

Recomendaciones y directrices nacionales de tratamiento antirretroviral en uso en los países de America Latina y el Caribe

País: Brasil

Título: *RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS INFECTADOS PELO HIV*

Institución: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids.

Año: 2008

La Organización Panamericana de la Salud ha reunido las guías, recomendaciones y directrices nacionales de tratamiento antirretroviral en uso en los países de America Latina y el Caribe.

Esta información puede ser consultada en la pagina web
www.paho.org/vih/guias_adultos

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS



**RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA
ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS
INFECTADOS PELO HIV**

2008

Recomendações para Terapia Anti-retroviral
em Adultos Infectados pelo HIV
2008

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids

Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008

Brasília - DF

2008

© 2001. Ministério da Saúde
É permitida a reprodução parcial ou total desde que citada a fonte.
Série manuais nº 2 - 7ª Edição - 2008 - 15.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids
Av. W3 Norte, SEPN 511, bloco C
CEP: 70.750-000, Brasília – DF
E-mail: aids@bvs.gov.br / edicao@bvs.gov.br

Publicação financiada com recursos do projeto UNODC AD/BRA/03/H34

Diretora do Programa Nacional de DST e Aids

Mariângela Simão

Diretor-Adjunto

Eduardo Barbosa

Unidade de Assistência Técnica

Rachel Bacarinni

Ronaldo Hallal

Edição

Angela Gasperin Martinazzo

Dario Noletto

Myllene Priscila Müller Nunes

Telma Tavares Richa e Sousa

Projeto Gráfico e capa

Masanori Ohashy

Diagramação

João Gonçalves

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.
Programa Nacional de DST e Aids

Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos
Infectados pelo HIV: 2008/Ministério da Saúde, Secretaria de
Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. 7ª Ed.
- Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

244 p.: il. - (Série Manuais nº 2)
ISBN 978-85-334-1352-8

1. Terapia anti-retroviral. 2. Medicamentos. 3. HIV. I. Título.
II. Série

NLM WC 503

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
Metodologia de análise dos ensaios clínicos de terapia anti-retroviral	10
SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	13
Espectro clínico da infecção pelo HIV-1	13
Síndrome Retroviral Aguda	13
Latência clínica e fase sintomática	14
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	15
Métodos diagnósticos da infecção pelo hiv.....	16
Janela imunológica	16
Fatores biológicos que causam resultados falso-positivos na pesquisa de anticorpos anti-HIV.....	17
Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV.....	17
Diagnóstico da infecção pelo HIV por testes rápidos.....	19
Abordagem inicial do adulto infectado pelo hiv e imunizações	25
Consultas iniciais.....	25
História e exame físico iniciais	25
Prevenção	27
Avaliação laboratorial inicial	27
Imunizações.....	29
Adesão ao tratamento.....	31
Critérios para início de tratamento	34
Quando iniciar o tratamento anti-retroviral.....	35
Escolha do esquema inicial (como iniciar).....	37
Com que esquemas deve ser iniciada a terapia?	37
Com que drogas deve ser iniciada a terapia?.....	38
■ Escolha da dupla de ITRN.....	38
■ Escolha do ITRNN	39
■ Escolha do IP	40
■ Aconselhamento, orientações, seguimento clínico e laboratorial após o início do tratamento.....	41
■ Efeitos adversos mais comuns nas primeiras semanas de tratamento anti-retroviral	42
■ Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SRI)	43
■ Genotipagem pré-tratamento.....	44
■ Terapia dupla.....	44
Falha de tratamento e terapia de resgate	47
Caracterização de falha terapêutica	47

