder ⁵.

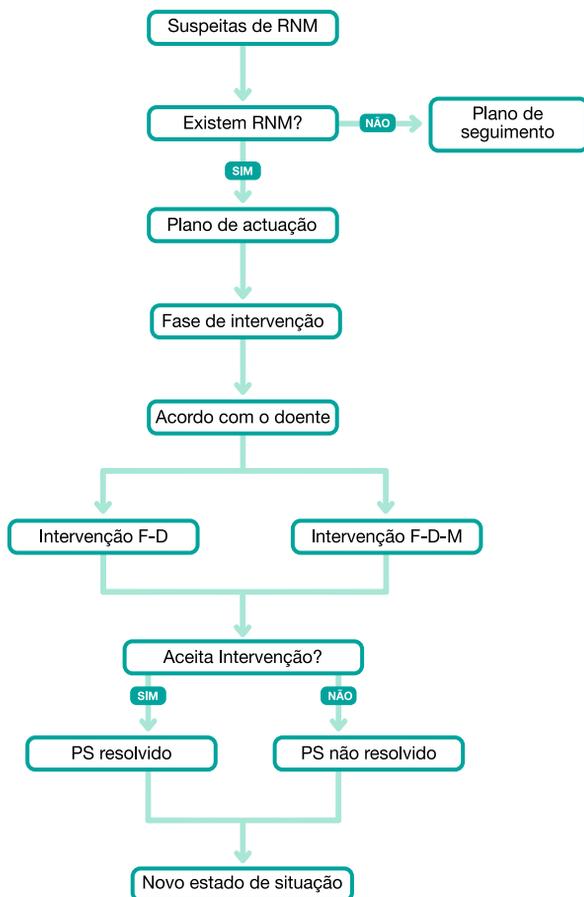
Figura 7 - Modelo de Registo da Intervenção Farmacêutica.

Intervenção Farmacêutica		
Doente nº: 35/00/_____/00001	Data: __/__/__	
RNM Tipo: _____		
Manifestado ou não manifestado: _____		
Medicamento(s): _____		
Problema de saúde: _____		
1. Descrição do RNM		
2. Causa		
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1. Interação 2. Incumprimento 3. Duplicação 4. Nenhuma das anteriores	
3. Que se pretende fazer para resolver o RNM:		
4. Via de Comunicação		
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1. Oral (farmacêutico-doente) 2. Escrita (farmacêutico-doente) 3. Oral (farmacêutico-doente-médico) 4. Escrita (farmacêutico-doente-médico) 5. Oral (farmacêutico-médico) 6. Escrita (farmacêutico-médico)	
5. Resultado: (após intervenção)		Data: __/__/__
	P. saúde Resolvido	P. saúde Não resolvido
Intervenção aceite		
Intervenção não aceite		
6. O que aconteceu?		
7. Nº de medicamentos que estava a tomar (na data da intervenção):		

Adaptado do *Manual de Seguimento Farmacoterapêutico*. Via de comunicação pontos 5 e 6 não contempladas no MD original (adaptação ao meio hospitalar – ex: doente sedado).

No hospital, existe ainda a possibilidade de se anexar a Intervenção Farmacêutica (modelo do método em questão) ao processo clínico do doente. ^{13, 14, 15}

Figura 8 - Fluxograma da Fase de Intervenção do Método de Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico (*Manual de Seguimento Farmacoterapêutico*, adaptado)



3.7. Resultado da intervenção

O farmacêutico deve avaliar os resultados obtidos registando se a intervenção foi aceite ou não e se o PS foi ou não resolvido. Os resultados das intervenções podem ser:

- > intervenção aceite, problema de saúde resolvido;
- > intervenção aceite, problema de saúde não resolvido;
- > intervenção não aceite, problema de saúde resolvido;
- > intervenção não aceite, problema de saúde não resolvido.

Considera-se uma intervenção aceite, quando o doente (no caso de intervenções farmacêutico-doente) ou o médico (no caso de intervenções farmacêutico-doente-médico) modificam o uso do medicamento para tratar o problema em consequência da intervenção efectuada pelo farmacêutico.

O PS está resolvido quando, em consequência da intervenção do farmacêutico, desaparece o motivo da mesma. Uma vez alcançado o resultado da intervenção, finaliza-se a folha de intervenção ⁵.

3.8. Novo estado de situação

O resultado da intervenção dará lugar a um novo estado de situação do doente, o que dará origem uma nova fase de estudo ⁴.

3.9. Entrevistas sucessivas

Os objectivos desta fase são continuar a resolver os RNM pendentes, segundo o plano de actuação acordado, cumprir o plano de seguimento para prevenir o aparecimento de novos RNM e obter informação para poder documentar os novos estados de situação.

4. Seguimento Farmacoterapêutico em Doentes Infectados por VIH

A implementação desta prática assistencial nos doentes infectados por VIH justifica-se, por um lado, devido à elevada incidência de RNM neste grupo de doentes e à sua repercussão na qualidade de vida dos mesmos e, por outro, devido ao facto de existir evidência científica de que as actuações/

intervenções farmacêuticas representam uma mais valia, que se traduz quer na diminuição dos internamentos hospitalares, quer na diminuição do custo associado ao tratamento farmacoterapêutico ¹⁸.

Apresentam-se no quadro seguinte as principais fases do processo de SFT aplicadas a doentes VIH+, assim como as diferentes responsabilidades de cada membro da equipa de saúde:

Quadro 6 - Fases do Processo de SFT Aplicadas aos Doentes Infectados por VIH (adaptado de Tejado AM *et al*) ¹⁸.

Processo de SFT	Doente	Médico	Enfermeiro	Farmacêutico
1 - Estabelecer a relação farmacêutico-doente.	√			√
2 - Reconhecer, sintetizar e interpretar a informação clínica relevante.	√	√	√	√
3 - Listar e classificar os RNM identificados no doente.		√		√
4 - Estabelecer um resultado farmacoterapêutico óptimo para cada RNM.	√	√		√
5 - Determinar as alternativas terapêuticas exequíveis.		√		√
6 - Eleger a melhor solução farmacoterapêutica e individualizar o regime terapêutico.	√	√		√
7 - Desenhar um plano de monitorização terapêutica.	√	√	√	√
8 - Iniciar o regime individualizado e o plano de monitorização.	√	√	√	√
9 - Realizar o seguimento para medir o resultado predefinido.	√	√	√	√

Dos estudos publicados de SFT em doentes infectados por VIH, listam-se os principais factores que poderiam estar associados ao desenvolvimento de RNM:

Quadro 7 - Factores Associados ao Desenvolvimento de RNMM nos Doentes VIH. (adaptado de Tejado AM *et al*)¹⁸.

Situação clínica e/ou pessoal	RNM possível
Aumento da carga vírica com ou sem variação do número de células CD4+.	Efectividade/segurança
Insónia, náuseas, cólicas, dores nas extremidades.	Segurança
Automedicação.	Efectividade/segurança
Sinais de consumos de substâncias de abuso.	Segurança
Hábitos alimentares inadequados.	Efectividade/segurança
Permanência num centro de desintoxicação ou no estabelecimento prisional.	Efectividade/segurança
Existências não justificadas de medicamentos no domicílio.	Efectividade/segurança
Isolamento sócio familiar.	Efectividade/segurança
Horários laborais rotatórios ou nocturnos.	Efectividade/segurança

Num estudo de Tejado A.M. e colaboradores¹⁸, relativamente à frequência dos RNM encontrados em 399 dos doentes estudados, verificou-se os seguintes resultados: 59,92% de RNM de inefectividade quantitativa (por incumprimento da terapêutica e/ou doses sub-terapêuticas), 27,27% de RNM de insegurança não quantitativa (reações adversas); 9,5% de RNM de necessidade (por efeito de medicamento não necessário) e 1,65% para os restantes RNM (necessidade - problema de saúde não tratado; e insegurança quantitativa - dose demasiado alta).

Neste estudo do total de RNM encontrados, realizaram-se 632 intervenções farmacêuticas que se classificaram em 3 tipos: 22,9% de carácter preventivo (medidas tomadas para evitar os erros de medicação e para prevenir RAMs e interacções clinicamente significativas); 49,3% de carácter educativo (veicular informação ao doente ou aos seus familiares e ao resto da equipa de saúde, contribuindo para um uso mais racional do medicamento e promover a adesão ao tratamento); 27,7% de optimização do tratamento farmacológico (sugerir adicionar um ou mais fármacos, suspender um ou mais fármacos ou substituir um ou mais fármacos) e intervir no ajuste da posologia (aumento ou diminuição da dose e/ou alteração do intervalo posológico).

5. Considerações Finais

O SFT é uma actividade de utilidade indiscutível e que tem como objectivo conseguir o maior benefício (efectividade e segurança) da terapêutica.

A função do farmacêutico é emitir um juízo relativamente à utilização clínica individualizada dos medicamentos e recorrer ao médico sempre que exista algum aspecto susceptível de ser melhorado através da farmacoterapia. Esta prática fundamenta-se também no estabelecimento de uma relação doente-farmacêutico de forma continuada em que o doente colabora com responsabilidade na tomada de decisões relativas à sua terapêutica medicamentosa, de forma a alcançar objectivos favoráveis à sua saúde ¹².

O MD é um procedimento padronizado para realizar SFT, que é exequível em meio hospitalar com os correspondentes ajustes nos procedimentos e na forma de registo dos dados. Contudo, para realizá-lo com os melhores resultados para o doente, é indispensável formação, não só a nível dos procedimentos específicos, como também a nível dos conhecimentos de farmacoterapia ¹².

O número de RNM aumenta à medida que o doente toma um maior número de medicamentos, concluindo-se que um doente polimedicado (doente que toma cinco ou mais medicamentos) tem um risco sete vezes superior de apresentar um RNM relativamente ao doente não polimedicado ¹⁹. Como tal, e numa fase inicial de implementação do MD num serviço clínico hospitalar, recomenda-se a sua aplicação em doentes com risco maior de apresentarem RNM ¹².

Sendo o RNM uma variável de resultado clínico pode ser detectada e classificada na prática de SFT de forma a calcular a sua incidência e prevalência ^{3, 5}. Apesar da morosidade e complexidade de aplicação do método em hospital, Baena e colaboradores ¹⁹ concluíram ainda que para os doentes que receberam SFT, e para o universo dos RNM encontrados, 59,3% desses RNM eram evitáveis. Estes resultados, bem como alguns outros publicados ¹⁷, levam a afirmar que o Farmacêutico pode contribuir activamente para reduzir os tais resultados clínicos negativos causados pelos medicamentos, porque muitos deles podem desaparecer ou ser evitados após a sua intervenção.

As particularidades da infecção por VIH e sua terapêutica (falta de adesão à terapêutica, polimedicação, esquemas terapêuticos complexos, interações fármaco-fármaco e fármaco-nutriente, reacções adversas, toxicidade, fenómenos de resistência, co-morbilidades, polipatologias, etc...) convertem os doentes VIH+ num grupo preferencial para a prática de SFT. O farmacêutico hospitalar deve cooperar com todos os intervenientes no processo (doente, familiares e profissionais de saúde), com o objectivo último do alcance da máxima efectividade da sua terapêutica por parte do doente.

Este capítulo teve a colaboração de Joana Amaral

Referências Bibliográficas

- 1 Hepler, D., Strand, Linda. Oportunidades y responsabilidades en la Atención Farmacéutica. *Pharm Care Esp* 1999, 1: 35-47.
- 2 Foro de Atención Farmacéutica. Tercer Consenso de Granada sobre PRMs e RNMs. DRFT (adaptación do grupo de investigação da Universidade Lusófona).
- 3 Fernandez-Llimos F, Tuneu L, Baena MI, Garcia-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and Mortality Associated with Pharmacotherapy. Evolution and Current Concept of Drug-Related Problems. *Curr Pharm Design* 2004; 10: 3947-3967.
- 4 Segundo Consenso de Granada sobre Problemas relacionados com medicamentos. Tradução intercultural de Espanhol para Português. *Acta Médica Portuguesa* 2004;17:59-66.
- 5 Método Dáder. Manual de Seguimento Farmacoterapêutico. Versão em português (europeu). Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lúsofona, 2004. Tradução: Joana Amara.
- 6 Comité de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos. *Ars Pharmaceutica* 2002: 43(3-4): 175-184.
- 7 Fernandez-Llimos F, Faus MJ. From “drug-related problems” to “negative clinical outcomes”. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(22): 2348-50.
- 8 Fernandez-Llimos F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martínez Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos resultados como el centro del nuevo paradigma. *Seguimiento Farmacoterapêutico* 2005; 3(4): 167-188.
- 9 Fernandez-Llimos F, Faus MJ. Terminology for problems related to drug use. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63(7):617.
- 10 Grupo de Consenso. Documento de Consenso en Atención Farmacéutica. Madrid: MSC; 2001.
- 11 Valente M, Santos H, Iglésias P. Inefectividade não quantitativa dos IECAs num doente africano. Caso clínico. *GICFAR-ULHT*. 2004. Universidade Lusófona.
- 12 J. Amara. Seguimento farmacoterapêutico- em meio Hospitalar. *Ordem Farmacêuticos, Set.2006* Pag 48-52.
- 13 Silva Castro MM, Calleja Hernandez M, Tuneu L, Fuentes Caparros B, Gutierrez Sainz J, Faus MJ. Seguimiento del tratamiento farmacologico en pacientes ingresados en un Servicio de Cirugia. *Farm Hosp* 2004;28(3):154-169.
- 14 Silva Castro MM, Calleja MA, Machuca M, Faus MJ, Fernández-Llimós F. Seguimiento farmacoterapêutico a pacientes hospitalizados: adaptación del método Dáder. *Seguim Farmacoter* 2003; 1(2): 73-81.
- 15 Campos Vieira N, Bicas Rocha K, Calleja MA, Faus MJ: Seguimiento farmacoterapêutico en pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Infanta Margarita. *Farm Hosp* 2004;28(4):251-7.
- 16 Yolanda Águas. Fase de estudo em SFT do Método Dáder. III Curso de Especialização Pós-Graduada em Seguimento Farmacoterapêutico, 2003. Universidade Lusófona.
- 17 Fernández-Llimós F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Tuneu L, Martínez Martínez F. Identificación sistemática de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(3): 195-205.
- 18 Tejado A. M. et al. Atención farmacéutica en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Atencion Pharmaceutica*, 2000; 2(6):482-94.
- 19 Baena MI, Faus MJ, Marin R, Zarzuelo A, Jimenez J, Martinez Olmos J. Problemas de salud relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(7): 250-255.V.4 Suporte Nutricional

3.4. Suporte Nutricional

1. Desnutrição no Doente com Infecção pelo VIH

A desnutrição é uma das complicações *major* da infecção por VIH. A perda de peso é uma das manifestações clínicas mais precoces da doença e desempenha um papel importante na morbilidade e mortalidade, diminuindo a tolerância ao tratamento e aumentando o tempo e a reincidência de hospitalização. A consequência da desnutrição reflecte-se na diminuição da qualidade e da esperança de vida do doente ¹⁻⁶.

