



# NORMA

NÚMERO: 029/2017

DATA: 29/12/2017

---

ASSUNTO: Abordagem terapêutica inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1) no Adolescente e no Adulto

PALAVRAS-CHAVE: Vírus de imunodeficiência humana

PARA: Médicos do Sistema de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.min-saude.pt)

---

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde, do Programa Nacional para a Infeção VIH, SIDA e Tuberculose e da Ordem dos Médicos e ouvido o INFARMED I.P., a Direção-Geral da Saúde emite a seguinte:

## **NORMA\***

1. Deve ser prescrita terapêutica antirretroviral combinada (TARc) de imediato, a todas as pessoas (idade superior a 10 anos) com infeção crónica por vírus de imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1), independentemente da existência ou não de sintomas e da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, para reduzir morbidade e mortalidade (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>1-4</sup> e prevenir a transmissão de VIH-1 (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>5-7</sup>.
2. Em pessoas com uma doença definidora de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) ou infeção bacteriana grave e linfócitos T CD4<sup>+</sup> <200/μL deve ser prescrita TARc nas primeiras duas semanas após o início de tratamento antimicrobiano dirigido, exceto na presença de:
  - a) Tuberculose com linfócitos T CD4<sup>+</sup> > 50/ μL em que este início pode ser adiado até oito semanas (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>8-14</sup> e;

---

\* A tabela de evidência e graus de recomendação utilizada na presente Norma é a divulgada pelo *Centers for Disease Control, The Department of Health & Human Services USA, The National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*.



- b) Meningite criptocócica em que o início da TARc deve ocorrer entre as quatro e oito semanas (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação B)<sup>15</sup>.
3. Nas pessoas com infeção aguda por VIH-1 deve ser prescrita TARc de imediato (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação B)<sup>16-22</sup>.
4. Nas pessoas com infeção por VIH-1 sem experiência prévia de TARc de acordo com a situação clínica e contexto individual deve ser selecionado um dos seguintes esquemas terapêuticos, considerando critérios clínicos para prescrição dos fármacos, nos termos da presente Norma (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A):
- a) Como primeira linha:
- i. Abacavir com lamivudina com dolutegravir <sup>23-25</sup>;
  - ii. Tenofovir com emtricitabina com dolutegravir <sup>24-25</sup>;
  - iii. Tenofovir com emtricitabina com raltegravir <sup>26-28</sup>;
  - iv. Em alternativa, segundo a avaliação clínica, em termos do benefício/risco devidamente fundamentada no processo clínico:
    - (i) Tenofovir com emtricitabina com elvitegravir/cobicistato<sup>29-30</sup>;
    - (ii) Tenofovir com emtricitabina com rilpivirina<sup>31-33</sup>.
- b) Como segunda linha, em caso de intolerância ou contra-indicação ou complexidade da situação clínica para a terapêutica de primeira linha:
- i. Tenofovir com emtricitabina com darunavir potenciado com ritonavir ou com cobicistato (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>25,27,34</sup>;
  - ii. Abacavir com lamivudina com darunavir potenciado com ritonavir ou com cobicistato (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação B) <sup>25,27,34</sup>;
  - iii. Abacavir com lamivudina com raltegravir (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação B)<sup>24,25</sup>;



- iv. Tenofovir com emtricitabina com efavirenz (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação B)<sup>23,26,28,32,33,35</sup>.
5. Devem ser critérios para a prescrição de dolutegravir (DTG), pessoas sem contraindicações para DTG, designadamente interações medicamentosas com potenciais reações adversas graves (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>23-25</sup>.
6. Devem ser critérios para a prescrição de raltegravir (RAL), pessoas sem contraindicações para RAL designadamente interações medicamentosas com potenciais reações adversas graves (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>26-28</sup>.
7. Devem ser critérios para a prescrição de elvitegravir/cobicistato (EVG/c) (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>29-30</sup>:
- Taxa de filtração glomerular >70 mL/min;
  - Pessoas sem contraindicações para EVG/c, designadamente interações medicamentosas com potenciais reações adversas graves.
8. Devem ser critérios para a prescrição de rilpivirina (RPV) (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>31-33</sup>:
- Ausência de mutações que conferem resistência aos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNITR);
  - Após exclusão da infeção por VIH-1 do grupo O;
  - Pessoas com valores de carga vírica plasmática <100.000 cópias ácido ribonucleico (ARN) VIH-1/mL;
  - Pessoas sem contraindicações para RPV, designadamente interações medicamentosas com potenciais reações adversas graves.
9. Devem ser critérios para a prescrição de darunavir potenciado com ritonavir (DRV/r) ou cobicistato (DRV/c) (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>25,27,34</sup>:
- Pessoas intolerantes ou com contraindicações para a terapêutica de primeira linha;
  - Pessoas sem contraindicações para DRV/r ou DRV/c, designadamente interações medicamentosas com potenciais reações adversas graves;



- c) Pessoas com avaliação de risco elevado de não adesão ou com indicação para início imediato de TARc mas sem resultado de teste de resistência.