Causas de falha terapêutica	48
Teste de genotipagem	49
Princípios gerais da terapia de resgate	51
Situações/ drogas especiais	53
■ Manejo da falha terapêutica sem teste de genotipagem	53
■ Enfuvirtida	54
■ Duplo IP	56
■ Darunavir	56
■ Pacientes sem alternativas terapêuticas	57
■ Interrupção do tratamento	57
Manejo da toxicidade do tratamento anti-retroviral	61
Dislipidemia, risco cardiovascular, hipertensão arterial e síndrome metabólica	61
Fenômenos tromboembólicos	67
Diabetes mellitus	67
Lipodistrofia associada à infecção pelo HIV	68
Nefrotoxicidade	69
Hepatotoxicidade	71
Efeitos adversos neuropsiquiátricos da terapia anti-retroviral	71
■ Sistema nervoso central	71
■ Sistema nervoso periférico	71
Toxicidade mitocondrial	72
■ Miopatia	73
■ Lipoatrofia	73
■ Esteatose hepática	73
■ Hiperlactatemia e acidose láctica	73
Interações medicamentosas entre anti-retrovirais, outros medicamentos, fitoterápicos, álcool e outras drogas	75
Interações entre anti-retrovirais	76
Interações entre anti-retrovirais e outros medicamentos	78
Interações entre anti-retrovirais, álcool e outras drogas	92
■ Álcool	92
■ Cocaína	92
■ Maconha	93
■ MDMA (ecstasy)	93
■ Anfetaminas	93
Co-morbidades e co-infecções	94
Co-infecção HIV e Hepatite B e C	94
Aspectos epidemiológicos e progressão de doença na co-infecção	94
■ Co-infecção HIV/HCV	94
■ Co-infecção HIV/HBV	95
Princípios gerais do manejo das co-infecções	95
Tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HCV	96
Esquemas de tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HCV	96
Tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HBV	96
Esquemas de tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HBV	97
Co-infecção HIV/TB	101

■ Epidemiologia.....	101
■ Diagnóstico	101
■ Uso de anti-retrovirais na co-infecção HIV/TB	101
■ Manejo de pacientes experimentados em TARV	103
■ Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SRI) ou reação paradoxal	106
■ Doenças cardiovasculares preexistentes, dislipidemias primárias e diabetes.....	108
Co-infecção HIV/HTLV (I-II)	108
■ Co-infecção HIV/HTLV.....	108
Doença de Chagas.....	109
■ Tratamento da reativação	110
Leishmânia.....	111
■ Leishmaniose Visceral	111
■ Leishmaniose Tegumentar.....	112
Neoplasias mais frequentes em HIV e aids	113
■ Sarcoma de Kaposi (SK)	113
■ Linfoma não-Hodgkin (LNH)	114
■ Linfoma Primário Cerebral (LPC).....	115
■ Neoplasia anal.....	115
■ Câncer cervical invasivo	116
■ Malária.....	118
Profilaxia de infecções oportunistas	121
Pneumocistose.....	122
Tuberculose.....	122
Toxoplasmose	122
Candidíase oroesofágica	123
Criptococose.....	123
Citomegalovirose	123
Histoplasmose.....	123
Complexo Mycobacterium avium.....	123
ANEXO A - Doses e administração dos anti-retrovirais.....	126
ANEXO B - Custo do tratamento dos anti-retrovirais.....	129

Introdução

Desde 1996, ano da publicação da Lei 9.313, o Ministério da Saúde vem garantindo o acesso ao tratamento anti-retroviral a todas as pessoas que vivem com HIV e que tenham indicação de recebê-lo, conforme as recomendações terapêuticas vigentes no Brasil. Essas recomendações são revistas e atualizadas à medida que novos medicamentos são registrados no país ou que novas evidências demonstrem necessidade de mudanças nas estratégias de terapia anti-retroviral. O acesso universal ao tratamento foi fruto da conquista do Ministério da Saúde, dos profissionais de saúde comprometidos com o enfrentamento da epidemia e – principalmente – da sociedade civil organizada. Até o final deste ano, 180.000 brasileiros receberão o tratamento anti-retroviral, no âmbito do acesso universal ao tratamento no Brasil.

De fato, a recente história de ampla utilização da terapia anti-retroviral altamente ativa em nosso país resultou no reconhecido impacto do programa brasileiro de DST/aids: melhora nos indicadores de morbidade, de mortalidade e qualidade de vida dos brasileiros que realizam tratamento para o HIV e aids. Por outro lado, contribuiu para o desenvolvimento do perfil crônico-degenerativo assumido pela doença na atualidade. Parte das pessoas que estão em uso de TARV há mais tempo convivem com efeitos da toxicidade dos medicamentos, como, por exemplo, a lipodistrofia, co-infecções (como a hepatite B ou C) e/ou com variantes virais resistentes ao tratamento.

Nesse cenário, o Programa Nacional de DST e Aids (PN-DST/AIDS) do Ministério da Saúde e o Comitê Assessor em Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes buscaram, nos princípios da equidade e da integralidade, fortalecer a resposta nacional à epidemia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Em consonância com esses paradigmas, foi elaborado

um protocolo mais integral e renovado, capaz de indicar rotinas que qualifiquem e atualizem o enfrentamento da epidemia ante os desafios contemporâneos e emergentes, preparando o sistema de saúde para a segunda década de acesso universal ao tratamento anti-retroviral.