O *wasting* é uma síndrome característica da infecção pelo vírus VIH, sendo definida pelo *Center of Diseases Control* (CDC) como a perda involuntária de peso superior ou igual a 10% do peso habitual, concomitante com diarreia crónica e/ou febre e/ou astenia, durante mais de 30 dias e sem causa definida ^{1, 3, 5, 7, 8}.

Existe alguma controvérsia sobre se a definição anterior se encontra ou não adaptada ao contexto da Sida. Assim, há autores que defendem que deveria ser considerada uma perda de peso involuntária a que for superior a 5%, em detrimento dos 10%, e que as alterações na composição corporal, e não apenas no peso, seriam factores mais específicos na determinação desta síndrome ^{7, 9}.

O *wasting* é um processo multifactorial, sendo caracterizado por ingestão calórica inadequada, associada ao gasto energético, às desordens relativas a má absorção, às alterações metabólicas, ao hipogonadismo e à produção excessiva de citocinas ^{1, 4, 5, 6, 7, 9, 10}.

Os doentes infectados pelo VIH apresentam alterações na composição corporal sendo de destacar, pela sua importância clínica, a perda de massa celular corporal (MCC) ^{3, 9}. Este conceito refere-se à massa de protoplasma de tecido não gordo, sendo o que melhor se relaciona com a funcionalidade celular ³. Vários estudos têm demonstrado que a massa gorda corporal não é um marcador real da síndrome do *wasting*, enquanto que as modificações da MCC estão directamente implicadas na evolução clínica dos doentes e com a sua sobrevivência ^{3, 9}.

A debilidade do sistema imunológico e as diversas infecções a que está sujeito têm efeitos negativos na composição corporal, mesmo quando em termos ponderais e sintomatológicos existe uma recuperação ¹¹.

Associada à desnutrição calórico-proteica, a deficiência em vitaminas e minerais acentua as alterações imunológicas e a progressão da infecção pelo VIH ^{4, 5, 12}. O sistema imunitário necessita de um elevado número de nutrientes, nomeadamente vitaminas A, B6, B12, C e E e oligoelementos como o zinco (Zn), o selénio (Se), o cobre (Cu) e o ferro (Fe) ^{7, 15}. Diversos estudos de coortes registaram taxas de ingestão e níveis plasmáticos baixos de vitaminas e oligoelementos nestes doentes,

com especial realce para as vitaminas B6, B12, A e E e alguns oligoelementos como Zn, Se e Cu ^{1, 3, 5, 7, 13, 16}.

A maioria dos doentes com infecção pelo VIH/sida apresenta ingestão de micronutrientes inferiores às recomendadas pela RDA (*Recommended Daily Allowance*), no entanto, o fornecimento destes nutrientes deve ser cuidadosamente individualizado de modo a evitarem-se sobredosagens com riscos de toxicidade ^{1, 7}.

2. Factores Patogénicos Envolvidos na Desnutrição do Doente com Infecção pelo VIH

O entendimento destes factores constitui uma lacuna nos actuais conhecimentos da infecção pelo VIH ^{3, 14}.

Estes factores poderiam ser classificados em dois grupos principais ^{3, 14}:

> Deficiência de nutrientes

- por falta de aporte: anorexia;
- por falta de aproveitamento: má absorção.

> Alterações do balanço energético

- modificações do gasto energético;
- alterações metabólicas;
- alterações endócrinas.

2.1. Deficiência de nutrientes

A anorexia representa um papel fundamental no desenvolvimento da perda de peso e na desnutrição do doente com infecção pelo VIH, sendo um sintoma muito frequente devido a problemas psicológicos, alterações digestivas, infecções oportunistas e intolerância a fármacos, podendo surgir uma ou várias causas em simultâneo ^{1, 3, 14}.

A infecção do tracto digestivo por *Cândida Albicans*, o aparecimento de úlceras por *Citomegalovírus* ou por *Vírus Herpes*, ou mesmo o Sarcoma de Kaposi, digestivo ou traqueal, são factores desencadeantes de dor intensa durante a ingestão de alimentos, o que implica uma rejeição dos mesmos pelo doente ^{1, 3, 7, 16}.

Além da dor, as náuseas e os vômitos, bem como as alterações do olfacto e do paladar provocadas por alguns medicamentos, são factores que vão condicionar a ingestão de alimentos ^{1, 3, 7}. A claritromicina, o ritonavir e o fluconazol são medicamentos que provocam alterações no paladar. As náuseas e os vômitos podem ocorrer como um efeito adverso de antivíricos, antifúngicos e antituberculosos, bem como de outros fármacos como a atovaquona, os antidepressivos inibidores selectivos da recaptação da serotonina, macrólidos, a pirimetamina e as sulfonamidas ⁷.

Outros factores, determinantes na etiologia da alteração do trofismo intestinal, são as infecções oportunistas por microrganismos patogénicos (parasitas, bactérias, vírus e fungos), a hipoalbuminémia, com a qual cursa a desnutrição e a hipocloridria encontrada nos doentes em fases de jejum, que permite o crescimento bacteriano, sendo responsáveis pelas alterações descritas e condicionando quadros de diarreia e esteatorreia e deficiências na absorção de micronutrientes, devido a alterações estruturais e funcionais da mucosa intestinal ^{3, 14}.

A diarreia é uma das manifestações clínicas comum nos doentes com infecção pelo VIH. Pode estar associada à má absorção, por anormalidade das vilosidades intestinais e alteração na barreira da mucosa, o que favorece a translocação de bactérias e fungos, possibilitando infecções sistémicas ^{7, 14, 15}.

Uma das consequências da síndrome da má absorção desencadeada nestes doentes inclui uma diminuição do apetite, que parece estar relacionado com modificações nos níveis de alguns peptídeos e hormonas envolvidas no controlo do apetite. Vários efeitos directos estão relacionados com esta síndrome sendo de referir a xerostomia que proporciona desconforto, diminuição da secreção ácida gástrica e diminuição e atraso do esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal ¹⁴.

2.2. Alterações do balanço energético

Antes da introdução da terapêutica anti-retrovírica de alta eficiência (HAART), o gasto energético basal (GEB) e total (GET) foram bastante estudados por diversos autores, tendo-se utilizado grupos de doentes VIH+ em diferentes estadios de evolução da síndrome de imunodeficiência adquirida. Os resultados apresentaram-se contraditórios, estando dependentes da selecção dos doentes e da falta de homogeneidade dentro dos próprios grupos ^{14, 15}.

O doente com infecção por VIH apresenta frequentemente um metabolismo alterado devido aos efeitos do próprio vírus: infecções oportunistas, alterações na função adrenal, endócrina (elevação do cortisol no soro), hepática, renal e pancreática ¹.

Apesar de serem protagonistas na modulação do balanço energético do organismo, não foi possível relacionar as alterações da função tiroideia com a patogenia da síndrome *wasting*. No entanto, foi possível, de forma hipotética, incluir como factores desencadeantes da perda de massa magra, o hipogonadismo e o hipercortisolismo que são as alterações endócrinas mais prevalentes, bem como quadros de resistência à hormona do crescimento ^{7, 14}.

A hipertrigliceridemia de jejum é outra alteração metabólica associada à infecção pelo VIH ¹.

Citocinas, incluindo o factor de necrose tumoral (TNF), interleucina 1 e interferão alfa podem ser mediadores deste estado de alterações metabólicas. As citocinas actuam como estimulante da lipogénese pelo fígado, o qual aumenta os níveis plasmáticos de triglicéridos. O TNF também estimula a lipólise periférica. Os ácidos gordos resultantes são reesterificados a triglicéridos no fígado e re-secretados, unicamente para serem retirados da circulação sanguínea e voltarem para o tecido adiposo. Este «ciclo fútil» resulta numa circulação dos ácidos gordos entre o fígado e o tecido adiposo sem nunca ser utilizado na produção de energia ⁷.

De todos os factores envolvidos na patogenia da desnutrição, parece que a anorexia é aquele com maiores implicações no estado nutricional do doente; no entanto, o seu tratamento não está intimamente ligado à resolução do problema ^{3, 14}.

3. Terapêutica Nutricional

Vários estudos demonstraram que mediante uma terapêutica nutricional adequada é possível melhorar a qualidade de vida das pessoas infectadas com o VIH e atrasar a sua progressão para a doença (Sida) ¹⁷.

Um estado nutricional óptimo, além de atrasar a progressão da doença tem várias funções: otimizar a função do sistema imunitário, reduzir as complicações da doença, reduzir os encargos económicos com o tratamento destes doentes e potenciar o máximo benefício da terapêutica farmacológica ¹⁸.

A desnutrição no doente infectado pelo VIH pode ser, evitada ou atenuada, com intervenção nutricional agressiva e precoce e aconselhamento dietético, onde o acompanhamento é de primordial importância ^{1, 18, 19}.

A intervenção dietética/nutricional apresenta dois objectivos principais ^{1, 14, 19}:

- > valorizar e intervir sobre os efeitos secundários dos medicamentos mediante aconselhamento que permita diminuir as alterações metabólicas e, conseqüentemente, melhorar a tolerância aos fármacos e tratamentos;
- > manter e/ou melhorar o estado nutricional evitando a perda de peso e da massa magra, prevenindo-se, assim, os efeitos negativos da malnutrição e melhorando a qualidade de vida do doente.

Os doentes num estado mais avançado da infecção pelo VIH são especialmente vulneráveis aos microrganismos que são veiculados pela água e pelos alimentos, devendo proporcionar-se o correcto aconselhamento ao doente de modo a diminuir o risco de infecção por patogénios entéricos. Salientam-se as seguintes medidas preventivas ^{3, 18, 19, 20}:

- > acondicionamento adequado dos alimentos;
- > cozedura adequada dos alimentos, principalmente a carne;
- > evitar a contaminação cruzada entre alimentos crus e cozinhados;
- > garantir medidas rigorosas de higiene na manipulação culinária, nomeadamente no que diz respeito ao manipulador e aos utensílios utilizados;
- > garantir o uso de água proveniente de fontes seguras.

3.1. Fármacos Estimulantes do Apetite

Dos diferentes factores implicados no aparecimento da desnutrição no doente infectado pelo VIH, a anorexia é considerado o mais importante pelo que a sua identificação e tratamento permitem melhorar o estado nutricional dos doentes ^{3, 21}.

Estão publicados diversos estudos efectuados em doentes com infecção pelo VIH, que avaliam a eficácia de estimulantes do apetite, esteróides anabolizantes e factores de crescimento no tratamento da anorexia destes doentes. Estas substâncias melhoram o peso corporal e a qualidade de vida, sem no entanto, se verificarem alterações na sobrevivência ¹⁰. Salienta-se que a maioria destes estudos foram efectuados antes da introdução da terapêutica HAART, pelo que são necessários novos estudos que revelem a eficácia destes fármacos em doentes com os novos esquemas terapêuticos ⁸.

No quadro 1 apresenta-se a descrição sucinta de alguns fármacos utilizados como estimulantes do apetite em doentes com infecção por VIH.

Quadro 1 – Fármacos Estimulantes do Apetite

Fármaco	Classificação	Dose	Efeitos secundários	Observações
Acetato Megestrol	Derivado da progesterona ^{1, 5, 9, 14, 21, 22}	320 - 800 mg/dia ^{1, 3, 5, 7, 9, 17, 21, 22, 23}	Hipercalcémia, colestase intrahepática, tromboflebitas, impotência, alterações menstruais, hiperglicémia e alterações cardiovasculares ^{3, 21, 22} .	Mecanismo de acção como estimulante do apetite desconhecido. (hipótese: acção a nível das citocinas inibindo os efeitos metabólicos do TNF sobre adipócitos, lipoproteína-lipase e triglicéridos) ²¹ . Obtenção de aumentos de peso, no entanto maioritariamente sob a forma de gordura ^{1, 3, 5, 7, 9, 17, 21, 22, 23} .
Ciproheptadina	Antagonista do receptor de 5-hidroxi-triptamina (5-HT) ²¹ .			Estimula o apetite, mas induz só moderadamente o aumento de peso ⁷ . Utilização preferencial em pediatria por apresentar poucos efeitos secundários e bons resultados ²¹ .