10. Devem ser critérios para a prescrição de efavirenz (EFV) (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação

A)<sup>23,26,28,32,33,35</sup>:

- a) Pessoas intolerantes ou com contraindicações para a terapêutica de primeira linha;
- b) Após exclusão de infeção por VIH-1 grupo O;
- c) Pessoas sem contraindicações para EFV, designadamente interações medicamentosas com potenciais reações adversas graves e ausência de distúrbio neuropsiquiátrico;
- d) Ausência de mutações que conferem resistência a NNITR;
- e) Sendo mulher, que não pretende engravidar.

11. Devem ser critérios para a prescrição de abacavir (ABC) associado a lamivudina (3TC) (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>36-45</sup>:

- a) Pessoas infetadas por VIH-1 com HLA B\*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC);
- b) Pessoas com valores de carga vírica plasmática < 100.000 cópias ARN VIH-1/mL (quando associado a DTG esta limitação não se verifica);
- c) Pessoas com risco cardiovascular inferior a 20% aos 10 anos.

12. Devem ser critérios para a prescrição de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) associado a emtricitabina (FTC) (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>36-41,45-47</sup>:

- a) Pessoas sem osteoporose;
- b) Pessoas com taxa de filtração glomerular > 60 mL/min;
- c) Pessoas sem risco de insuficiência renal.

13. Devem ser critérios para a prescrição de tenofovir alafenamida (TAF) associado a FTC, pessoas com taxa de filtração glomerular > 30 mL/min (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>48-50</sup>.

14. Na avaliação clínica inicial devem ser prescritos e realizados os seguintes meios complementares de diagnóstico (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A)<sup>51-54</sup>:

- a) Serologia 4ª geração para VIH e discriminação para VIH-1 e VIH-2;



- b) Estudo das subpopulações linfocitárias (Linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>);
- c) Carga vírica VIH-1;
- d) Teste de resistência genotípico;
- e) HLA B\* 5701;
- f) Marcadores serológicos para os vírus das hepatites A, B e C;
- g) Serologia para sífilis (teste treponémico) e rastreio de outras infeções sexualmente transmissíveis, entre as quais de *Neisseria gonorrhoeae* e de *Chlamydia trachomatis*;
- h) Hemograma completo;
- i) Glicemia;
- j) Alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina e fosfatase alcalina;
- k) Colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos;
- l) Creatinemia, uremia, ionograma sérico, urina tipo II);
- m) Doseamento da vitamina D<sup>51</sup>;
- n) Teste de gravidez quando aplicável;
- o) Telerradiografia do tórax;
- p) Prova tuberculínica e/ou testes de deteção de interferão-gama;
- q) Eletrocardiograma na pessoa com idade superior a 45 anos.

15.A monitorização e controlo clínico devem ser efetuados de acordo com (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A) <sup>51-54</sup>:

- a) Avaliação clínica:
  - i. Entre quatro a oito semanas; e,
  - ii. Posteriormente, pelo menos três a quatro avaliações no primeiro ano;
  - iii. Nos anos seguintes e nas pessoas com viremia indetetável, recuperação imunológica (contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> igual ou superior a 300/μL) e estabilidade clínica, pelo menos:
    - (i) Risco cardiovascular, pelo menos a cada dois anos;
    - (ii) Risco de fratura, acima dos 40 anos, pelo menos a cada dois anos;



- (iii) Co morbilidades e terapêutica farmacológica concomitante, em cada consulta;
- (iv) Adesão ao plano terapêutico em cada consulta.

a) Avaliação laboratorial:

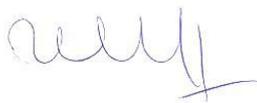
- i. Estudo das subpopulações linfocitárias (Linfócitos T CD4+ e CD8+):
  - (i) Entre quatro a oito semanas, após início ou modificação da terapêutica; e,
  - (ii) Posteriormente, duas a três avaliações nos dois primeiros anos;
  - (iii) Nos anos seguintes e, nas pessoas com viremia indetetável, recuperação imunológica (contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> igual ou superior a 300/μL) e estabilidade clínica, pelo menos, anualmente.
- ii. Carga vírica VIH-:
  - (i) Entre quatro a oito semanas, após início ou modificação da terapêutica e até se atingir indetetabilidade;
  - (ii) Após indetetabilidade e na presença de estabilidade clínica, pelo menos, duas avaliações anuais.
- iii. Marcadores serológicos para os vírus das hepatites A, B e C, anualmente, nas pessoas com serologias negativas prévias, quando não imunizadas e com risco mantido;
- iv. Serologia para sífilis (treponémico), pelo menos anualmente;
- v. Hemograma completo, pelo menos semestralmente;
- vi. Glicemia, pelo menos, anualmente, quando valor prévio normal;
- vii. ALT, AST, bilirrubina e fosfatase alcalina, pelo menos semestralmente;
- viii. Colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicéridos pelo menos anualmente ou a cada seis meses na pessoa com alterações laboratoriais prévias;
- ix. Creatinemia, pelo menos semestralmente;
- x. Ionograma sérico, fosfatemia, uremia e urina tipo II, pelo menos semestralmente; quando o esquema terapêutico inclui tenofovir.