Esse processo teve início em novembro de 2006, quando o PN-DST/AIDS reuniu o Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral de Adultos e Adolescentes, constituído por gestores, representantes da academia, serviços especializados, governo e sociedade civil, com o objetivo de discutir modificações no processo de atualização das *Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos* para o ano de 2008. Desde então, adotaram-se estratégias de manejo de eventuais conflitos de interesses e utilizou-se metodologia de análise crítica dos setenta e mais importantes ensaios clínicos em terapia anti-retroviral disponíveis na literatura.

A ampliação do escopo do documento foi possível pela divisão do Comitê em quatro subcomitês voltados para os mais importantes temas do tratamento na atualidade: a) Terapia inicial; b) Manejo da resistência; c) Toxicidade; d) Co-morbidades. Os subcomitês iniciaram então um intenso processo de discussão da estrutura dos doze capítulos que compõem o documento, detalhando as recomendações em cada item desenvolvido.

Devido a suas particularidades, o Programa Nacional decidiu remeter as recomendações de tratamento para adolescentes ao Comitê Assessor em Terapia Anti-retroviral para Crianças Infectadas pelo HIV, já que a maior parte desse grupo populacional é acompanhada por pediatras na rede pública de saúde.

Na definição das novas recomendações, foram considerados os mais recentes avanços no campo do tratamento anti-retroviral no manejo da toxicidade e

das condições concomitantes mais freqüentes, considerando os medicamentos atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Com intuito de fortalecer a universalidade do acesso ao tratamento, além de resultados de segurança, eficácia e efetividade dos ensaios clínicos, foi considerado, na tomada de decisão, o fator custo quando o potencial benefício de determinado medicamento ou recomendação seria desproporcional ao incremento no investimento financeiro.

A elaboração das *Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos 2008* ocorreu em duas etapas de discussão nos subcomitês e duas reuniões do comitê assessor, sendo a última com duração de dois dias, em 03 e 04 de outubro de 2007, e foi caracterizada por intensa participação do comitê nas decisões terapêuticas. A mediação do debate e organização dos capítulos foi realizada pelo PN-DST/AIDS, em um processo caracterizado pela solidez científica, fértil debate, transparência e construção coletiva, culminando em uma forma renovada de elaborar o consenso terapêutico, um dos emblemas do reconhecido impacto do acesso universal ao tratamento no Brasil.

Metodologia de análise dos ensaios clínicos de terapia anti-retroviral

Com o objetivo de sistematizar a revisão e atualização do texto *Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos* para o ano de 2008, foi realizada uma busca bibliográfica dos mais importantes ensaios clínicos randomizados de terapia anti-retroviral, acompanhada de uma análise crítica dos artigos, conforme descrito a seguir.

Consultaram-se as seguintes bases de dados: PUBMED e *Cochrane Database of Systematic Reviews*. A estratégia de busca no PUBMED envolveu os seguintes unitermos: “antiretroviral agents”, “antiviral agents”, “randomized controlled trial”. Sempre que possível, foram considerados os ensaios clínicos randomizados fase III ou IV com tempo de acompanhamento de pacientes não inferior a 24 semanas, com controle ativo ou placebo, envolvendo dois ou mais braços e avaliando terapia tripla, definida como a combinação envolvendo dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) + um Inibidor da Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN); três ITRN; dois ITRN + um ou mais Inibidor da Protease (IP), associado ou não a ritonavir, e três ITRN, com pelo menos 30 pacientes em cada grupo de tratamento, apresentando infecção crônica pelo HIV. Somente ensaios clínicos randomizados publicados em revistas científicas de circulação internacional baseadas em *peer-review* foram considerados. Estudos observacionais ou ensaios clínicos não randomizados ou, ainda, estudos apresentados em encontros científicos, mas não publicados em revistas científicas não foram avaliados. Além disso, revisaram-se manualmente publicações e bases eletrônicas envolvendo revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises e artigos de opinião. A partir desta busca, foram selecionados 80 artigos, sendo 45 sobre terapia inicial. Outros artigos selecionados referiam-se a aspectos relativos ao ma-

nejo da toxicidade relacionada à TARV, co-infecções, co-morbidades e terapia de resgate.