Fármaco	Classificação	Dose	Efeitos secundários	Observações
Decanoato de nandrolona	Esteróide anabolizante derivado da 19 - nortestosterona ¹ .	100 mg/ml IM cada 2 semanas, durante 16 semanas. Dose testada num estudo em 24 doentes ⁷ .	Cefaleias, depressão, ansiedade; hemorragias gastrintestinais; perturbações hidroelectrolíticas com retenção de sódio, edemas e hipercalcemia ³³ .	Potenciador da massa muscular, apresentando como efeito secundário o aumento do apetite ²² . Obteve-se aumento do peso, da massa magra e da qualidade de vida ⁷ .
Dronabinol (Sem AIM em Portugal)	Principal ingrediente da marijuana (<i>Cannabis sativa</i>) ^{1, 9, 21} .	2,5 mg 2 x/dia, aumentar a dose de forma progressiva até dose máxima de 20 mg/dia ^{9, 21} .	Distúrbios a nível do S.N.C.: ansiedade, menor capacidade de concentração, confusão e sonolência ^{1, 7, 9, 21, 22} . Outros efeitos: taquicardia, palpitações, vasodilatação e dores abdominais ^{1, 21} .	Aprovado pela FDA como estimulante do apetite e antiemético no tratamento de doentes com infecção pelo VIH ^{1, 9, 21} .

Fármaco	Classificação	Dose	Efeitos secundários	Observações
Hormona de crescimento recombinante (rHGH)	Forma recombinante de engenharia genética derivada da hormona de crescimento ^{1, 22, 23} .		Atralgia, mialgia, acumulação de líquidos, febre, diarreia, neuropatia, náuseas, astenia, insónia, taquicardia, síndrome do canal cárpico e hiperglicémia ^{9, 21, 22} .	A utilização deste agente anabólico promoveu um aumento de peso e da massa magra e diminuição da gordura, redução da excreção urinária de azoto, decréscimo no valor de azoto ureico sanguíneo, melhoria do desempenho físico e melhoria da qualidade de vida ^{1, 22, 23} . Poderá vir a ser de eleição no tratamento das manifestações clínicas da lipodistrofia, na hipertrofia secundária ao tratamento anti-retrovírico, tendo-se obtido bons resultados com doses muito baixas ²¹ .
Inibidores das citocinas e pentoxifilina	Derivado da xantina ³³ .	400 mg 3 x/dia de pentoxifilina ⇒ diminuição significativa dos níveis de TNF e diminuição dos triglicéridos ²¹ .	Cefaleias, tonturas, hipotensão, palpitações, dispepsia, náuseas e vômitos ³³ .	Utilização em doentes desnutridos pode favorecer um aumento de peso ⇒ necessários estudos mais específicos que permitam estabelecer a sua eficácia e possíveis efeitos secundários ^{9, 21} .

Fármaco	Classificação	Dose	Efeitos secundários	Observações
Oxandrolona	Derivado da testosterona de uso por via oral ¹ e com uma potencia 6,3 vezes superior a esta ²¹ .	5 e os 20 mg/dia ^{7, 9, 21} .	Bem tolerada, desencadeando poucos efeitos secundários ²¹ .	Aumento do peso e da massa magra, uma melhoria do apetite e da actividade física em doentes com Sida e consequentemente um aumento na qualidade de vida ^{1, 21, 23} .
Talidomida	Imunomodulador ³³ .	100-200 mg/dia ²¹ .	Neuropatia, debilidade muscular, <i>rash</i> cutâneo, febre, taquicardia, hipertensão, prurido e sonolência ²¹ .	Actua diminuindo a produção de TNF- α ^{8, 21, 23} . Este poderá ser o mecanismo através do qual estimula o apetite ²¹ .
Testosterona	Androgénio ³³ .		Cefaleias, depressão, ansiedade; hemorragias gastrintestinais; perturbações hidroelectrolíticas com retenção de sódio, edemas e hipercalcemia; anormalidades prostáticas; supressão da espermatogénese no homem e virilismo na mulher ³³ .	Administração em doentes com um quadro de malnutrição provoca um aumento de peso devido ao aumento da massa gorda, mas dito efeito desaparece ao suspender-se o fármaco ²² . Resultados contraditórios em doentes com sida associada a perda de peso ^{1, 9} .

AIM – Autorização de Introdução no Mercado; FDA – Food and Drug Administration; TNF – Factor de Necrose Tumoral; IM – Intramuscular; SNC. – Sistema Nervoso Central.

Em resumo, podemos afirmar que, com a utilização precoce dos estimulantes do apetite, se consegue melhorar o estado nutricional do doente, evitando-se quadros severos e irreversíveis de desnutrição.

3.2. Suporte nutricional

A manutenção do estado nutricional é fundamental para o bem-estar do doente com infecção pelo VIH e para a melhoria da resposta imunitária e da resposta à terapêutica instituída. Antes de se seleccionar o tipo de intervenção nutricional a utilizar é importante determinar as necessidades nutricionais, nomeadamente em termos de aporte calórico, proteico e de micronutrientes ^{8, 15, 17, 18}.

De acordo com as recomendações da ESPEN (Sociedade Europeia de Nutrição Entérica e Parentérica), para este grupo de doentes, as necessidades energéticas não diferem dos valores preconizados para outros grupos de doentes ⁸.

As necessidades energéticas individuais podem ser determinadas a partir de diferentes fórmulas, sendo a mais utilizada a de *Harris-Benedict*. (quadro 2) ^{17, 18}

Quadro 2 – Cálculo do Gasto Energético Basal (GEB)

Equação de *Harris-Benedict*

Homens: $66.47 + (13.75 \times \text{peso (kg)}) + (5.0 \times \text{altura (cm)}) - (6.75 \times \text{idade (anos)})$

Mulheres: $655.09 + (9.56 \times \text{peso (kg)}) + (1.85 \times \text{altura (cm)}) - (4.66 \times \text{idade (anos)})$

Calcular as calorias necessárias:

GEB x factor de actividade x factor de agressão

Factor de actividade = acamado 1.2; deambulando 1.3

Factor de agressividade = cirurgia 1.1; sépsis 1.2-1.6; trauma 1.1-1.8; queimado 1.5-1.9; febre 1.13 por cada °C temperatura exceda 37°C, caquexia 1.3-1.5

É possível utilizar fórmulas simplificadas para estes cálculos, no entanto os aportes recomendados variam consoante a fonte bibliográfica.

Aporte calórico diário: 35-45 Kcal/kg de peso habitual de acordo com a situação clínica ^{15, 17, 18, 25}.

Aporte proteico: os valores referenciados variam entre 1,0 - 3,0 g proteína/kg/dia ^{15, 17, 18, 25}. De acordo com as recomendações da ESPEN, os aportes de proteína para este tipo de doentes em nutrição entérica são de 1,2 g/kg/dia, quando o doente se encontra numa fase estável da patologia, e de 1,5g/kg/dia durante a fase aguda da doença ⁸.

Relativamente aos aportes de vitaminas, minerais e micronutrientes as recomendações não são consensuais. Existem muitos trabalhos que indicam a existência de níveis alterados destes nutrientes, pelo que foi recomendado um aumento do aporte, especialmente de vitaminas antioxidantes como as vitaminas C, E, beta caroteno e selénio ¹⁸.

Igualmente, o excesso de micronutrientes pode ser deletério ao inibir directa ou indirectamente a absorção ou a função de outros nutrientes ¹⁷.

Porque as deficiências de nutrientes ou as megadoses de vitaminas e minerais são frequentes nestes doentes, deverão respeitar-se as recomendações diárias da RDA, efectuando-se os respectivos ajustes após avaliação cuidadosa e individual de cada doente ^{15, 17, 18}.

Os principais objectivos do suporte nutricional são ^{1, 3, 17}:

- > preservar ou aumentar a massa magra;
- > fornecer os níveis adequados de macro e micronutrientes;
- > otimizar a repleção nutricional em especial depois de uma infecção oportunista;
- > melhorar a tolerância aos medicamentos e outros tratamentos;
- > evitar infecções de origem alimentar;
- > prevenir, reduzir e detectar precocemente os problemas nutricionais relacionados com a infecção VIH/sida;
- > melhorar a qualidade de vida.

A intervenção nutricional deve ser iniciada o mais precocemente possível, idealmente assim que for diagnosticada a doença ^{1, 3, 17}.

Quando o doente pode alimentar-se por via oral, mas não consegue suprir assim todas as necessidades nutricionais com a ingestão oral, está indicada a utilização de suplementos orais ^{1, 3, 15, 17}.

A utilização da via oral é preferencial quando se pretende adaptar as necessidades nutricionais. Devem considerar-se uma série de factores que permitam minorar as dificuldades na ingestão dos alimentos, como seja o tipo, a quantidade e a temperatura a que os mesmos são ingeridos ^{1, 26}.

Actualmente, estão disponíveis no mercado uma grande variedade de produtos adequados à ingestão por via oral, desde dietas modulares (proteicas ou calóricas), até suplementos completos com enriquecimento proteico e/ou calórico. Estes produtos diferem na composição qualitativa e quantitativa e na palatabilidade, podendo apresentar-se na forma líquida, pastosa ou pó, o que permite a adaptação fácil às necessidades e preferências do doente ^{1, 15}.

Quando não se conseguem fornecer as necessidades nutricionais através da via oral, deve ser usada a nutrição artificial quer por via entérica quer por via parentérica.

3.2.1. Nutrição entérica

3.2.1.1. Indicações

A nutrição entérica (NE) consiste na administração de nutrientes por sonda ou por via oral, através do tracto gastrointestinal, enquanto se mantém total ou parcialmente a sua integridade funcional ^{15, 24}.

As principais indicações da nutrição entérica no doente com infecção pelo VIH, estão descritas no quadro 3 ²⁴.

Quadro 3 - Indicações da NE

- > Quando por via oral não é possível fornecer as necessidades nutricionais do doente
- > Anorexia incontrolável
- > Diminuição da ingestão de nutrientes: lesões orofaríngeas, esofágicas, tumores, ...
- > Alterações neurológicas: disfagia, encefalite, ...
- > Enteropatia por VIH ou outros agentes infecciosos.
- > Outros: radioterapia, quimioterapia, pancreatite.

3.2.1.2. Vias de administração

A nutrição entérica pode ser administrada através da utilização de sondas entéricas, quando se prevê que a duração do suporte nutricional é inferior a quatro a seis semanas ou pela colocação de uma ostomia quando se prevê uma duração superior ²⁴.

A sonda nasogástrica (SNG) é a via de eleição quando se prevê a sua utilização por um período inferior a seis semanas e se o esvaziamento gástrico é o adequado. A administração dos nutrientes é efectuada directamente no estômago o que permite a sua interacção com as enzimas digestivas, em analogia com o que sucede aquando da ingestão normal de alimentos ²⁴.

As sondas nasoduodenal (SND) e nasojejunal (SNJ) são utilizadas no caso de risco de aspiração, pelo que a infusão de nutrientes deve efectuar-se por via pós-pilórica ²⁴.

Quando se prevê uma nutrição artificial superior a seis semanas, é de considerar a colocação de um cateter de enterostomia, sendo de eleição, nestes doentes, a colocação de uma gastrostomia percutânea endoscópica (PEG) ^{8, 15, 24}.

3.2.1.3. Selecção da dieta

A selecção da dieta entérica depende do estado nutricional do doente, das complicações associadas, da capacidade de absorção e da via de acesso utilizada ²⁴.

As dietas de eleição são as poliméricas, com proteína intacta, desde que o intestino mantenha as suas capacidades motoras, digestivas e de absorção ^{8, 15, 24}.

Estas dietas podem ser normocalóricas (fornecem 1 Kcal/ml), hipercalóricas (fornecem entre 1,5-2 Kcal/ml), normoproteicas (aporte proteico entre 11-18% do valor calórico total) e hiperproteicas (aporte proteico entre 18-30% do valor calórico total) ²⁴.

As dietas oligoméricas são constituídas por proteínas que foram hidrolizadas mediante técnica enzimática ²⁴. Estão indicadas em doentes em que a capacidade anatómica e/ou funcional do intestino se encontre diminuída ^{1, 24}.

É comum doentes com Sida apresentarem má absorção de gorduras, que pode estar relacionada, em parte, com a perda excessiva de sais biliares. Assim, a utilização de triglicéridos de cadeia média (TCM) nos casos de má absorção está indicada, uma vez que a absorção dos TCM não está dependente da presença de sais biliares ¹.

Actualmente, a utilização de dietas com nutrientes considerados imunomoduladores (arginina, glutamina, ...) não está recomendada no doente com infecção pelo VIH ⁸.

3.2.2. Nutrição parentérica

A utilização da nutrição entérica apresenta uma série de vantagens relativamente à nutrição parentérica (NP), por ser mais fisiológica, cómoda, simples e de fácil manipulação, por ser mais económica e apresentar menor incidência de complicações. Exerce igualmente um efeito trófico sobre a mucosa intestinal, dado que a ausência de nutrientes no lúmen intestinal provoca atrofia das vilosidades intestinais ^{1, 24}.

A nutrição parentérica está indicada nos doentes com diarreia intratável, obstrução intestinal, vômitos incoercíveis ou quando a nutrição entérica estiver contra-indicada ^{1, 3, 24}.

O uso de NP em doentes com sida tem sido considerado controverso, devido aos elevados riscos que lhe estão associados, especialmente pelos riscos de infecção com cateter por período prolongado, a elevada relação custo/benefício e a falta de demonstração da sua eficácia na diminuição da mortalidade ^{1, 24}.

A NP apresenta como contra-indicação absoluta a sua utilização em doentes com a via digestiva funcional e em que estejam cobertas as necessidades nutricionais com a alimentação oral ou as dietas artificiais de nutrição entérica disponíveis no mercado ²³.

Consoante as necessidades nutricionais e a duração da nutrição parentérica, assim podemos optar por efectuar a sua administração por via periférica ou por via central ²⁴.

A prescrição da NP deve ser individualizada com o objectivo de adaptar os aportes nutricionais às necessidades do doente ²³.