16. Qualquer exceção à presente Norma, deve ser fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

17. O conteúdo da presente Norma será atualizado sempre que a evidência científica assim o determine.

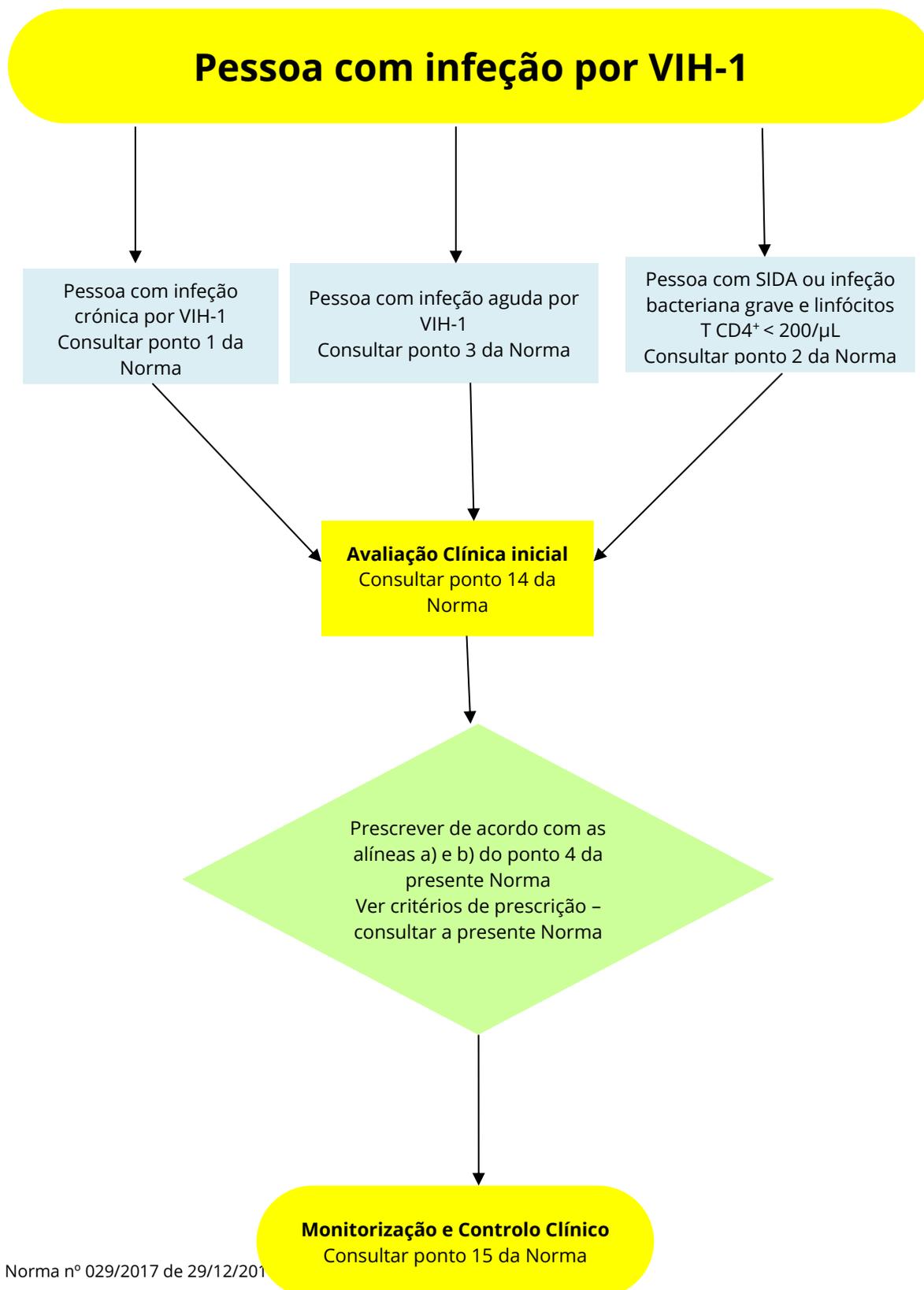
18. A presente Norma revoga a Norma n.º 27/2012, de 27/12/2012.



Graça Freitas  
Diretora-Geral da Saúde



## ALGORITMO CLÍNICO



Norma nº 029/2017 de 29/12/2017

## INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

### Conceptual

A presente Norma deve ser aplicada a pessoas com infeção por VIH tipo 1 (VIH-1).

### Organizacional

A decisão terapêutica deve ser realizada por médico integrado na rede nacional hospitalar de referência para a infeção por VIH.