Para a avaliação dos ensaios clínicos, utilizou-se metodologia de leitura crítica dos mesmos, conforme proposto por Guyatt e colaboradores ⁽¹⁾. Desta forma, foram selecionados artigos que apresentavam resultados de estudos experimentais, com randomização dos participantes, observando-se alguns aspectos metodológicos importantes para avaliação da validade dos mesmos, além dos resultados. Esses resultados, quando possível, foram também apresentados sob a forma de medidas de impacto, denotando a significância clínica, através das estimativas de reduções de risco relativo e absoluto e do número necessário para tratar visando a obtenção do benefício avaliado. Foi elaborada uma ficha de avaliação dos ensaios clínicos com a inclusão dessas informações para cada um dos artigos revisados e uma avaliação da metodologia e do conteúdo dos achados relatados no estudo. A seguir, apresentam-se alguns comentários sobre os aspectos metodológicos avaliados.

Os estudos experimentais são os mais adequados para produzir a evidência de que um tratamento deve, ou não, ser utilizado, porque permitem comparar uma intervenção em dois grupos distintos: um que recebe o novo tratamento e o outro que não o recebe (*grupo-controle*, que pode receber placebo ou o tratamento disponível até o momento para a determinada situação em estudo). Para a seleção desses dois grupos, é imprescindível que ocorra adequada *randomização* dos participantes. A randomização garante que a designação dos participantes para qualquer dos dois grupos tenha sido feita de modo aleatório, sem interferência dos pesquisadores, permitindo o controle de fatores de confusão que poderiam interferir no resultado do estudo. Garante, ademais, que os participantes da

pesquisa estejam distribuídos de forma semelhante nos grupos quanto à gravidade da doença, à presença ou não de co-morbidades que possam modificar o efeito do tratamento, e até de aspectos desconhecidos que possam interferir com o desfecho da doença.

Uma vez gerada a lista de randomização, deve haver uma seqüência predeterminada de alocação de indivíduos para tratamento. Sabe-se que um aspecto importante para garantir a randomização adequada dos ensaios clínicos é o seu *sigilo*, ou seja, que esta seqüência não seja conhecida pela equipe de investigadores. A maneira mais adequada da geração de uma lista de randomização sigilosa é a randomização gerada por uma central informatizada. Nem sempre esse aspecto é observado em ensaios clínicos, principalmente nos mais antigos. Grande parte dos ensaios clínicos aqui avaliados não tiveram randomização sigilosa ou não fizeram referência a esse aspecto.

Uma outra fonte de vieses em ensaios clínicos é a avaliação do desfecho durante o seguimento do estudo. Sempre que possível, os pacientes e investigadores devem ser *cegos* quanto aos grupos do estudo, porque o conhecimento sobre o tipo de tratamento que está sendo recebido pode influenciar tanto os pacientes quanto os investigadores, de forma sistemática, e comprometer a validade dos resultados. Há evidências de que estudos abertos, ou não cegos, produzem estimativas falsamente melhores do efeito do tratamento.

No que concerne à análise dos dados, a *análise por intenção de tratar* (ou seja, analisar todos os pacientes que foram designados para cada um dos grupos, independentemente de o fato do paciente permanecer usando o tratamento ou placebo) preserva o benefício da randomização. Sabe-se que pacientes que param o tratamento têm um prognóstico pior da doença e a exclusão dos mesmos pode modificar os resultados de forma sistemática, sugerindo um benefício que na realidade não existe. As *perdas* de seguimento podem, pelo mesmo aspecto citado acima, modificar e comprometer a validade dos resultados do estudo.

Após a consideração dos aspectos acima, avalia-se a significância dos resultados. A significância estatística é indispensável para que um tratamento seja considerado melhor do que o placebo ou outro tratamento, mas a *significância clínica* também não pode ser desprezada. Medidas de magnitude do efeito permitem que seja avaliado o impacto do tratamento nos pacientes com a doença em questão. A *Redução do Risco Absoluto* (RRA) expressa a diferença entre

a proporção de pacientes com desfecho no grupo de tratamento e no grupo-controle. Quanto maior a RRA, maior o benefício do tratamento. Já resultados que mostram a magnitude do efeito através da *Redução do Risco Relativo* (RRR) podem dar a impressão subjetiva de um efeito maior do tratamento. Essas estimativas devem vir acompanhadas de um *intervalo de confiança* que permita avaliar sua precisão. Por fim, deve-se calcular o *Número Necessário para Tratar* (NNT), que expressa quantos pacientes necessitam ser tratados por dado período de tempo para se evitar certo desfecho. Quanto menor o NNT, mais importante é o efeito do tratamento. O NNT fornece dados úteis para se comparar diferentes tratamentos. Os cálculos da RRR, RRA e do NNT são apresentados abaixo:

Cálculo da RRR, RRA e do NNT

RRR	$(1 - \text{risco no grupo-tratamento} / \text{risco no grupo-controle}) * 100$
RRA	$(\text{risco no grupo-tratamento} - \text{risco no grupo-controle}) * 100$
NNT	$100 / \text{RRA}$

Os níveis de evidência e graus de recomendação constantes no presente documento foram classificados utilizando-se a Classificação do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford, 2001, adotada pelo Ministério da Saúde.

Referências bibliográficas

- 1 - Guyatt GH, Drummond R. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice (Users' Guides to the Medical Literature: a Manual for Evidence-Based Clinical Practice). Chicago, IL: American Medical Association, 2002.
- 2 - Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (acessado em 25/3/2008)

Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford (Maio 2001)

Nível	Intervenções terapêuticas
1a	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com homogeneidade
1b	Ensaios clínicos randomizados individuais com intervalos de confiança estreitos
1c	"Séries tudo ou nada"
2a	Revisão sistemática de estudos observacionais com homogeneidade
2b	Estudo de coorte incluindo ensaio clínico randomizado de baixa qualidade (ex. < 80% de seguimento)
2c	Pesquisas de desfechos outcomes e estudos ecológicos
3a	Revisão sistemática de estudos de casos-e-controles com homogeneidade
3b	Estudos individuais de casos-e-controles
4	Série de casos ou coortes ou estudos de casos-e-controles com problemas metodológicos
5	Opinião de especialistas sem revisão crítica explícita, ou baseada na fisiologia, ou em princípios

Graus de Recomendação

A	Estudos nível 1 consistentes
B	Estudos nível 2 ou 3 consistentes ou extrapolações a partir de estudos nível 1
C	Estudos nível 4 ou extrapolações a partir de estudos nível 2 e 3
D	Estudos nível 5 ou estudos inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível

Produzido por Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes e Martin Dawes, a partir de novembro de 1998.

Síndrome retroviral aguda e história natural da doença

Espectro clínico da infecção pelo HIV-1

A infecção pelo HIV-1 cursa com amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda (que pode ser assintomática, oligossintomática ou se manifestar como síndrome retroviral aguda), até a fase avançada da doença, com as manifestações definidoras da síndrome da imunodeficiência (aids). Em indivíduos não-tratados, estima-se em dez anos o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença.

Para estimar o prognóstico e avaliar a indicação de início de terapia anti-retroviral, monitora-se a evolução da contagem de linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+) e a quantificação plasmática da carga viral do HIV. A contagem de linfócitos T-CD4+ é utilizada internacionalmente como marcador do estado imunológico dos indivíduos.

Deve ser enfatizado que uma única determinação da contagem de linfócitos T-CD4+ pode não ser suficiente para refletir a situação imunológica do indivíduo, sendo necessária, além da complementação com dados clínicos, sua confirmação. Isto porque pode haver variação nas contagens, seja por eventos que provoquem estímulo antigênico (como, por exemplo, vacinações ou uma síndrome gripal), ou mesmo por oscilação fisiológica da produção desses linfócitos. No caso de ter havido algum evento clínico, a contagem de T-CD4+ deve ser realizada cerca de quatro semanas após seu controle.

Já a quantificação da Carga Viral (CV) serve como marcador do risco de queda subsequente nas contagens T-CD4+, ou seja, a presença de CV elevada auxilia a prever a queda futura na contagem T-CD4+. Assim, quanto mais alta a CV, por exemplo, acima de 100.000 cópias/ml, mais rápida será a queda de T-CD4+.

Síndrome Retroviral Aguda

A infecção aguda pelo HIV ou Síndrome Retroviral Aguda é caracterizada por uma doença transitória sintomática, que ocorre logo após a exposição ao HIV. Está associada à intensa replicação viral e a uma resposta imunológica específica.