Figura 1 - Terapêutica Nutricional no Doente com Infecção VIH/sida

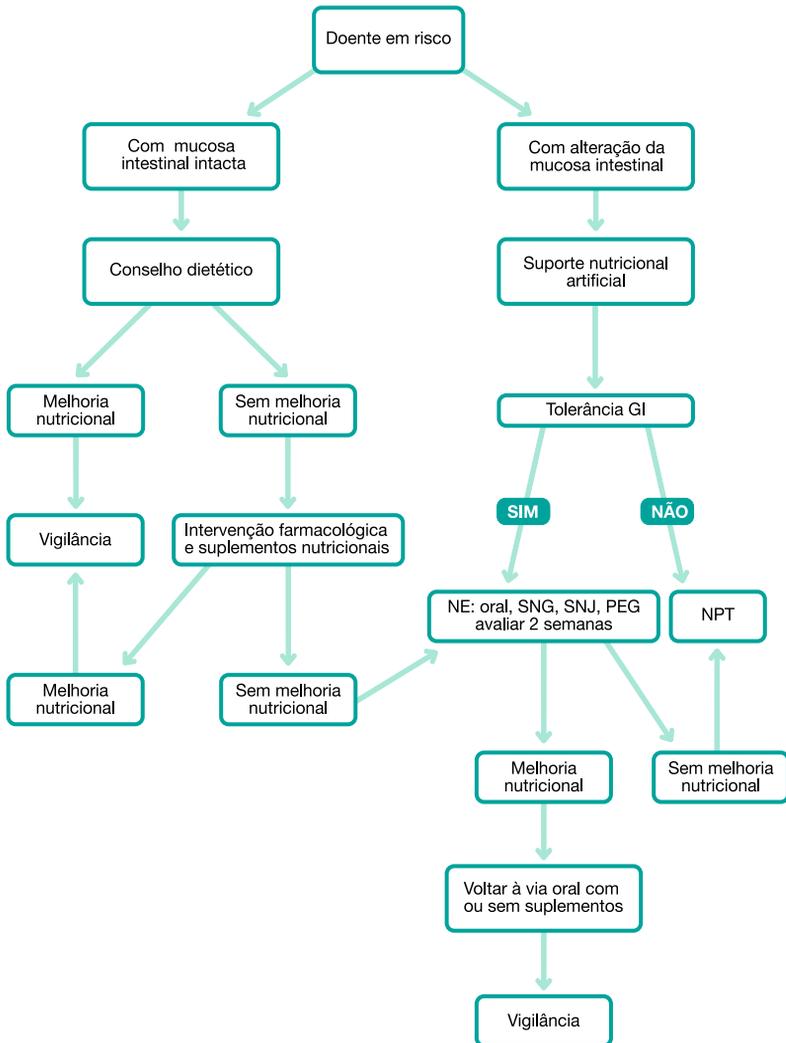
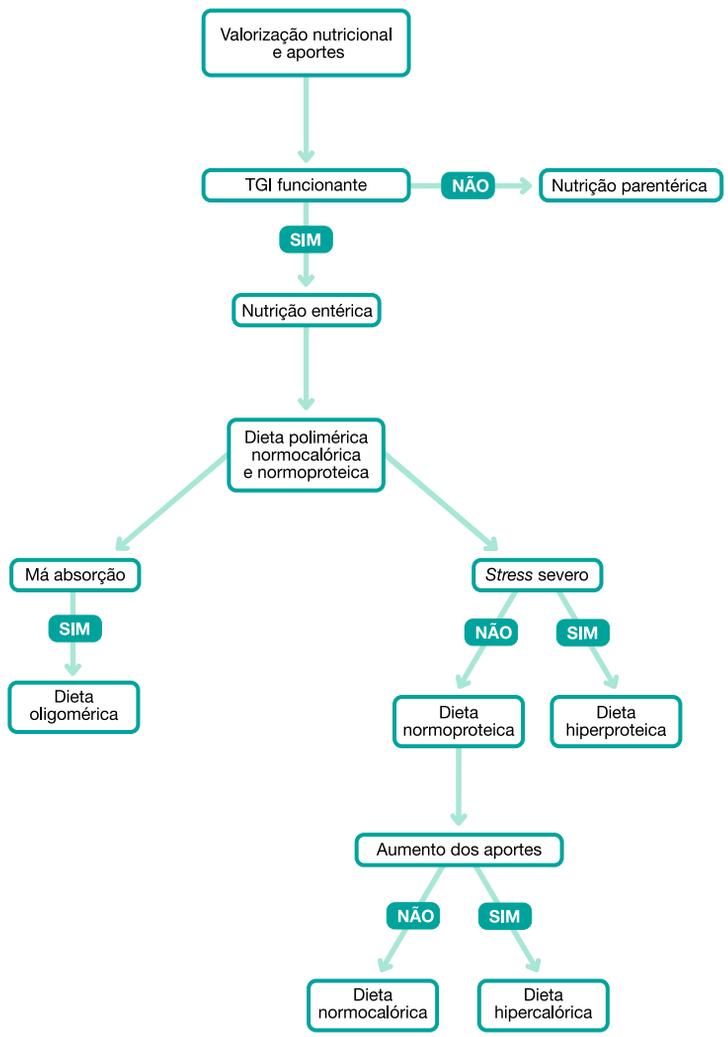


Figura 2 - Selecção da Dieta Entérica



4. Interações entre Fármacos, Nutrientes e Estado Nutricional

O conhecimento das interações entre os anti-retrovíricos e os alimentos é de extrema importância no momento de definir os regimes posológicos de modo a aumentar a eficácia, diminuir a toxicidade, melhorar a adesão à terapêutica e procurar, dentro do possível, adaptá-los ao ritmo de vida destes doentes ^{27, 28}.

Dos diferentes tipos de interações que podem ocorrer entre fármacos e nutrientes, os processos que afectam a absorção dos fármacos, são os melhor estudados ^{28, 29}.

A glicoproteína P (gp-P) e a isoenzima CYP3A4 têm um papel importante na diminuição da absorção de fármacos. Estas proteínas são submetidas a processos de indução e inibição enzimática, verificando-se que alguns nutrientes podem ter influência no desencadear destes processos ²⁸.

O aumento da absorção de fármacos pode ocorrer por vários mecanismos ²⁸:

- > pelo aumento na produção de bílis estimulada pelos alimentos, o que favorece a dissolução e a absorção de alguns fármacos;
- > pelo aumento do fluxo sanguíneo hepático e pela diminuição do efeito de primeira passagem induzido pelos alimentos, o que aumenta a quantidade de fármaco que atinge a circulação sistémica.

Por vezes, verificam-se atrasos na velocidade de absorção do fármaco, no entanto, desde que o processo não afecte a quantidade total de fármaco absorvido o efeito não tem significado clínico ^{28, 29}.

No quadro 4, apresenta-se um resumo dos efeitos dos alimentos sobre a absorção dos anti-retrovíricos, com recomendações de administração.

Quadro 4 - Interações Fármaco/Nutriente. Recomendações de Administração

Fármaco	Interação fármaco/ nutriente	Recomendações de administração
INTR		
Abacavir (ABC)	<p>Biodisponibilidade não alterada pela administração com alimentos.</p> <p>O álcool aumenta a biodisponibilidade 41% ^{27, 30, 32}.</p>	<p>Com ou sem alimentos. Com alimentos pode diminuir a irritação GI.</p> <p>Evitar o consumo de álcool ^{26, 27, 28, 31}.</p>
Didanosina (ddi)	<p>Alimentos diminuem a absorção ^{26, 29, 30, 32}.</p> <p>A absorção diminui até 50% quando administrado com alimentos ³⁴.</p>	<p>Com o estômago vazio; 30 minutos a 1 hora antes ou 2 horas após as refeições ^{26, 27, 29, 30, 31, 32, 34}.</p> <p>Evitar o consumo de álcool e bebidas ácidas ^{27, 31}.</p>
Emtricitabina (FTC)	Sem interações ³² .	Com ou sem alimentos ³¹ .
Estavudina (d4T)	Biodisponibilidade não alterada pelos alimentos ^{30, 32} .	<p>Com ou sem alimentos ^{26, 27, 28, 31}.</p> <p>Evitar o consumo de álcool ^{27, 31}.</p>
Lamivudina (3TC)	<p>Sem interações com alimentos ³².</p> <p>Administrado com alimentos a absorção é atrasada mas sem modificação na quantidade absorvida ²⁸.</p>	<p>Com ou sem alimentos. Quando administrado com alimentos diminui os efeitos secundários a nível GI ^{26, 27, 29, 30, 31}.</p> <p>Evitar o consumo de álcool ²⁷.</p>
Zidovudina (AZT)	Os alimentos, principalmente os ricos em gordura, tendem a diminuir e atrasar a absorção ^{26, 27, 30, 32} .	<p>Administrar sem alimentos ^{26, 27, 28, 30, 31}.</p> <p>Se transtornos GI administrar com alimentos com baixo conteúdo em gordura. ^{26, 27, 28, 30, 31, 32}.</p> <p>Evitar o consumo de álcool ²⁷.</p> <p>Pode ser necessário efectuar suplementos de zinco e cobre ³¹.</p>

Fármaco	Interação fármaco/nutriente	Recomendações de administração
INTR - associações		
Abacavir/ Lamivudina (ABC / 3TC)	-	Com ou sem alimentos ³⁵ .
Lamivudina /Zidovudina (3TC / AZT)	-	Preferencialmente sem alimentos. Se transtornos GI administrar com alimentos com baixo conteúdo em gordura. Evitar o consumo de álcool ²⁷ .
Abacavir/ Zidovudina/ Lamivudina (ABC / 3TC / AZT)	-	Preferencialmente sem alimentos. Se transtornos GI administrar com alimentos com baixo conteúdo em gordura. Evitar o consumo de álcool ²⁷ .
INTTR		
Tenofovir (TDF)	Aumento dos níveis plasmáticos até 40% quando administrado com alimentos ricos em gordura ^{27, 28, 32} .	Com alimentos ^{26, 27, 28, 31} .
Associações : INTR / INTTR		
Emtricitabina / Tenofovir (FTC/TDF)	Sem restrições alimentares ³⁴ .	Com ou sem alimentos ³⁴ .
INNTR		
Efavirenz (EFV)	Os alimentos ricos em gordura aumentam a biodisponibilidade em 40-50% ^{27, 28, 30} . O álcool pode aumentar os efeitos secundários ²⁷ .	Com ou sem alimentos, mas deve evitar-se os alimentos ricos em gordura e o álcool ^{27, 30, 31, 32} .
Nevirapina (NVP)	Biodisponibilidade não alterada pelos alimentos ^{27, 28, 30, 32} .	Com ou sem alimentos ^{27, 31} . Evitar o consumo de álcool ²⁷ .
IP		
Atazanavir (ATV)	Aumento da biodisponibilidade oral em 70% quando administrado com alimentos ³² .	Com alimentos ^{26, 31, 32} .
Darunavir (DRV, TMC -114)	Quando administrado sem alimentos, a biodisponibilidade relativa em presença de uma dose baixa de ritonavir é 30% inferior à registada quando o fármaco é administrado com alimentos ³⁶ .	Com alimentos ³⁵ .

Fármaco	Interação fármaco/ nutriente	Recomendações de administração
IP		
Fosamprenavir (fAPV)	Sem interações com alimentos ³⁶ .	Com ou sem alimentos ^{31, 32} .
Indinavir (IDV)	Administrado com alimentos há diminuição dos níveis plasmáticos em 77% ^{26, 28, 30, 32} .	Tomar 1 hora antes ou 2 após as refeições ^{26, 27, 29, 30, 32} . Pode ser administrado após uma refeição ligeira com baixo conteúdo calórico e proteico ^{27, 31, 32} . Quando associado ao ritonavir não são necessárias restrições dietéticas ^{27, 31, 32} . Ingerir pelo menos 1,5-2 litros de água de modo a evitar os efeitos a nível renal ^{26, 27, 29, 30, 31} .
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	Os alimentos não interferem na biodisponibilidade ^{37, 38} .	Administrar com alimentos para redução dos efeitos secundários ^{37, 38} .
Nelfinavir (NFV)	Os alimentos aumentam 2 a 3 vezes os níveis plasmáticos ^{27, 28, 30, 32} .	Administrar com alimentos ^{27, 28, 30, 31, 32} . Alimentos isentos de lactose minimizam a diarreia ²⁷ .
Ritonavir (RTV)	Alimentos aumentam os níveis plasmáticos até 15% ^{27, 28, 30, 32} .	Contra-indicado o uso de álcool ³⁰ . Administrar com alimentos ^{26, 27, 28, 30, 31, 32} . A administração conjunta com alimentos doces, como o chocolate, contribui para a diminuição da intolerância devido ao sabor desagradável e aos efeitos secundários a nível GI ³⁰ .
Saquinavir (SQV)	Cápsulas duras: absorção aumentada com alimentos ricos em gordura ^{30, 32} . Sem interferência com os alimentos quando administrado com ritonavir ³² . O sumo de toranja aumenta a absorção ^{27, 28, 30, 31} .	Administrar com alimentos ^{26, 27, 28, 31, 32} .
Tipranavir (TPV)	Aumento da biodisponibilidade quando administrado com alimentos ³² .	Administrar com alimentos ³² .

Fármaco	Interação fármaco/nutriente	Recomendações de administração
Inibidores de entrada		
Inibidor de fusão		
Enfuvirtide (ENF, T-20)	Administração S.C., sem interações com alimentos ^{31, 32} .	-
Antagonistas CCR5		
Maraviroc (MVC)	Redução na velocidade de absorção e quantidade de fármaco absorvido quando administrado com alimentos ³⁹ .	Preferencialmente sem alimentos ³⁹ .
Inibidores da Integrase		
Elvitegravir	Alimentos promovem maior concentração máxima (Cmax.) e concentração abaixo da curva (AUC) ⁴⁰ .	Com alimentos ^{40, 41} .
Raltegravir (RGV)	Sem interações com alimentos ⁴² .	Com ou sem alimentos ⁴² .