### Clínica

- A. A pessoa e/ou o representante legal devem ser informados e esclarecidos acerca da situação clínica, da necessidade de terapêutica, benefícios e riscos do tratamento.
- B. São objetivos da TARc inicial<sup>51-56</sup>:
  - 1) Reduzir a morbilidade e a mortalidade associadas à infeção por VIH-1;
  - 2) Prevenir a transmissão de VIH-1.
- C. Em circunstâncias bem definidas, é expectável que grupos de pessoas necessitem de ser tratados com combinações diferentes das recomendadas para a generalidade das situações, pelo que o princípio da individualização da TARc e da variabilidade da resposta individual permite a prescrição de regimes terapêuticos alternativos considerados adequados, desde que corretamente justificados no processo clínico<sup>51-56</sup>.
- D. A TARc está indicada para todos os infetados por VIH-1, independentemente da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> <sup>51-56</sup>.
- E. Constituem eventual exceção, as pessoas controladoras de elite, definidas como pessoas infetadas mas sem deterioração da imunidade e com viremia indetetável, na ausência de TARc. Nestas circunstâncias a decisão de prescrição, deverá ser individualizada e clinicamente fundamentada (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação B)<sup>57-58</sup>.



F. As indicações para a prescrição inicial da TARc, para além da robustez da evidência dos esquemas terapêuticos e indicações clínicas específicas de cada fármaco, deverão ser efetuadas de acordo com<sup>51-56</sup>:

- 1) Eficácia;
- 2) Tolerância;
- 3) Comodidade posológica;
- 4) Efeitos adversos;
- 5) Interações medicamentosas;
- 6) Adesão ao regime terapêutico;
- 7) Custo/efetividade do fármaco.

G. Atualmente, a contenção da propagação da infeção por VIH-1 na comunidade está ao nosso alcance. Para tal, há que investir no aconselhamento da comunidade em relação a comportamentos seguros, na promoção do diagnóstico precoce, na referenciação efetiva para abordagem e tratamento correto dos infetados de modo a conter a replicação de VIH-1 que circula e se propaga na comunidade<sup>51-56</sup>.

H. A terapêutica farmacológica antirretroviral é dispensada nos termos do Despacho n.º 13447-B/2015 do Gabinete do Ministro da Saúde.



## INSTRUMENTO DE AUDITORIA CLÍNICA INTERNA

Instrumento de Auditoria Clínica				
Norma "Abordagem terapêutica inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1) no Adolescente e no Adulto"				
Unidade:				
Data: / /		Equipa auditora:		
1:Terapêutica Inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1) no Adolescente e no Adulto"				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa (idade superior a 10 anos) com infeção crónica por vírus de imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1), independentemente da existência ou não de sintomas e da contagem de linfócitos T CD4+, para reduzir morbilidade e mortalidade e prevenir a transmissão de VIH-1, é prescrita terapêutica antirretroviral combinada (TARc) de imediato				
Existe evidência de que na pessoa com uma doença definidora de síndrome de imunodeficiência SIDA ou infeção bacteriana grave e linfócitos T CD4+ <200/μL é prescrita terapêutica antirretroviral combinada (TARc) nas primeiras duas semanas após o início de tratamento antimicrobiano dirigido, exceto na presença de: tuberculose com linfócitos T CD4+ superior a 50/μL em que este início pode ser adiado até oito semanas; meningite criptocócica em que o início da terapêutica antirretroviral combinada (TARc) ocorre entre as quatro e oito semanas				
Existe evidência de que na pessoa com infeção aguda por VIH-1 é prescrita terapêutica antirretroviral combinada (TARc) de imediato				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
A: Nas pessoas com infeção por VIH-1 sem experiência prévia de Terapêutica Antirretroviral Combinada (TARc)				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa com infeção por VIH-1 sem experiência prévia de terapêutica antirretroviral combinada (TARc) de acordo com a situação clínica e contexto individual, considerando critérios clínicos para prescrição dos fármacos, nos termos da presente Norma, é selecionado um esquema terapêutico, como primeira linha, conforme definido na alínea a) do ponto 4 da presente Norma				
Existe evidência de que na pessoa com infeção por VIH-1 sem experiência prévia de terapêutica antirretroviral combinada (TARc) de acordo com a situação clínica e contexto individual, considerando critérios clínicos para prescrição dos fármacos, nos termos da presente Norma, é selecionado um esquema terapêutico, como segunda linha, em caso de intolerância ou contraindicação ou complexidade da situação clínica para a terapêutica de primeira linha terapêutica, como primeira linha, conforme definido na alínea b) do ponto 4 da presente Norma				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
B: Critérios para a prescrição de Dolutegravir (DTG)				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que é critério para a prescrição de dolutegravir (DTG): pessoa sem contraindicações para DTG, designadamente interações medicamentosas com potenciais reações adversas graves				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			