Após a exposição ao HIV-1, manifestações clínicas podem ocorrer em cerca de 50 a 90% dos indivíduos. O quadro clínico tem duração entre uma e quatro semanas, assemelha-se à mononucleose infecciosa (Quadro 1) e cursa com viremia plasmática (carga viral) elevada e queda transitória, mas significativa, da contagem de T-CD4+. O início dos sintomas geralmente ocorre entre duas a quatro semanas após a exposição, porém já foi descrito em até dez meses após a infecção primária.

Os sintomas, quando ocorrem, incluem febre alta por um ou dois dias, suores, linfadenomegalia transitória, que se caracteriza pela presença de nódulos indolores, simétricos e móveis atingindo principalmente as cadeias cervical anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar, com diminuição progressiva nas primeiras semanas. Pode ocorrer, ainda, esplenomegalia, fadiga, falta de apetite, depressão que pode durar semanas ou até meses; úlceras na pele, boca e genitais, algumas vezes atingindo o esôfago, podendo causar intensa odinofagia.

Alguns pacientes desenvolvem exantema após o início da febre, com duração de poucos dias (comumente dois a três dias). Esse exantema, freqüentemente, afeta a face, pescoço e/ou tórax superior, mas pode se disseminar envolvendo braços, pernas, regiões palmares e plantares.

Podem ocorrer sintomas digestivos, como náuseas, vômitos, diarreia e perda de peso. É raro comprometimento do fígado e do pâncreas.

A apresentação neurológica é composta por cefaléia e dores nos olhos, com piora ao movimento ocular. Uma meningite linfomonocitária (ou asséptica) pode se instalar, cursando com febre, dor de cabeça, confusão mental, distúrbios da personalidade e episódios não controlados da atividade elétrica. Neurite periférica sensitiva ou motora, algumas vezes com paralisia do nervo facial, ou síndrome de Guillan-Barré, completam o espectro de manifestações neurológicas nessa fase da doença.

O diagnóstico clínico da infecção aguda pelo HIV, geralmente, passa despercebido por seu caráter inespecífico ou pela ausência de sintomas. Assim, o clínico deve estar atento para avaliar não só os dados do exame físico e as queixas, mas também a situação epidemiológica, incluindo história de possível exposição de risco para o HIV, tais como relações sexuais desprotegidas, utilização de drogas endovenosas e acidente com material biológico.

No diagnóstico diferencial, inclui-se febre de origem desconhecida com exantema maculopapular e linfadenopatia. Ademais, na maioria das vezes, o diagnóstico não é realizado devido à semelhança clínica com outras doenças virais, inespecificidade de sinais e sintomas, e pela ausência de exames laboratoriais que detectem anticorpos específicos ao HIV.

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV será discutido no capítulo 3.

Quadro 1

Principais sintomas e sinais relacionados à infecção aguda pelo HIV-1

Sinais e sintomas	Frequência (%)
Febre	96
Linfadenopatia	74
Faringite	70
Exantema	70
Mialgia/artralgia	54
Trombocitopenia	45
Leucopenia	38
Diarreia	32
Cefaléia	32
Náuseas e vômitos	27
Aumento das transaminases	21
Hepatoesplenomegalia	14
Candidíase oral	12

Adaptado: Niu, 1993

Latência clínica e fase sintomática

O tempo para o desenvolvimento da aids após a soroconversão é de, em média, dez anos (Bacchetti et al. 1989). Conforme já mencionado, após a infecção primária, 50 a 70% dos indivíduos desenvolverão linfadenopatia (Metroka et al., 1983). Com exceção da linfadenopatia, na fase de latência clínica, o exame físico é normal.

A história natural da infecção em pacientes com e sem linfadenopatia é semelhante. De forma geral, a involução dos linfonodos (perda da hiperplasia e do centro germinal) acompanha a evolução da doença. O diagnóstico diferencial nessa fase inclui as doenças linfoproliferativas e tuberculose, embora, geralmente, as características dos linfonodos nessas patologias sejam marcadamente diferentes (por exemplo, na tuberculose a linfadenomegalia é assimétrica, dolorosa e com sintomas constitucionais como febre, perda de peso, sudorese noturna e prostração).

Podem ocorrer alterações nos exames laboratoriais nessa fase, sendo a plaquetopenia um achado comum, embora sem qualquer repercussão clínica, na maioria das vezes. Alguns indivíduos podem, também,

apresentar anemia (normocrômica e normocítica) e leucopenia discretas. Lesões cutâneas inespecíficas, tais como foliculite, molusco contagioso, dermatite seborréica e prurigo podem estar presentes antes do aparecimento de doenças definidoras de aids.