NRTI – inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleósido. INTTR - inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleótido NNRTI – inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleósido.

IP – Inibidores da protease. GI – gastrointestinal. S.C. – sub-cutâneo

Os fármacos podem afectar o estado nutricional do doente com infecção pelo VIH de diferentes formas ²⁸:

- > acção sobre o tracto gastrointestinal: os fármacos que provocam náuseas e vómitos ou os que alteram o peristaltismo provocam alterações na absorção dos nutrientes;
- > acção sobre a ingestão de nutrientes: alguns fármacos, consequência dos seus efeitos secundários, exercem este efeito quer por alterações no apetite, quer por alterações no paladar e no olfacto.

Muitos dos fármacos utilizados no tratamento de doentes com infecção pelo VIH podem provocar intolerância gastrointestinal ou diarreia, o que tem como consequência directa o agravamento dos problemas nutricionais nestes doentes ²⁸.

Dentro dos diferentes grupos de anti-retrovíricos é de salientar o grupo dos inibidores da transcriptase reversa (análogos e não análogos de nucleósidos) pelas carências nutricionais que lhe estão associadas, nomeadamente carências de carnitina, cobre, vitamina B12 e zinco ^{43, 44}.

5. Conclusões

O estado nutricional está amplamente ligado à sobrevivência dos doentes com infecção pelo VIH, pelo que a desnutrição é um dos aspectos clínicos mais debatidos e estudados nestes doentes.

Até há relativamente pouco tempo, o suporte nutricional não estava englobado no tratamento do doente com infecção pelo VIH; na actualidade, e devido à ocorrência de efeitos secundários relacionados com o tratamento anti-retrovírico e com a própria doença, é imprescindível a realização de avaliações nutricionais, recomendações dietéticas e educação alimentar.

A intervenção nutricional nestes doentes deve iniciar-se com a avaliação precoce de modo a proporcionar-se o tratamento das deficiências nutricionais, a manutenção ou a recuperação da massa magra e o aumento da qualidade de vida.

Uma vez detectada a necessidade de suporte nutricional a sequência de atitudes deverá ser:

- 1** - aconselhamento nutricional;
- 2** - uso de suplementos nutricionais e/ou estimulantes do apetite;
- 3** - uso de nutrição entérica;
- 4** - uso de nutrição parentérica.

Cada um dos procedimentos referidos deve ser testado e avaliado por um período de 4 a 8 semanas antes de se avançar para o procedimento seguinte (figuras 1 e 2).

A intervenção nutricional deve iniciar-se de forma precoce, desde o momento do diagnóstico, uma vez que os défices e carências nutricionais podem aparecer em qualquer momento da infecção. Esta intervenção nutricional deve ser distinta e individualizada para cada doente, dependendo principalmente da sua situação clínica e imunológica, tendo influência directa a terapêutica instituída, os hábitos alimentares, a situação sócio-económica e a situação psicológica.

Referências Bibliográficas

- 1 Ferrini MT, Pasternak J, Waitzberg DL. Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). En: Waitzberg DL, editor. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. Vol 2. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 1301-1322.
- 2 Polo R. "Wasting syndrome" en infección y sida. En: Rodríguez RP, editor. Manual de nutrición y sida. 3 ed. Fundación Wellcome España; 2002. p. 164-177.
- 3 Hernández JA. Soporte nutricional en pacientes infectados por VIH. En: Pérez SC, editor. Tratado de nutrición artificial. Vol 2. Madrid; Grupo aula medica, SA. 1998. p. 369-384.
- 4 Quintaes KD, Garcia RWD. Adesão de pacientes HIV positivos à dietoterapia ambulatorial. Rev Nutr 1999; 12(2): 175-181.
- 5 Salomon J, Truchis P, Melchior JC. Nutrition and HIV infection. British J of Nutr 2002; 87 (suppl 1): S111-S119.
- 6 Berneis K, Battegay M, Bassetti S, Nuesch R, Leisibach A, Bilz S, et al. Nutritional supplements combined with dietary counselling diminish whole body protein catabolism in HIV-infected patients. Eur J of Clin investigation 2000; 30: 87-94.
- 7 Nemecek PM, Polsky B, Gottlieb MS. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. Mayo Clin Proc 2000; 75:386-394.
- 8 Ockenga J, Grimble R, Jonkers-Schuitema C, Macallan D, Melchior JC, Sauerwein HP, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: wasting in HIV and other chronic infectious diseases. Clinical Nutrition 2006; 25: 319-329.
- 9 Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus, Clin Inf Diseases 2003; 36 (suppl 2): S69-S78.
- 10 Asheley C, Howard L. Evidence base for specialized nutrition support. Nutr Reviews 2000; 58(9):282-289.
- 11 Food and nutrition technical assistance project HIV/AIDS: a guide for nutritional care and support. 2 ed. Washington DC; 2004. p. 10-8.
- 12 Knox TA, Zafonte-Sanders M, Fields-Gardner C, Moen K, Johansen D, Paton N. Assessment of nutritional status, body composition, and human immunodeficiency virus-associated morphologic changes. Clin Inf Diseases 2003; 36 (suppl 2): S63-S68.
- 13 Piwoz EG, Preble EA. VIH/SIDA et nutrition: un examen de la littérature et des recommandations pour les soins et le soutien nutritionnel en Afrique subsaharienne. Washington (USA) : Agence de Etats-Unis pour le développement international ; 2001.
- 14 Álvarez J, Cancér E, Martín T, Peláez N, Rubio JA. Etiopatogenia de la desnutrición en pacientes con SIDA. En: Rodríguez RP, editor. Manual de nutrición y sida. 3 ed. Fundación Wellcome España; 2002. p. 30-49.
- 15 Morgan SL, Weinsier RL. Nutrición clínica. 2 ed. Madrid: Ediciones Harcourt SA; 2000. pp. 240-246.

- 16 Nutricia research communications 4. Nutricional support in AIDS. Nutricia; 1994.
- 17 Fajardo-Rodríguez A, Rivero-Vera CML. Intervención nutricional en VIH/SIDA: una guía práctica para su implementación y seguimiento. *Gac méd Méx* 2001; 137(5): 489-500.
- 18 Johnston S. Consejos dietéticos, suplementos nutricionales orales y vitamínicos en pacientes con infección por VIH. En: Rodríguez RP, editor. *Manual de nutrición y sida*. 3 ed. Fundación Wellcome España; 2002. pp.180-227.
- 19 Living well with HIV/AIDS: A manual on nutritional care and support for people living with HIV/AIDS. World health organization and Food and agriculture organization of the United Nations. Rome 2002
- 20 Hayes C, Elliot E, Krales E, Downer G. Food and water safety for persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Inf Diseases* 2003; 36 (suppl 2): S106-S109.
- 21 Polo R. Estimulantes del apetito. En: Rodríguez RP, editor. *Manual de nutrición y sida*. 3 ed. Fundación Wellcome España; 2002. p.228-245.
- 22 Alpers DH, Stenson WF, Bier DM. *Manual of nutritional therapeutics*. 4 ed. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 542-551.
- 23 Langer CJ, Hoffman JP, Ottery FD. Clinical significance of weight in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition* 2001; 17(1)(suppl): S1-S21.
- 24 Iglesias C, Cos A, Castillo R, Candela CG. Nutrición artificial domiciliaria y SIDA. En: Rodríguez RP, editor. *Manual de nutrición y sida*. 3 ed. Fundación Wellcome España; 2002. pp. 246-269.
- 25 Jonkers CF, Sauerwein HP. Nutricional support in AIDS. En: Sobotka L, Allison S, Furst P, Meier R, pertkiewicz M, Soeters P, et al. *Basics in clinical nutrition*. 2 ed. Galén; 2000. pp. 247-253.
- 26 Ministério da saúde, Secretaria de vigilância em saúde, Secretaria de atenção à saúde, Programa nacional de DST e AIDS. *Manual clínico de alimentação e nutrição*. Brasília (Brazil) 2006.
- 27 Nerad J, Romeyn M, Silverman E, Allen-Reid J, Dieterich D, Merchant J, *et al*. General nutrition management in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Inf Diseases* 2003; 36 (suppl 2): S52-S62.
- 28 Nacher IJ. Interacciones entre fármacos, nutrientes y estado nutricional en el paciente VIH+. En: Rodríguez RP, editor. *Manual de nutrición y sida*. 3 ed. Fundación Wellcome España; 2002. pp. 270-290.
- 29 Montoro JB, Salgado A. *Interacciones fármacos-alimentos*. 1 ed. Barcelona: Rubes Editorial; 1999.
- 30 Allonso-Villaverde C, Salas-Salvadó. Recomendaciones sobre las interacciones entre los fármacos utilizados en la infección por VIH y la dieta. En: Sanz ML, Pérez SC, editores. *Manual de recomendaciones nutricionales al alta hospitalaria*. Barcelona: Novartis Consumer Health SA; 2001. pp.165-171.

- 31 Merritt R, DeLegge MH, Holcombe B, Mueller C, Ochoa J, Smith KR, et al, editores. The A.S.P.E.N. nutrition support practice manual, 2 ed. USA: ASPEN; 2005.
- 32 Bartlett JG, Gallant JE, editores. Medical management of HIV infection 2005-2006. Baltimore: Johns Hopkins Medicine; 2005
- 33 McEvoy G K, editor. Pharmacist's drug handbook. American Society of Health-System Pharmacists. Maryland. 2001.
- 34 Positively aware en español primavera 2006. In www.tpan.com. Acedido 18/06/2007
- 35 R.C.M. – Kivexa (Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg).
- 36 R.C.M. – PREVISTA (Darunavir).
- 37 R.C.M. – KALETRA comprimidos (Lopinavir/ritonavir)
- 38 FDA approval of new formulation of Kaletra. In AIDSinfo.nih.gov. Acedido 18/06/2007
- 39 Carter NJ. Keating GM. Maraviroc. *Drugs* 2007; 67(1)
- 40 GS 9137 in [http://staging.aidsinfo.bps-lmit.com/DrugsNew/DrugDetailT.aspx?MenuItem = Drugs....](http://staging.aidsinfo.bps-lmit.com/DrugsNew/DrugDetailT.aspx?MenuItem=Drugs...) Acedido em 26-06-2007.
- 41 DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Cohen C, Hawkins T, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naive and treatment-experienced patients.
- 42 CD - Raltegravir (formerly MK-0518). Posters and Presentations from: 2006 HIV8 (Glasgow); 2006 ICAAC (San Francisco); 2006 IAC (Toronto); 2006 CROI (Denver); 2005 EACS (Dublin). MSD 2007
- 43 Pelton R, LaValle JB, Hawkins EB, Krinsky DL, editors. Drug-induced nutrient depletion handbook. 2 ed. Hudson: Lexi-comp; 2001.
- 44 Pelton R, LaValle JB, editors. The nutritional cost of prescriptions drugs. How to maintain good nutrition while using prescription drugs. USA: Morton Publishing Company; 2000.

Ensaaios Clínicos

4

4. Ensaios Clínicos

1. Introdução

Além das propriedades curativas ou preventivas que um medicamento apresenta, a sua utilização terapêutica pode também comportar riscos potencialmente significativos, que justificam a realização de numerosos ensaios clínicos e pré-clínicos como requisito essencial para a sua aprovação pelas autoridades reguladoras. Só após obtenção de resultados promissores numa avaliação pré-clínica, é que se poderá avançar para a fase de ensaio clínico. Em consequência, o desenvolvimento de um novo medicamento é um processo longo, que necessita de consideráveis recursos humanos e económicos.

Entende-se por **ensaio clínico** qualquer investigação, no ser humano, destinada a encontrar ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos, propriedades farmacocinéticas e/ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, com a colaboração voluntária de doentes ou indivíduos saudáveis.

Em qualquer ensaio clínico, os direitos individuais dos participantes devem prevalecer sempre sobre os interesses da ciência e da sociedade, no estrito respeito da dignidade da pessoa, com salvaguarda da sua integridade física e mental.

Para cumprimento dos princípios estabelecidos pela Bioética, todos os ensaios clínicos decorrem em unidades de saúde segundo as Normas de Boas Práticas Clínicas (BPC), que têm subjacentes critérios científicos e princípios éticos internacionalmente aceites. Em Portugal, a regulamentação dos ensaios clínicos é feita segundo a Lei n.º 46/2004 e Decreto-Lei n.º 102/2007, que aprovam, respectivamente, o regime jurídico e os princípios e directrizes das BPC aplicáveis à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano.

No âmbito dos ensaios clínicos, as autoridades reguladoras e as Comissões de Ética para a Saúde têm como missão assegurar que cada novo fármaco seja seguro e eficaz na indicação terapêutica pretendida em avaliação, assim como assegurar que os direitos dos participantes são salvaguardados.

2. Ensaio Clínicos na Área VIH/sida

A epidemia da infecção VIH/sida levou a que as entidades reguladoras adoptassem medidas mais céleres na aprovação de novos fármacos para doenças potencialmente fatais. Esta aprovação baseia-se, normalmente, na utilização de marcadores substitutivos em vez de marcadores clínicos de morbilidade e mortalidade, sendo os níveis plasmáticos de ARN-VIH e os valores de CD4+ os mais utilizados.

Fase I

Os ensaios clínicos de **Fase I** com um novo fármaco anti-retrovírico são estudos a curto prazo (1-2 semanas), em monoterapia, com indivíduos saudáveis ou infectados, tendo como objectivo a avaliação dos efeitos anti-víricos e dos dados farmacocinéticos, assim como uma avaliação preliminar da sua segurança. Não sendo recomendada a monoterapia, a sua utilização justifica-se por ser a única metodologia capaz de estabelecer se o fármaco tem realmente uma actividade anti-vírica adequada.