<b>C: Critérios para a prescrição de Raltegravir (RAL)</b>				
<b>Critérios</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>N/A</b>	<b>EVIDÊNCIA/FONTE</b>
Existe evidência de que é critério para a prescrição de raltegravir (RAL): pessoa sem contraindicações para RAL, designadamente interações medicamentosas com potenciais reações adversas graves				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
<b>D: Critérios para a prescrição de Elvitegravir/cobicistato (EVG/c)</b>				
<b>Critérios</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>N/A</b>	<b>EVIDÊNCIA/FONTE</b>
Existe evidência de que é critério para a prescrição de elvitegravir/cobicistato (EVG/c): pessoa com taxa de filtração glomerular superior a 70 mL/min; pessoa sem contraindicações para EVG/c, designadamente interações medicamentosas com potenciais reações adversas graves				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
<b>E: Critérios para a prescrição de Rilpivirina (RPV)</b>				
<b>Critérios</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>N/A</b>	<b>EVIDÊNCIA/FONTE</b>
Existe evidência de que é critério para a prescrição de rilpivirina (RPV): pessoa com ausência de mutações que conferem resistência a não nucleósidos inibidores de transcriptase reversa (NNITR); após exclusão da infeção por VIH-1 do grupo O; pessoa com valores de carga vírica plasmática inferior a 100.000 cópias ácido ribonucleico (ARN) VIH-1/mL; pessoa sem contraindicações para RPV, designadamente interações medicamentosas com potenciais reações adversas graves				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
<b>F: Critérios para a prescrição de Darunavir potenciado com Ritonavir (DRV/r) ou Cobicistato (DRV/c)</b>				
<b>Critérios</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>N/A</b>	<b>EVIDÊNCIA/FONTE</b>
Existe evidência de que é critério para a prescrição de darunavir potenciado com ritonavir (DRV/r) ou cobicistato (DRV/c): pessoa intolerante ou com contraindicações para a terapêutica de primeira linha; pessoa sem contraindicações para DRV/r ou DRV/c, designadamente interações medicamentosas com potenciais reações adversas graves; pessoa com avaliação de risco elevado de não adesão e com indicação para início imediato de terapêutica antirretroviral combinada (TARc, mas sem resultado de teste de resistência				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
<b>G: Critérios para a prescrição de Efavirenz (EFV)</b>				
<b>Critérios</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>N/A</b>	<b>EVIDÊNCIA/FONTE</b>
Existe evidência de que é critério para a prescrição de efavirenz (EFV): pessoa intolerante ou com contraindicações para a terapêutica de primeira linha; pessoa com infeção por VIH-1 (após exclusão de infeção por VIH-1 grupo O); pessoa sem contraindicações para EFV, designadamente interações medicamentosas com potenciais reações adversas graves e ausência de distúrbio neuropsiquiátrico; ausência de mutações que conferem resistência a não nucleósidos inibidores de transcriptase reversa (NNITR); sendo mulher, que não pretende engravidar				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			



H: Critérios para a prescrição de Abacavir (ABC) associado a Lamivudina (3TC)				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que é critério para a prescrição abacavir (ABC) associado a lamivudina (3TC): pessoa infetada por VIH-1 com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC); pessoa com valores de carga vírica plasmática inferior a 100.000 cópias ARN VIH-1/mL (quando associado a DTG esta limitação não se verifica); pessoa com risco cardiovascular inferior a 20% aos 10 anos				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
I: Critérios para a prescrição de Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) associado a Emtricitabina (FTC)				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que é critério para a prescrição de de tenofovir disoproxil fumarato associado a emtricitabina: pessoa sem osteoporose; pessoa com taxa de filtração glomerular superior a 60 mL/min; pessoa sem risco de insuficiência renal				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
J: Critérios para a prescrição de Tenofovir Alafenamida (TAF) associado a Emtricitabina (FTC)				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que é critério para a prescrição de tenofovir alafenamida associado a emtricitabina: pessoa com taxa de filtração glomerular superior a 30 mL/min				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
2: Avaliação Clínica Inicial				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na a avaliação clínica inicial da pessoa, são prescritos e realizados os seguintes meios complementares de diagnóstico: serologia 4ª geração para VIH e discriminação para VIH-1 e VIH-2; estudo das subpopulações linfocitárias (linfócitos T CD4+ e CD8+); carga vírica VIH-1; teste de resistência genotípico; HLA B* 5701; marcadores serológicos para os vírus das hepatites A, B e C; serologia para sífilis (teste treponémico) e rastreio de infeções sexualmente transmissíveis (IST), entre as quais <i>Neisseria gonorrhoeae</i> e <i>Chlamydia trachomatis</i> ; hemograma completo; glicemia; alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina e fosfatase alcalina; colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos; creatinemia, uremia, ionograma sérico, urina tipo II); doseamento de vitamina D; teste de gravidez quando aplicável; telerradiografia do tórax; prova tuberculínica e/ou testes de deteção de interferão-gama; eletrocardiograma na pessoa com idade superior a 45 anos				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
3: Monitorização e Controlo Clínico				
A: Avaliação Clínica				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa, a monitorização e controlo clínico são efetuados de acordo com:				
Avaliação clínica: entre quatro a oito semanas e, posteriormente, pelo menos 3 a 4 avaliações no primeiro ano; nos anos seguintes e nas pessoas com viremia indetetável, recuperação imunológica (contagem de linfócitos CD4+ igual ou superior a 300/μL) e estabilidade clínica, pelo menos (risco cardiovascular, pelo menos a cada dois anos; risco de fratura, acima dos 40 anos, pelo menos a cada dois anos; co morbilidades e terapêutica				