Enquanto a contagem de linfócitos T-CD4+ permanece acima de 350 células/mm³, os episódios infecciosos mais frequentes são geralmente bacterianos, como as infecções respiratórias ou mesmo tuberculose, incluindo a forma pulmonar cavitária. Com a progressão da infecção, começam a ser observadas apresentações atípicas das infecções, resposta tardia à antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas como, por exemplo, a tuberculose ou neurotoxoplasmose.

À medida que a infecção progride, podem ocorrer sintomas constitucionais como febre baixa, sudorese noturna, fadiga, diarreia crônica, cefaléia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite, bronquites) e lesões orais, como a leucoplasia oral pilosa. Nesse período já é possível encontrar diminuição na contagem de T-CD4+, entre 200 e 300 células/mm³.

Alguns achados clínicos de fácil diagnóstico são bons preditores de progressão para a aids, como a candidíase oral, a qual é um marcador clínico precoce de imunodepressão. No estudo MACS – *Multicenter AIDS Cohort Study*, a presença de candidíase oral estava associada ao subsequente desenvolvimento de pneumonia por *P. jirovecii* (Polk et al, 1987).

A presença de diarreia crônica e febre de origem indeterminada, bem como leucoplasia oral pilosa, também são preditores de evolução da doença.

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

O aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias é definidor da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Entre as infecções oportunistas destacam-se: pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (antigamente *P. carinii*), toxoplasmose do sistema nervoso central, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. As neoplasias mais comuns são: sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin e o câncer de colo uterino em mulheres jovens. Nessas situações, a contagem de linfócitos T-CD4+ está, na maioria das vezes, abaixo de 200 células/mm³.

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

Referências bibliográficas

- 1 - Niu MT, Stein DS et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans. *J Infect Dis.* 1993; 168.
- 2 - Metroka CE, Cunningham-Rundles S et al. Persistent diffuse lymphadenopathy in homosexual men. *Ann Intern Med.* 1983; 100.
- 3 - Polk BF, Fox R et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Eng L Med* 1987.
- 4 - Bacchetti P. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*, 1989.

Métodos diagnósticos da infecção pelo hiv

O diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV é baseado no desenvolvimento de anticorpos anti-HIV após a exposição ao vírus.

Antes da realização da testagem para o HIV, é necessário realizar aconselhamento pré e pós-teste, fornecendo informações acessíveis sobre alguns aspectos tais como as formas de transmissão, significados dos resultados dos exames, período de “janela imunológica”. É necessário sempre obter o consentimento do usuário ou de seu responsável.

Os testes para detectar anticorpos anti-HIV podem ser classificados como:

- Ensaios de triagem: desenvolvidos para detectar todos os indivíduos infectados, e
- Ensaios confirmatórios, desenvolvidos para identificar os indivíduos que não estão infectados, mas têm resultados reativos nos ensaios de triagem (1).

Os testes de triagem se caracterizam por serem muito sensíveis¹, enquanto os testes confirmatórios são muito específicos². Testes com alta sensibilidade produzem poucos resultados falso-negativos, enquanto os testes com alta especificidade produzem poucos resultados falso-positivos (1).

Os ensaios de triagem utilizados no Brasil são denominados Elisa e os ensaios confirmatórios utilizados são: Imunofluorescência indireta, Imunoblot e Western blot, conforme recomendado na Portaria 59/GM/MS, de 28 de janeiro de 2003 (em anexo), onde é preconizada a realização desses testes.

A metodologia de testagem utilizando testes rápidos está sendo implantada no país desde 2005, conforme o algoritmo disposto na Portaria 34/SVS/MS, de 28 de junho de 2005.

Alternativamente, para a identificação da infecção pelo HIV em crianças nascidas de mães soropositivas, utilizam-se testes para quantificação da carga viral do HIV-1, em função da transferência passiva de anticorpos pela placenta.

Janela imunológica

Anticorpos específicos contra o HIV começam a ser produzidos após o contágio. No entanto, o tempo exato para seu aparecimento depende de vários fatores, relacionados ao hospedeiro e ao agente viral, dentre outros. Esses anticorpos podem estar presentes em níveis baixos durante a infecção recente; todavia, ensaios mais atuais - incluindo os ensaios de terceira geração do tipo *sandwich* - podem detectar anticorpos nas primeiras três a quatro semanas após a infecção (1).