Nesta fase de ensaio clínico, são avaliadas diferentes doses e frequências de administração num número reduzido de doentes, para determinação da(s) dose(s) com melhor relação risco-benefício.

Fase II

São ensaios a longo prazo, aleatorizados e controlados, que avaliam duas ou três doses do novo fármaco anti-retrovírico em associação com outros anti-retrovíricos e que incluem geralmente algumas centenas de doentes. O principal objectivo é a obtenção da evidência inicial da eficácia e da segurança, assim como a definição da sua dose óptima.

Fase III

Os ensaios clínicos de **Fase III** permitem a obtenção de dados definitivos sobre os parâmetros de avaliação clínica que suportem a aprovação da introdução no mercado de um novo medicamento. São ensaios multicêntricos, com um número elevado de doentes, aleatorizados, de preferência duplamente cegos, com controlo activo e que utilizam comparações de associações de anti-retrovíricos, durante 24 a 48 semanas de tratamento. A definição da população elegível é essencial na determinação dos marcadores de eficácia, podendo ser admitidos doentes sem terapêutica prévia ou com terapêutica

em curso. É também recomendada a realização de ensaios clínicos em doentes do sexo feminino, minorias étnicas, grávidas, crianças, doentes co-infectados com VHC/VHB, insuficientes renais e hepáticos, no sentido de garantir a representatividade do contexto clínico.

Nos doentes sem terapêutica prévia, a avaliação da eficácia é determinada pela supressão vírica e quantificada pelo tempo decorrido até à perda de resposta virológica ou pela proporção de doentes com ARN-VIH abaixo de um limite quantificável.

Nos doentes em terapêutica, as alterações quantitativas dos níveis de ARN-VIH são utilizadas como medida primária de eficácia. Dado o grande número de anti-retrovíricos disponíveis e as numerosas combinações possíveis, é difícil a condução de ensaios que utilizem associações pré-estabelecidas de fármacos. Deste modo, o desenho do estudo corresponde normalmente à associação da medicação em estudo ou do placebo com uma terapêutica de base otimizada (TBO), escolhida em função dos testes de resistência genotípica e da história medicamentosa.

Fase IV

São ensaios de pós-comercialização para avaliação da efectividade e segurança, que garantem a validação dos resultados obtidos anteriormente e são especialmente importantes quando utilizados para medicamentos com um processo de AIM mais acelerado.

3. Programas de Uso Antecipado

Paralelamente à realização de ensaios clínicos, e após obtenção preliminar de resultados que demonstrem a segurança e eficácia do novo medicamento, são desenvolvidos programas de uso antecipado, que permitem uma acessibilidade a doentes sem alternativas terapêuticas e não elegíveis para ensaios clínicos. Estes programas são estudos de segurança abertos e geralmente designados por estudos de uso compassivo (*Regulamento CE 726/2004, 31 de Março*).

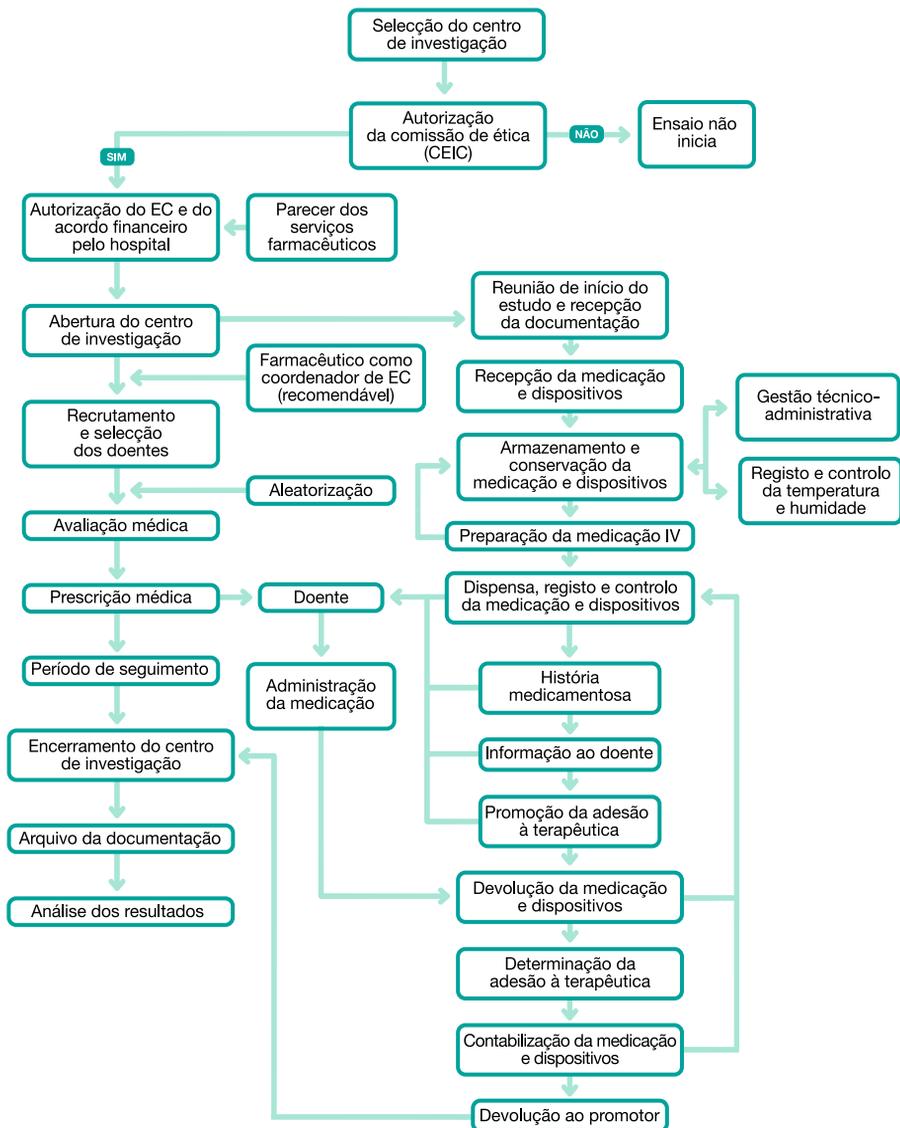
4. Elementos Intervenientes num Ensaio Clínic

Os elementos intervenientes num ensaio clínico são o promotor, as entidades reguladoras, o centro de investigação e seu Conselho de Administração, o monitor do projecto, a equipa de investigação, o enfermeiro, o farmacêutico e o participante no ensaio.

O farmacêutico pode participar no desenvolvimento do protocolo de ensaio clínico, na sua avaliação como membro da Comissão de Ética e na implementação do próprio ensaio. Nesta última fase, o farmacêutico participa como elemento da equipa de investigação, como investigador principal, como coordenador local do estudo ou como responsável pelo circuito do medicamento e dos dispositivos médicos, devendo executar actividades diárias desde a gestão de *stocks*, armazenamento e conservação, preparação de formulações farmacêuticas, aleatorização, cedência de medicamentos e a sua correcta identificação, à devolução de medicamentos e dispositivos de ensaio clínico. Todas estas actividades devem ser acompanhadas de registos actualizados.

A actividade do farmacêutico deverá ser sempre pautada por uma atitude pró-activa, com contributos técnico-científicos na implementação do ensaio clínico, e com a notificação de incidentes ou anomalias verificadas. A manutenção da ocultação do braço de tratamento para os restantes membros da equipa de investigação também pode ser uma das responsabilidades do farmacêutico.

Figura 1 - Fluxograma dos Ensaios Clínicos no âmbito dos Serviços Farmacêuticos



5. Boas Práticas Clínicas para Farmacêuticos

As Boas Práticas Clínicas, no âmbito dos EC, correspondem a um conjunto de normas orientadoras que servem de base ao desenho do estudo, à implementação, monitorização e auditorias do ensaio clínico, assim como à análise dos resultados obtidos. Requerem um controlo rigoroso de toda a medicação, de modo a assegurar que apenas seja cedida aos participantes do ensaio e a determinar se estes administram correctamente a terapêutica segundo o protocolo de ensaio.

Para o seu cumprimento, o farmacêutico deve pautar a sua actividade de acordo com os seguintes itens:

- 1** - obtenção, leitura e adesão relativamente ao protocolo aprovado pelas entidades reguladoras;
- 2** - discussão com o investigador e o monitor sobre as exigências do protocolo (fornecimento, armazenamento, controlo, preparação, cedência, administração e devolução/destruição dos medicamentos);
- 3** - estabelecimento de áreas específicas para arquivo da documentação e armazenamento da medicação e dos dispositivos;
- 4** - registo detalhado e actualizado da medicação e dos dispositivos fornecidos pelo promotor, cedidos ao participante no ensaio e devolvidos ao centro de investigação;
- 5** - manutenção da aleatorização através da codificação previamente atribuída à medicação de ensaio clínico;
- 6** - gestão técnico-administrativa da medicação e dispositivos de ensaio;
- 7** - manutenção da ocultação do tratamento;
- 8** - destruição da medicação e dispositivos após autorização do promotor.

5.1. Aspectos Organizacionais dos Serviços Farmacêuticos (SF)

A segurança, responsabilidade e rastreabilidade de todo o circuito do medicamento e dispositivos utilizados são fundamentais para a credibilidade do ensaio, justificando-se, sempre que possível, a criação de um sector específico nos serviços farmacêuticos para os mesmos.

Os aspectos organizacionais essenciais para a execução de ensaios clínicos nos serviços farmacêuticos compreendem:

- > Instalações
- > Equipamento
- > Recursos humanos
- > Procedimentos de trabalho

Todos estes aspectos organizacionais poderão ser alvo de monitorizações, auditorias e inspecções por parte do promotor ou das entidades reguladoras. O farmacêutico deve disponibilizar toda a informação solicitada e ter acesso aos relatórios elaborados para o efeito, de forma a colmatar as situações de não conformidade detectadas.

5.1.1. Instalações

Deve existir um espaço físico próprio, com condições de ventilação e iluminação adequadas, com controlo de temperatura e humidade, de acesso restrito, mas com acessibilidade aos doentes, investigadores, monitores, auditores e inspectores. Deve ter áreas específicas para:

- > análise dos protocolos e preparação da documentação necessária;
- > atendimento ao sujeito participante;
- > atendimento dos intervenientes nos ensaios;
- > armazenamento da medicação e dos dispositivos médicos;
- > arquivo da documentação;
- > quarentena da medicação e dos dispositivos;
- > armazenamento para devoluções.

5.1.2. Equipamento

O sector de ensaios clínicos deve estar dotado de:

- > mobiliário (secretárias, mesas, cadeiras, material para arquivo, etc.);
- > material informático com acesso à rede do hospital e à *Internet*;
- > impressora e fotocopiadora;
- > material bibliográfico;
- > telecomunicações (telefone, fax e correio electrónico);
- > armários fechados, que permitam a separação física da medicação e da documentação dos diferentes ensaios clínicos;
- > câmaras frigoríficas (2-8°C) e, quando necessário, congelador (-20 a -70°C);
- > aparelhos de ar condicionado;
- > termo-higrómetros, de leitura automática e com registo de máximos e mínimos, devidamente calibrados e certificados no intervalo de humidade e temperatura exigido;
- > sistema de alarme com sondas de temperatura ambiente e de frio ligadas aos serviços técnicos centralizados;
- > material de consumo clínico;
- > contentores para incineração.

5.1.3. Recursos humanos

Para cada ensaio clínico, o investigador principal tem de delegar as actividades relacionadas com o circuito do medicamento e dos dispositivos num ou mais farmacêuticos, a tempo inteiro ou parcial, dependendo do número de ensaios clínicos existentes. O farmacêutico deve ter formação em Boas Práticas Clínicas e conhecimento quer do protocolo do ensaio clínico e sua evolução, quer da brochura de investigação.

Os serviços farmacêuticos deverão disponibilizar todos os meios necessários à execução do ensaio clínico, assim como garantir o seu bom funcionamento.

5.1.4. Procedimentos de trabalho

Devem existir procedimentos normalizados em todas as etapas de execução do ensaio, que garantam os princípios básicos de rastreabilidade, de responsabilidade e de transparência do circuito do medicamento experimental. Para cumprimento destes procedimentos, todas as actividades de recepção, cedência e devolução devem ser registadas e documentadas, em suporte de papel e/ou suporte informático.

Devem também estar descritas as funções e competências de cada interveniente, o(s) prescritor(es) autorizado(s), assim como os procedimentos em situações de emergência (inundações, incêndios e cortes de energia).

5.1.4.1. Recepção da documentação

Aquando da abertura do centro de investigação, que coincide com a reunião de início do EC, é necessário dispor de toda a documentação inerente a esse ensaio, incluindo o protocolo aprovado pela Comissão de Ética (CE), a brochura do investigador, as autorizações das entidades reguladoras (INFARMED e CEIC), a autorização do Conselho de Administração (CA), a cópia do acordo financeiro celebrado entre CA e promotor, os formulários e outra documentação julgada importante.

5.1.4.2. Análise da documentação

O protocolo de ensaio deve ser analisado em relação ao desenho do estudo, braços de tratamento e medicamentos que vão ser utilizados, em termos de doses, vias de administração, período de tratamento, acondicionamento, identificação e, quando aplicável, instruções de reconstituição e diluição. Também devem ser analisadas as propriedades farmacológicas do medicamento experimental na brochura do investigador.

5.1.4.3. Recepção da medicação e dispositivos

A recepção qualitativa e quantitativa de medicamentos de EC é semelhante à recepção de qualquer outro medicamento, devendo, no entanto, ser verificadas com maior rigor algumas particularidades, tais como:

- > condições de transporte e acondicionamento;
- > cumprimento dos princípios estipulados na Lei 46/2004, de 19 de Agosto, e Anexo 13 das GMP (acondicionamento e identificação);
- > verificação dos certificados analíticos e/ou certificados de libertação do lote.