farmacológica concomitante, em cada consulta; adesão ao plano terapêutico em cada consulta)				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
<b>B: Avaliação Laboratorial</b>				
<b>Critérios</b>	<b>Sím</b>	<b>Não</b>	<b>N/A</b>	<b>EVIDÊNCIA/FONTE</b>
Existe evidência de que na pessoa, a monitorização e controlo clínico são efetuados de acordo com a avaliação laboratorial:				
Estudo das subpopulações linfocitárias (linfócitos T CD4 <sup>+</sup> e CD8 <sup>+</sup> ) entre quatro a oito semanas, após início ou modificação da terapêutica e, posteriormente de duas a três avaliações nos dois primeiros anos; nos anos seguintes e, nas pessoas com viremia indetetável, recuperação imunológica (contagem de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> igual ou superior a 300/μL) e estabilidade clínica, pelo menos, anualmente				
Carga vírica VIH-1 entre quatro a oito semanas, após início ou modificação da terapêutica e até se atingir indetetabilidade; após indetetabilidade e na presença de estabilidade clínica, pelo menos, duas avaliações anuais				
Marcadores serológicos para os vírus das hepatites A, B e C, anualmente, nas pessoas com serologias negativas prévias, quando não imunizadas, e com risco mantido				
Serologia para sífilis (treponémico), pelo menos anualmente				
Hemograma completo, pelo menos semestralmente				
Glicemia, pelo menos, anualmente, quando valor prévio normal				
Alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina e fosfatase alcalina, pelo menos semestralmente				
Colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicéridos pelo menos anualmente ou a cada seis meses na pessoa com alterações laboratoriais prévias				
Creatinemia, pelo menos semestralmente				
Ionograma sérico, fosfatemia, uremia e urina tipo II, pelo menos semestralmente, quando o esquema terapêutico inclui tenofovir				
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			

**Avaliação de cada padrão:**  $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$



## FUNDAMENTAÇÃO

- A. A infeção pelo vírus da imunodeficiência humana mantém-se um importante problema de saúde pública na Europa e em Portugal. Em 2016, foram diagnosticados e notificados 841 novos casos de infeção por VIH (até 15 de abril de 2017), de acordo com a base de dados nacional de vigilância epidemiológica, correspondendo a uma taxa de 8,1 novos casos por 100.000 habitantes, não ajustada para o atraso da notificação. Durante o ano de 2015, esse valor, igualmente não ajustado e analisado à mesma data, foi de 8,3 novos casos por 100.000 habitantes e, quando ajustado para o atraso na notificação, o valor cifrou-se em 9,5 novos casos por 100.000 habitantes, valor superior à média da União Europeia/Área Económica Europeia (UE/AEE) de 6,3 por 100.000 habitantes<sup>59</sup>.
- B. As opções terapêuticas têm sempre uma base racional que assentam em três princípios fundamentais da atuação clínica, cujo cumprimento é condição indispensável para a sua aplicação<sup>60</sup>:
- 1) A universalidade, traduzida na disponibilização de terapêutica antirretroviral a todas as pessoas portadoras de infeção por VIH elegíveis para o seu tratamento;
  - 2) A equidade, traduzida, na uniformidade de tratamento a nível nacional, o que implica:
    - a) Pessoas em situação clínica idêntica devem ter acesso ao mesmo regime terapêutico;
    - b) A não exclusão de qualquer fármaco antirretrovírico das opções terapêuticas, exceto por razões exclusivamente clínicas;
  - 3) A qualidade, traduzida na indicação clara de utilização dos regimes terapêuticos considerados mais adequados face à evidência científica disponível.
- C. A assistência às pessoas com infeção por VIH depara-se com o enorme desafio de ser gerida e mantida, sem comprometer a qualidade do acompanhamento e do tratamento, garantindo o reforço de três pilares fundamentais para o seu sucesso: a entrada no sistema, a retenção/fidelização ao programa de assistência e a adesão à terapêutica. Assim, estas recomendações são inequivocamente datadas e enquadradas na realidade nacional, tendo como objetivos adicionais:
- 1) Contribuir para a sustentabilidade do SNS; e, conseqüentemente;
  - 2) Contribuir para assegurar os princípios de universalidade, equidade e qualidade anteriormente expostos e em que elas próprias se fundamentam;



D. Importa realçar e reforçar, igualmente, alguns princípios basilares:

- 1) O preço dos antirretrovíricos (ARV) é a principal determinante do custo do acompanhamento das pessoas infetados por VIH, constituindo a TARc uma das intervenções médicas com melhor relação custo-efetividade;
- 2) Qualquer proposta de intervenção, neste nível, deve acautelar os riscos de disrupção assistencial, garantir a continuação de acesso a fármacos de elevada qualidade e preservar a flexibilidade para a individualização do tratamento;
- 3) Embora o custo dos ARV represente um peso importante na gestão dos recursos da saúde, a redução e a contenção dos custos associados ao acompanhamento de pessoas infetados por VIH deve contemplar outras variáveis igualmente determinantes, para além do preço dos antirretrovíricos;
- 4) O diagnóstico precoce, a referenciação efetiva e o início atempado da TARc, em conjunto com modelos inovadores de assistência às pessoas infetados por VIH, ao reduzirem os episódios de internamento hospitalar, diminuírem a toxicidade dos fármacos e evitarem o desenvolvimento de comorbilidades associadas a VIH ou outras, permitirão alcançar efeitos benéficos substanciais com impacte sobre os custos anuais;
- 5) As indicações da TARc nos termos da presente Norma, são sustentadas por evidência científica, desde ensaios clínicos aleatorizados, estudos de coorte e de observação até à opinião de peritos. As decisões de prescrição não devem ser determinadas apenas pelo custo de cada componente. São igualmente importantes a efetividade, a tolerabilidade, a simplicidade posológica e a adesão;
- 6) Os fármacos menos onerosos não devem ser selecionados se forem menos efetivos ou apresentarem mais efeitos adversos. A relação custo-efetividade a médio e longo prazo deve ser, também, um fator importante de ponderação;
- 7) Perante duas opções com efetividades equivalentes, mas com diferenças significativas de custo, deverá ser preferida a opção menos onerosa;



- 8) Em relação aos medicamentos com perda de patente, defende-se o princípio da utilização do medicamento menos oneroso, sempre que o respetivo princípio ativo for considerado adequado na situação clínica específica;
- 9) A disponibilidade progressiva de medicamentos, no seguimento de processos de perda de patente, poderá contribuir para a diminuição dos custos diretos de alguns regimes de tratamento ARV;
- 10) Preconiza-se a utilização preferencial de co formulações, sempre que consideradas benéficas em termos de adesão e que apresentem um custo igual ou inferior ao dos fármacos considerados individualmente. A valorização da importância da co formulação na adesão, a ser dada pela pessoa, deve prevalecer sobre os aspetos económicos.

## **AVALIAÇÃO**

A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditorias externas e internas.

## **APOIO CIENTÍFICO**

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde, do Programa Nacional para a Infeção VIH, Sida e Tuberculose e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade.
- B. O conteúdo da presente Norma foi sujeito a validação científica pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada pelo Despacho n.º 8468/2015, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 149, de 3 de agosto de 2015.
- C. Os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.



## SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ALT	Alanina aminotransferase
ARV	Antirretrovírico
AST	Aspartato aminotransferase
DRV/c	Darunavir/cobicistato
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
EVG/c	Elvitegravir/cobicistato
FTC	Emtricitabina
NNITR	Não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirina
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TARc	Terapêutica antirretroviral combinada
TAF	Tenofovir alafenamida
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
UE/AEE	União Europeia/Área Económica Europeia
VIH	Vírus de imunodeficiência humana
VIH-1	Vírus de imunodeficiência humana de tipo 1
VIH-2	Vírus de imunodeficiência humana de tipo 2

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moore RD, Keruly JC. *CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression*. Clin Infect Dis . Feb 1 2007;44(3):441-446.
2. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. *Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada*. PLoS One. 2013;8(12):e81355.
3. INSIGHT START Study Group. *Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection*. N Engl J Med. Jul 20 2015.
4. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al. *A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa*. N Engl J Med. Aug 27 2015;373(9):808-822.
5. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. *Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1*. Rakai Project Study Group. N Engl J Med. Mar 30 2000;342(13):921-929.
6. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. *Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy*.

Norma nº 029/2017 de 29/12/2017



- N Engl J Med . Aug 11 2011;365(6):493-505.
7. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. *Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model*. Lancet . Jan 3 2009;373(9657):48-57.
  8. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. *Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy*. N Engl J Med. Feb 25 2010;362(8):697-706.
  9. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, et al. *Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial*. Lancet Infect Dis. Apr 2014;14(4):281-290.
  10. Blanc FX, Sok T, et al. *Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretrotherapy (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis*. 18th International AIDS Conference; 2010; Vienna, Austria.
  11. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. *Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis*. N Engl J Med. Oct 20 2011;365(16):1471-1481.
  12. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. *Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis*. N Engl J Med. Oct 20 2011;365(16):1482-1491.
  13. Havlir DV, Ive P, al. e. *International randomized trial of immediate vs. early antiretroviral therapy in HIV+ patients treated for tuberculosis: ACTG 5221 "STRIDE" study*. Paper presented at: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011; Boston, MA.
  14. Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al. *Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med. Jun 1 2007;175(11):1199-1206.
  15. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. *Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis*. N Engl J Med. Jun 26 2014;370(26):2487-2498.
  16. Lodi S, Phillips A, Touloumi G et al. *Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 cells/mm(3): assessment of need following changes in treatment guidelines*. Clin Infect Dis 2011; 53: 817–825.
  17. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH et al. *Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection*. Nature 2000; 407: 523–526.
  18. Macatangy BJ, Rinaldo CR. *Preserving HIV-specific T cell responses: does timing of antiretroviral therapy*