Seguidamente, deve ser reportada a recepção da medicação e dos dispositivos, procedendo-se de imediato ao seu registo. Qualquer anomalia verificada é comunicada ao promotor, ficando a medicação e os dispositivos em regime de quarentena até à notificação da sua conformidade.

5.1.4.4. Armazenamento da medicação e dos dispositivos

O armazenamento deve ser feito em local fisicamente separado da restante medicação de uso hospitalar, com acesso restrito, ambiente controlado e organizado por ensaio clínico.

Devem ser aplicados os mesmos princípios da gestão técnico-administrativa existente nos serviços farmacêuticos hospitalares, com ênfase especial para o controlo dos prazos de validade.

5.1.4.5. Dispensa da medicação e dispositivos

A dispensa deve ser realizada de acordo com o protocolo e a orgânica do estabelecimento de saúde, garantindo a aleatorização, a ocultação e o cumprimento das BPC. É recomendável a adopção de prescrições individualizadas para cada ensaio clínico, com o objectivo de diminuir os erros de prescrição e de dispensa.

De acordo com o desenho do protocolo, a medicação pode ser cedida directamente ao doente, ao enfermeiro ou ao investigador, devendo ser mantido um registo com identificação da medicação cedida a cada participante, da data e do responsável pela dispensa.

No momento da dispensa, o farmacêutico deve avaliar o conhecimento do doente relativamente ao protocolo, esclarecendo dúvidas, se necessário, e recolhendo informação quanto aos dados pessoais, clínicos e história medicamentosa do doente. Neste âmbito, o farmacêutico deve verificar os critérios de inclusão, exclusão e descontinuação relativos à terapêutica concomitante.

Pontualmente, e quando exequível, podem ser feitas manipulações prévias à sua dispensa e administração, no caso de formulações injectáveis.

5.1.4.6. Administração da medicação

A administração da medicação pode ser realizada pelo doente, enfermeiro ou investigador, de acordo com o protocolo. O farmacêutico deve prestar todas as informações necessárias sobre a medicação e os dispositivos que garantam a sua correcta utilização, conservação e administração, promovendo assim uma melhor adesão à terapêutica, uma vez que a qualidade dos resultados obtidos depende do empenho do participante no ensaio.

5.1.4.7. Quebra de ocultação

Quando aplicável, devem também ser estabelecidos procedimentos para quebra de ocultação, com rápida identificação da localização dos envelopes de quebra de código, e discriminação de situações que justifiquem a sua utilização.

5.1.4.8. Devolução da medicação e dos dispositivos

Quer as embalagens primárias e secundárias, quer a medicação e os dispositivos excedentários, devem ser devolvidos pelos participantes do ensaio aos SF, para contabilização e verificação da adesão ou não à terapêutica. Os SF mantêm a medicação e os dispositivos excedentários até posterior verificação pelo promotor.

5.1.4.9. Devolução ao promotor e/ou destruição da medicação

Após verificação pelo monitor do ensaio clínico, a medicação e os dispositivos são devolvidos ao promotor, ou destruídos no próprio centro de investigação, por incineração.

5.1.4.10. Arquivo da documentação

Após o encerramento do centro de estudo, os SF devem garantir o arquivo de toda a documentação (original ou cópia) por um período mínimo de 5 anos, salvo se determinado pelo INFARMED, Comissão Nacional de Protecção de Dados, por acordo promotor-investigador, ou se imposto para salvaguarda de outras exigências legais. É recomendável a elaboração de um relatório final com os dados considerados mais relevantes.

6. Fase Pós-Ensaio Clínico

A continuação da terapêutica instituída aos doentes após a conclusão dum ensaio clínico é um problema actual com que se deparam os Serviços Farmacêuticos Hospitalares. Para tal, a Lei 46/2004, de 19 de Agosto, prevê o fornecimento gratuito do medicamento experimental, pelo promotor, até à sua introdução no mercado, desde que o investigador considere indispensável a continuação da sua utilização e não existam alternativas terapêuticas. A nova regulamentação, relativa à introdução de medicamentos em ambiente hospitalar e à orgânica das unidades hospitalares, pode comprometer a continuação da terapêutica iniciada no âmbito dum ensaio clínico. Como tal, é recomendável que, até à introdução do novo medicamento na adenda ao FHNM, o promotor continue a assegurar a sua cedência gratuita.

Referências Bibliográficas

- 1 AIDS Clinical Trials – Guidelines for Design and Analysis. Edited by Dianne M. Finkelstein and David A. Schoenfeld. 1995, Wiley-Liss.
- 2 Textbook of Clinical Trials. Edited by David Machin, Simon Day and Sylvian Green. Second Edition, 2006, John Wiley & Sons, Ltd.
- 3 Luís Archer, Jorge Biscaia, Michel Renaud, Walter Osswald. Novos Desafios à Bioética. Porto Editora, 2001.
- 4 Ensaios Clínicos – Jeovanna Viana Alves – Faculdade da U.C. – Centro de Direito Biomédico – Coimbra Editora, 2003.
- 5 Lei n.º 46/2004, publicada no Diário da república, série I-A, n.º 195, de 19 de Agosto de 2004
- 6 Decreto-Lei n.º 102/2007, publicado no Diário da República, série I, n.º 65, de 2 de Abril de 2007
- 7 Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Practice Guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials, 2005.
- 8 Hutchinson D. 10 Golden GCP Rules for Pharmacists. 1999, Amgen.
- 9 Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. 17 November 2005.
- 10 FDA – Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Antiretroviral drugs using plasma HIV RNA measurements – clinical considerations for accelerated and traditional approval. October 2005.
- 11 Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004.

Aspectos Farmacoeconómicos

5

5. Aspectos Farmacoeconómicos

1. Introdução

O tratamento da infecção por VIH/sida tem evoluído nos últimos anos com a utilização dos medicamentos anti-retrovíricos englobados em esquemas de associação (três ou mais anti-retrovíricos). Por serem fármacos de custos bastante elevados, exercem um grande impacto sobre a totalidade dos custos associados à infecção por VIH e particularmente ao seu tratamento.

É importante a determinação dos custos financeiros associados ao tratamento dos indivíduos com infecção por VIH, de forma a que se possa tomar decisões acerca do modo como poderão ser aplicados recursos apropriados, quer a curto quer a longo prazo, no tratamento e controlo desta infecção ¹.

A alteração do padrão epidemiológico da infecção por VIH, a introdução da terapêutica HAART, assim como as mais recentes elaborações de protocolos terapêuticos, preconizam uma monitorização contínua dos custos associados de forma a otimizar os recursos atribuídos a esta patologia ¹.

O tratamento global da infecção por VIH/sida requer soluções de sustentabilidade derivadas de investimentos, quer a partir do sector público quer do sector privado. Em geral, a necessidade de novos fármacos anti-retrovíricos mantém-se elevada, devido à progressiva evolução do padrão de resistência virológica. Desta forma, o investimento e o desenvolvimento em investigação continuam a ser necessários. As decisões neste tipo de investimento são efectuadas relativamente a outras preocupações de saúde prioritárias, sendo baseadas em avaliações da estimativa do sucesso terapêutico, da capacidade para definir a mais valia clínica do novo fármaco, da percepção dos doentes sobre as suas necessidades médicas e da capacidade da sociedade para suportar o acesso dos doentes à inovação terapêutica em questão.

2. Avaliação Económica em Saúde no Contexto da Infecção por VIH/sida

A avaliação económica em saúde é definida como um conjunto de métodos e técnicas utilizados para avaliar, comparativamente, o impacto económico de diferentes intervenções de saúde ².

A avaliação económica parte da premissa de que os recursos de saúde são escassos, tornando-se necessário optimizá-los através da diminuição dos custos e com uma melhoria dos resultados em saúde. Assim, proporciona um suporte mais explícito para o processo de decisão.

É necessário proceder-se a uma avaliação económica, em resultado da pressão crescente sobre o controlo das despesas, o que se pode constatar através da observação da evolução da despesa do Sistema Nacional de Saúde e dos encargos com medicamentos, em que, e de acordo com o PIB, se observa que gastamos mais do que a nossa riqueza.

Por outro lado, existe a aceitação crescente de que a informação de efectividade é uma condição necessária, mas não suficiente, no processo de decisão, visto que, nos dias de hoje, é necessário considerar explicitamente as consequências económicas e os custos de oportunidade.

A abordagem económica deve ser coerente, explícita e teoricamente consistente e deve basear-se na avaliação de custos e resultados, escolhas individuais e colectivas e na gestão da incerteza. Por todas as razões acima referidas, a avaliação económica desempenha hoje um papel tendencialmente crescente na alocação de recursos nos sistemas de saúde ³.

O aumento da sobrevida e os elevados custos devidos à utilização da terapêutica HAART devem ser avaliados num contexto económico actual de escassez de recursos, devendo estes ser atribuídos com a máxima eficiência. A melhor ferramenta económica para auxiliar à decisão são as análises de custo-consequência ³. Estas análises comparam simultaneamente custos e consequências (benefícios) de uma decisão ⁴.

No contexto da infecção por VIH, as análises de custo-benefício (ACB) convertem todos os custos e benefícios em unidades monetárias, os custos são subtraídos aos benefícios, e a escolha pende para aquele que tiver melhor benefício. Esta atitude é, no entanto, muito impopular no contexto da saúde, uma vez que os recursos técnicos, os aspectos éticos e a própria sobrevida são convertidos em valores monetários.

Nas análises de custo-efectividade (ACE) as unidades de benefício podem ter qualquer resultado clinicamente relevante, incluindo complicações ou número de recaídas evitadas ao longo do tempo, ou anos livres de doença, no entanto, é frequente apresentarem-se como o total de anos de vida ganhos. Daí que, neste tipo de análise, os benefícios doravante mencionados não se refiram a unidades monetárias como na análise de custo-benefício atrás referida.

Na ACE, a unidade de custo (por exemplo euros) difere da unidade de benefício (por exemplo, Anos de Vida Adicionados), assim, os resultados são expressos em euros por anos de vida. Os custos globais e os benefícios globais são uma combinação do que é gasto e do que é ganho. Em ultima análise, interessa saber quais são os benefícios ganhos com um gasto adicional. A determinação do custo adicional por unidade de benefício adicional pode ser determinada por ⁵:

[Alteração no custo com o novo tratamento A]

[Alteração no benefício com o novo tratamento A]

Isto é igual a:

[Custo Novo tratamento A – Custo Tratamento convencional]

[Benefício Novo tratamento A – Benefício Tratamento convencional]

Esta relação pode ser utilizada para avaliar qual o valor monetário que é acrescentado pelo início do tratamento A. Podem ser igualmente comparados dois tratamentos:

[Custo Novo tratamento B – Custo Tratamento convencional]

[Benefício Novo tratamento B – Benefício Tratamento convencional]

Os custos utilizados nestas análises são custos totais, incluindo o preço da intervenção, poupanças em outros fármacos, reduções na morbilidade e mortalidade, etc. Normalmente, não existem valores determinados para os custos, em particular para novos fármacos em que a duração dos ensaios clínicos é relativamente curta e a experiência clínica é limitada. Nestas situações, as análises a longo-termo são normalmente estimadas por modelos matemáticos. Independentemente do tipo de cálculo efectuado, é muito importante ter em linha de conta que a análise é efectuada sob a perspectiva do pagador, e que é excluído o impacto nos custos de produtividade descritos anteriormente. Assim, no que respeita à infecção pelo VIH, o valor expresso pela forma mais simples de análise económica está em geral a subestimar o verdadeiro valor da intervenção na sociedade ⁵.

O resultado da ACE requer sempre uma interpretação. Existem quatro possibilidades quando se compara o custo de uma decisão, por exemplo, o custo de inclusão de um fármaco no formulário, ao benefício da decisão, por exemplo, o número de anos de vida ganhos (quadro 1) ⁶. Neste caso uma intervenção pode ser mais dispendiosa e menos eficaz. Por outro lado, uma intervenção poderá ser menos dispendiosa e mais eficaz, neste caso pode ser considerada como «custo - efectiva» e deverá ser adoptada. No entanto, este tipo de decisões é relativamente raro e aplica-se apenas nalguns casos, como por exemplo, o da prevenção da transmissão do VIH em recém-nascidos.

Quadro 1 – Grelha para Interpretação dos Estudos de Custo-Efectividade

		Efectividade incremental		
		Maior	Idêntico	Menor
Custo incremental	Maior	Decisão	Rejeitado	Rejeitado
	Idêntico	Aceite	Decisão	Rejeitado
	Menor	Aceite	Aceite	Decisão

Adaptado de O'Brien et al, 1997 ⁶

Estas ferramentas analíticas são importantes por várias razões: a importância dos medicamentos no tratamento da infecção por VIH tenderá a aumentar cada vez mais com a perspectiva de regimes terapêuticos ainda mais complexos, que serão mais eficazes e ao mesmo tempo mais dispendiosos. É necessário, assim, estabelecer regras por forma a garantir o fornecimento do fármaco correcto consoante a necessidade. Desta forma, torna-se importante implementar normas orientadoras e procedimentos justificativos, quer na instituição de um regime terapêutico inicial, quer na alteração para outros regimes. É fundamental, no entanto, continuar a ter uma visão macro do problema, ou seja, ter a noção do impacto dos custos na totalidade e não apenas no orçamento das farmácias hospitalares.

2.1 Aplicação da Farmacoeconomia no âmbito da Farmácia Hospitalar

As instituições de saúde hospitalares caracterizam-se essencialmente pelo tratamento da maioria das patologias graves e das de pior prognóstico e por utilizarem tratamentos agressivos e de elevado custo. Os gestores e comissões especializadas destas instituições têm como objectivo fundamental a promoção do uso racional do medicamento assim como a racionalização da utilização dos recursos existentes. Neste propósito, encontram-se os agentes de intervenção - médico prescriptor, Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e farmacêutico.