- help?* Curr Opin HIV AIDS 2015; 10: 55–60.
19. Ananworanich J, Dube K, Chomont N. *How does the timing of antiretroviral therapy initiation in acute infection affect HIV reservoirs?* Curr Opin HIV AIDS 2015; 10: 18–28.
  20. Le T, Wright EJ, Smith DM et al. *Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy.* N Engl J Med 2013; 368: 218–230.
  21. Thornhill J, Inshaw J, Oomeer S et al. *Enhanced normalisation of CD4/CD8 ratio with early antiretroviral therapy in primary HIV infection.* J Int AIDS Soc 2014; 17: 19480.
  22. Okulicz JF, Le TD, Agan BK et al. *Influence of the timing of antiretroviral therapy on the potential for normalization of immune status in human immunodeficiency virus 1-infected individuals.* JAMA Intern Med 2015; 175:88–99.
  23. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N et al. *Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection.* N Engl J Med 2013; 369: 1807–1818.
  24. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E et al. *Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial.* Lancet Infect Dis 2013; 13: 927–935.
  25. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J et al. *Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study.* Lancet 2014; 383:2222-2231.
  26. Lennox JL, DeJesus E, Berger DS et al. *Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses.* J Acquir Immune Defic Syndr 2010; 55: 39–48.
  27. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ et al. *Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial.* Ann Intern Med 2014; 161: 461–471.
  28. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL et al. *Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK.* J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63: 77–85.
  29. Zolopa A, Sax PE, DeJesus E et al. *A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir*



- disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results.* J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63: 96–100.
30. Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K et al. *A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results.* J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 62: 483–486.
31. Porter DP, Kulkarni R, Fralich T et al. *96-week resistance analyses of the STaR study: rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naive, HIV-1-infected subjects.* HIV Clin Trials 2015; 16: 30–38.
32. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ et al. *Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies.* HIV Clin Trials 2013; 14: 81–91.
33. Molina JM, Clumeck N, Orkin C et al. *Week 96 analysis of rilpivirine or efavirenz in HIV-1-infected patients with baseline viral load  $\leq$  100 000 copies/mL in the pooled ECHO and THRIVE phase 3, randomized, double-blind trials.* HIV Med 2014; 15: 57–62.
34. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H et al. *Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial.* HIV Med. 2013 Jan; 14(1):49-59.
35. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G et al. *Class-Sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection.* N Engl J Med 2008; 358:2095-2106.
36. Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. *Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy.* N Engl J Med 2009; 361: 2230–2240.
37. Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. *Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results.* J Infect Dis 2011; 204: 1191–1201.
38. Daar ES, Tierney C, Fischl MA et al. *Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1.* Ann Intern Med 2011; 154: 445–456.
39. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ et al. *Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study.* J Acquir Immune Defic Syndr 2010; 55:



- 49–57.
40. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR et al. *Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study.* Clin Infect Dis 2010; 51: 963–972.
  41. Smith KY, Patel P, Fine D et al. *Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment.* AIDS 2009; 23: 1547–1556.
  42. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H et al. *Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era.* Clin Infect Dis 2011; 53: 84–91.
  43. Obel N, Farkas DK, Kronborg G et al. *Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study.* HIV Med 2010; 11: 130–136.
  44. Worm SW, Sabin C, Weber R et al. *Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study.* J Infect Dis 2010; 201: 318–330.
  45. McComsey GA, Kitch D, Daar ES et al. *Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202.* J Infect Dis 2011; 203: 1791–1801.
  46. Moyle GJ, Stellbrink HJ, J C et al. *Comparison of bone and renal toxicities in the ASSERT study: final 96 week results from a prospective randomized safety trial.* Antivir Ther 2010; 15 (Suppl 4): A19.
  47. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M et al. *Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity.* AIDS 2014; 28: 621–632.
  48. Wohl D, Oka S, Clumeck N et al. *Brief report: a randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: week 96 results.* J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 72: 58–64.
  49. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. *Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials.* Lancet. 2015;385(9987):2606-2615.



50. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. *Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial*. The Lancet HIV. 2016;3(4):e158-165.
51. European AIDS Clinical Society. *European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe*. Versão 9.0, 2017. Disponível em [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf)
52. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. *Documento de Consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017)*. <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf>
53. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Department of Health and Human Services. Oct 2017. Disponível em <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
54. International Antiviral Society. *Antiretroviral drugs for the treatment and prevention of HIV infection in adults. 2016 recommendations of the International Antiviral Society -USA Panel*. JAMA 2016; 316(2):191-210.
55. Consolidated Guidelines On THE USE OF ANTIRETROVIRAL DRUGS FOR TREATING AND PREVENTING HIV INFECTION. RECOMMENDATIONS FOR A PUBLIC HEALTH APPROACH. Second Edition 2016. Disponível em <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>
56. British HIV Association. *BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2016 (interim update)*. Disponível em <http://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines.aspx>
57. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, et al. *Hospitalization Rates and Reasons Among HIV Elite Controllers and Persons With Medically Controlled HIV Infection*. J Infect Dis. Jun 1 2015; 211(11): 1692-1702.
58. Hatano H, Yukl SA, Ferre AL, et al. *Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers*. PLoS Pathog. 2013;9(10):e1003691.
59. Relatório do Programa Nacional para a Infecção VIH, SIDA e Tuberculose, 2017. Disponível em <http://www.dgs.pt>
60. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 (2016 vs 1.0). Programa nacional para a infeção VIH/SIDA – DGS. Disponível em <http://sida.dgs.pt>