No que diz respeito às Comissões de Farmácia e Terapêutica será importante a elaboração de políticas de utilização de medicamentos, a elaboração de formulários hospitalares e a promoção do uso de fármacos com melhor relação custo-eficácia/efectividade. As CFT deverão ainda promover a avaliação contínua da utilização dos medicamentos, elaborar estratégias educativas (protocolos clínicos, recomendações farmacoterapêuticas de actuação prática), elaborar boletins de informação terapêutica onde conste informação acerca da relação custo-efectividade de opções terapêuticas disponíveis no hospital e transmitir informação acerca da eficiência dos diferentes medicamentos existentes no hospital.

O farmacêutico, como elemento que integra as CFT, deverá cumprir e fazer cumprir as directrizes emanadas pela CFT, tendo uma participação activa na escolha das terapêuticas hospitalares, na elaboração de estudos de utilização de medicamentos, estudos observacionais, ensaios clínicos, etc., incorporando a componente económica. Outro aspecto importante será o de saber utilizar e interpretar a informação proveniente de artigos científicos ou de material técnico elaborado no domínio da avaliação económica das tecnologias da saúde/farmacoeconomia, com o objectivo de a incorporar no processo de escolha e de utilização de medicamentos (quadro 2). Os medicamentos com melhor relação custo-efectividade ajudam a controlar, e inclusivé a diminuir, os gastos globais com saúde através da diminuição da assistência especializada (dias de internamento, exames e provas complementares, deslocação ao hospital, etc.), da diminuição da assistência primária (consultas, pedidos de exames e provas complementares) e da diminuição da assistência socio-sanitária (cuidados assistenciais domiciliários).

2.2 Avaliação Crítica dos Estudos de Farmacoeconomia Publicados

Quando se efectua uma abordagem a um estudo de avaliação económica de um medicamento (farmacoeconomia), dever-se-á fazê-lo adoptando uma postura crítica. Dever-se-á pesquisar a existência de alguns itens que darão robustez ao estudo, tais como:

Quadro 2

<p>Especificação do problema</p>	<p>1 - A questão estudada está bem especificada e é relevante para a tomada de decisão?</p> <p>2 - Quais os comparadores usados na análise. São adequados?</p> <p>3 - Qual a perspectiva da análise? É a mais indicada para o problema em estudo?</p>
<p>Fontes de informação</p>	<p>1 - Os resultados em saúde, proporcionados pelos medicamentos, foram estabelecidos com base em estudos credíveis?</p> <p>2 - Como foi estimado o efeito da terapêutica e como foi extrapolado para o contexto de tomada de decisão? Os métodos são transparentes e válidos?</p>
<p>Avaliação económica</p>	<p>1 - Qual a técnica de análise utilizada? É adequada para o problema em questão?</p> <p>2 - Que tipo de custos foram incluídos na análise? Foram identificados todos os recursos consumidos e os custos medidos em unidades apropriadas?</p> <p>3 - Qual a principal medida de resultado considerada pelo estudo? A forma como foi estimada é adequada?</p> <p>4 - Foi tido em consideração que os custos e efeitos podem ocorrer ao longo do tempo?</p> <p>5 - A questão da incerteza associada aos parâmetros foi considerada adequadamente?</p>
<p>Tomada de decisão</p>	<p>1 - As conclusões retiradas pelos autores são razoáveis baseadas na análise desenvolvida?</p> <p>2 - Considera que o estudo inclui informação suficiente para tomar uma decisão sobre a utilização de recursos na sua instituição de saúde? Que outra informação necessitaria?</p>

3. Conclusão

A infecção por VIH requer soluções a partir de vários sectores da sociedade. O método para a atribuição de recursos é baseado na percepção do valor relativo. Apesar de existir uma pressão clara por parte de clínicos e doentes para o contínuo desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento desta patologia, outras patologias agudas e crónicas competirão pela respectiva alocação dos mesmos recursos financeiros.

Também em relação ao actual *portfolio* de fármacos anti-retrovíricos existente, dever-se-ão tentar criar orientações terapêuticas para cujo estabelecimento sejam tidas em conta a eficácia e a segurança dos fármacos e também o respectivo custo financeiro associado. Ou seja, de uma forma mais clara, perante esquemas terapêuticos de igual eficácia e segurança, deverá ser dada primazia àqueles que acarretem menores custos para a sociedade em geral e para o doente em particular. Perante esquemas terapêuticos de diferente eficácia dever-se-á optar por aqueles que apresentem um melhor rácio custo/efectividade ou custo-utilidade.

Por último, não é demais acrescentar que para que os fármacos anti-retrovíricos sejam efectivos mimetizando as percentagens de eficácia demonstradas nos ensaios clínicos, deverá ser assegurada a racionalidade na prescrição e utilização destes fármacos e uma correcta adesão à terapêutica por parte dos doentes. O assegurar da continuidade de um primeiro esquema anti-retrovírico que se apresentou eficaz e seguro é a melhor medida para a correcta alocação de recursos financeiros. A alteração para esquemas anti-retrovíricos subsequentes devido a falência terapêutica, motivada por fraca adesão ou pela errada instituição de um esquema terapêutico leva, na maioria das vezes, a custos mais elevados. O estabelecimento de políticas correctas de prescrição e dispensa destes fármacos, assim como o patrocínio de programas para uma melhor elucidação e correcta utilização destes medicamentos por parte dos doentes, serão medidas de óptima relação custo/efectividade nomeadamente a médio e a longo prazo.

Referências Bibliográficas

- 1 Krentz, HB, Auld MC, Gill J. The changing direct costs of medical care for patients with HIV/AIDS, 1995-2001. *JAMC* 2003, 169: 106-110.
- 2 Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Eng J Med* 1977; 296: 716-21.
- 3 Drummond MF, Stoddart, Torrance GW. *Methods for the Economics Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford Medical Publications, Oxford, Oxford University Press, 2nd edition; 1997.
- 4 Bozzette AS, D'Amato R, Morton S, Harris K, Meili R, Taylor R. *Pharmaceutical Technology Assessment for managed Care: Current Practice and suggestions for Improvement*. RAND MR-1206; 2001a.
- 5 iMedOptions, LLC. 2004. All rights reserved.
- 6 O'Brien BJ, Heyland D, Richardson WS, Levine M, Drummond MF. User's guide to be medical literature: XIII. How use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1997; 277: 1802-1806.

**Padrões de Qualidade
Assistencial**

6

6. Padrões de Qualidade Assistencial

A manutenção da adesão ao tratamento é uma condição indispensável para o seu sucesso. O doente e os profissionais de saúde envolvidos têm um papel fundamental e indiscutível para essa manutenção nas várias fases do tratamento.

Hoje em dia, as opções terapêuticas existentes permitem fazer um esforço no sentido de adaptar (garantindo a sua eficácia) o tratamento ao doente e às suas condições de vida; o doente terá de adaptar os seus hábitos à doença e aos tratamentos quando necessário e, ainda, de adquirir rotinas para tratamentos que são, muitas vezes, para toda a vida.

No processo de tratamento, os farmacêuticos podem e devem ser parceiros-chave na informação ao doente e ter uma contribuição essencial na compreensão que o doente pode ter sobre o seu próprio tratamento.

- > Promover uma relação de confiança, de respeito, aberta e sem juízos de valor, reforça a co-responsabilização do doente, ou seja, a sua participação activa no processo de tratamento, tomando decisões conjuntas sobre a sua saúde e a doença e aumentando o controlo e a informação que tem sobre a sua condição e sobre o que deve fazer para lidar com ela o melhor possível.
- > Possibilitar aos farmacêuticos formação contínua sobre o conhecimento de substâncias ilícitas, identidades sexuais e diversidade cultural.

1. Confidencialidade

A garantia de confidencialidade é um dos aspectos mais importantes do aconselhamento em saúde. Na infecção por VIH, em que a estigmatização e a discriminação sociais violam frequentemente os direitos dos doentes, assume crucial importância:

- > que o espaço físico permita a confidencialidade. Todas as farmácias hospitalares que não possuam condições que garantam a confidencialidade devem estabelecê-lo a curto prazo (idealmente não superior a 2010), de forma a obedecerem a condições físicas concretas e universais mínimas - anteriormente definidas. (ver capítulo 1);
- > que seja implementado um gabinete de atendimento personalizado onde seja possível o aconselhamento privado com o doente.

2. Actualização da Informação

- > O farmacêutico deve acompanhar os avanços terapêuticos no âmbito da infecção VIH/sida de modo a transmiti-los, de maneira eficaz e compreensível, a todas as pessoas. É da sua responsabilidade actualizar continuamente as suas informações e utilizá-las correctamente.

O acesso à informação é hoje em dia, mais fácil e célere, com múltiplas fontes de informação, necessitando de uma orientação na selecção dos mais adequados, fidedignos e rigorosos.

3. Comunicação

A cordialidade e a educação do atendimento são um direito/dever do doente. Na comunicação com o doente deverão utilizar-se diferentes técnicas:

- > clarificação e repetição das informações prestadas;
- > colocação de questões directas para perceber se o doente compreende o que foi transmitido;
- > utilização de informação escrita, como por exemplo calendários de tomas da medicação com recurso a imagens e referência ao número de comprimidos/toma e hábitos alimentares;
- > esclarecimento de dúvidas sobre os efeitos adversos, interacções, co-infecções, toxicidade, morbilidade, e outros aspectos.

Para promover a adesão ao tratamento é necessário identificar antecipadamente algumas barreiras que a possam comprometer. Na literatura científica, realçam-se as mais frequentes: a hora das refeições, o quotidiano, os esquecimentos e situações sociais e pessoais específicas (*Birkhead, Cruz & Devore, 2006*)¹.

Os materiais informativos disponibilizados, colocados em local visível e de fácil acesso, devem ser revistos e actualizados em relação ao seu rigor científico e isenção, e podem servir para proporcionar ao doente informação escrita para consulta posterior. Estes materiais devem ser adaptados à idade, ao género, aos conhecimentos, à orientação sexual, ao idioma, ao grupo cultural, à utilização de substâncias ilícitas ao trabalho sexual, ou outras particularidades do doente.

É desejável que cada serviço de saúde tenha mediadores culturais, contudo, se tal não for possível, pode optar-se por marcar o atendimento com o serviço de traduções simultâneas do ACIDI (Alto Comissariado para a Imigração e Diálogo Intercultural), a partir do número de rede fixa 808 257 257, ou a partir do no de rede móvel 21 810 61 91.

É desejável informar sobre a lista de recursos comunitários, Organizações Não Governamentais ou apoios psicossociais disponíveis.

Referências Bibliográficas

1 Birkhead, Cruz & Devore, 2006. Retirado na fonte: <http://www.hivguidelines.org/GuideLine.aspx?pagelD=264&guideLineID=61>, em 27 de Agosto de 2007.

Conclusão

Conclusão

Os serviços farmacêuticos, nas suas diversas áreas funcionais, onde se inclui a dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório, devem definir uma política de qualidade baseada nas necessidades e expectativas dos seus clientes internos e externos, bem como dos profissionais, em concordância com os objectivos e a missão da instituição em que se inserem.

Neste âmbito, o desenvolvimento de um *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar no âmbito da Infecção VIH/sida* constitui a base para a implementação de um sistema de Garantia de Qualidade nesta área. Para o efeito, em primeiro lugar há que elaborar, organizar e formalizar tarefas e procedimentos que devem estar escritos e documentados, e sujeitos a revisões e actualizações periódicas.

Em termos de procedimentos de processo importa estabelecer objectivos, âmbito, responsabilidades, indicadores de processo e sua periodicidade, bem como o fluxograma de processo. As instruções de trabalho, que surgem ao longo do processo, devem ser objectivamente detalhadas e descritas. A definição de uma plataforma de padrões e normas de trabalho garante a redução da variabilidade na prestação dos serviços e permite estabelecer indicadores de resultado para a actividade.

No entanto, a qualidade, que se reflecte na adequação e nível dos cuidados prestados, está também ela interligada às condições de trabalho e de atendimento aos doentes e ainda aos níveis da segurança das estruturas, edifícios e equipamentos. A segurança e protecção dos profissionais, medicamentos, instalações e equipamentos têm um papel relevante para uma correcta gestão do risco, sendo por isso imprescindível a sua referência e a implementação de planos de segurança para proteger as estruturas físicas e os recursos humanos afectos aos serviços farmacêuticos e suas áreas funcionais.

O aperfeiçoamento e melhoria contínua dos serviços prestados pressupõe necessariamente a promoção e incentivo à formação profissional no pressuposto do desenvolvimento de qualificações e competências técnico-científicas. Por outro lado, importa garantir o envolvimento de toda a equipa de forma a assegurar que os objectivos traçados e os compromissos assumidos se traduzam em resultados. Motivar para a cultura de registar, medir e avaliar, realçar os custos da não-qualidade e promover a comunicação são elementos-chave para o sucesso da gestão pela Qualidade. O envolvimento e empenhamento de todos os profissionais, nas respectivas áreas de responsabilidade, é fundamental para a implementação, avaliação e melhoria contínua do Sistema de Qualidade.

Satisfazer necessidades e expectativas de doentes, profissionais de saúde e da comunidade em geral, são objectivos basilares da melhoria contínua da qualidade de prestação de serviços e cuidados de saúde, constituindo assim um propósito, também ele contínuo, sempre em conformidade com os princípios de gestão da qualidade e da legislação aplicável ao sector farmacêutico.

O estabelecimento de processos e circuitos definidos, a normalização de procedimentos e a definição de instruções precisas, constituem assim o Manual de Qualidade do Sector neste âmbito. Este Manual representa um instrumento para a Acreditação/Certificação pelos Sistemas de Gestão da Qualidade existentes.



Coordenação Nacional para a
Infecção VIH/sida



Alto Comissariado
da Saúde



Ministério da Saúde