De acordo com Fiebig et al⁽²⁾, o período de janela imunológica para detecção de anticorpos em um ensaio imunoenzimático que detecte anticorpos da classe IgM é de 22 dias, para a detecção de antígeno p24, é de aproximadamente 17 dias; e detecção de RNA HIV, de 12 dias após o período de eclipse. Esse período é caracterizado por marcadores virais indetectáveis em amostras de sangue, podendo durar até sete dias após a exposição viral.

O período total para a detecção de anticorpos, isto é, a janela imunológica, é a soma do período de eclipse (sete dias) e do período de detecção de anticorpos anti-HIV da classe IgM (22 dias), ou seja, em média 29 dias, já que em torno de 90% das infecções são detectadas nesse período. Os anticorpos anti-HIV são detectados

1 Sensibilidade – capacidade de um teste em identificar os indivíduos verdadeiramente positivos ou a sua capacidade em detectar antígenos ou anticorpos na amostra, mesmo quando presentes em pequenas quantidades.

2 Especificidade - capacidade de um teste em identificar os indivíduos verdadeiramente negativos ou a sua capacidade de caracterizar amostras não-reagentes nas quais antígenos ou anticorpos não estão presentes.

mais precocemente nos testes Elisa (EIA) do que nos testes Western blot (WB), em função de os EIA serem mais sensíveis que os WB. Essa é a razão pela qual a Portaria nº 59/ GM/MS determina que, em uma amostra com resultado reagente no EIA e negativo ou indeterminado no WB, deve-se investigar a soroconversão no indivíduo, coletando-se uma nova amostra 30 dias após a coleta da primeira amostra e realizando todos os testes preconizados na referida portaria.

Os ensaios de 4ª geração – que detectam o antígeno p24 e anticorpos anti-HIV – podem reduzir o período de janela imunológica. No entanto, é importante investigar, que em caso de reatividade nesses testes, se a mesma é inerente à presença de anticorpos realizando-se os testes confirmatórios, uma vez que o diagnóstico da infecção pelo HIV baseia-se na soroconversão completa.

O Ministério da Saúde recomenda que o teste anti-HIV seja realizado 60 dias após uma possível infecção.

Fatores biológicos que causam resultados falso-positivos na pesquisa de anticorpos anti-HIV

Diversos fatores biológicos, abaixo listados, podem apresentar resultados falso-positivos para os testes que pesquisam anti-HIV, incluindo os testes Elisa e Western blot, dentre outros:

- Artrite reumatóide;
- Doenças auto-imunes, como lupus eritematoso sistêmico, doenças do tecido conectivo e esclerodermia;
- Colangite esclerosante primária;
- Terapia com interferon em pacientes hemodializados;
- Síndrome de Stevens-Johnson;
- Anticorpo antimicrosomal;
- Anticorpos HLA (classe I e II);
- Infecção viral aguda;
- Aquisição passiva de anticorpos anti-HIV (de mãe para filho);
- Neoplasias malignas;
- Outras retrovíroses;
- Múltiplas transfusões de sangue;
- Anticorpo antimúsculo liso.

Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV

Para a realização do diagnóstico da infecção pelo HIV, os laboratórios públicos, privados e conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS), devem adotar obrigatoriamente os procedimentos seqüenciados do fluxograma da Figura 1, de acordo com a Portaria 59/ GM/MS, de 28 de janeiro de 2003. Essa Portaria está sendo atualizada, alterando a realização dos testes para a detecção de anticorpos anti-HIV como diagnóstico a partir dos 18 meses de idade.

Todas as amostras de soro ou plasma devem ser submetidas inicialmente a um imunoenensaio, denominado Elisa (Teste 1), na etapa denominada triagem sorológica (Etapa I).

- As amostras com resultados não-reagentes nesse primeiro imunoenensaio serão definidas como “amostra negativa para o HIV”. Nesse caso, o diagnóstico da infecção é concluído, não havendo a necessidade da realização de nenhum teste adicional.
- As amostras com resultados reagentes ou inconclusivos nesse primeiro imunoenensaio deverão ser submetidas a uma etapa de confirmação sorológica, composta de um segundo imunoenensaio (diferente do primeiro na sua constituição antigênica ou princípio metodológico) e testes confirmatórios, tais como a Imunofluorescência indireta, Imunoblot ou Western blot (Etapas II ou III).

Observações:

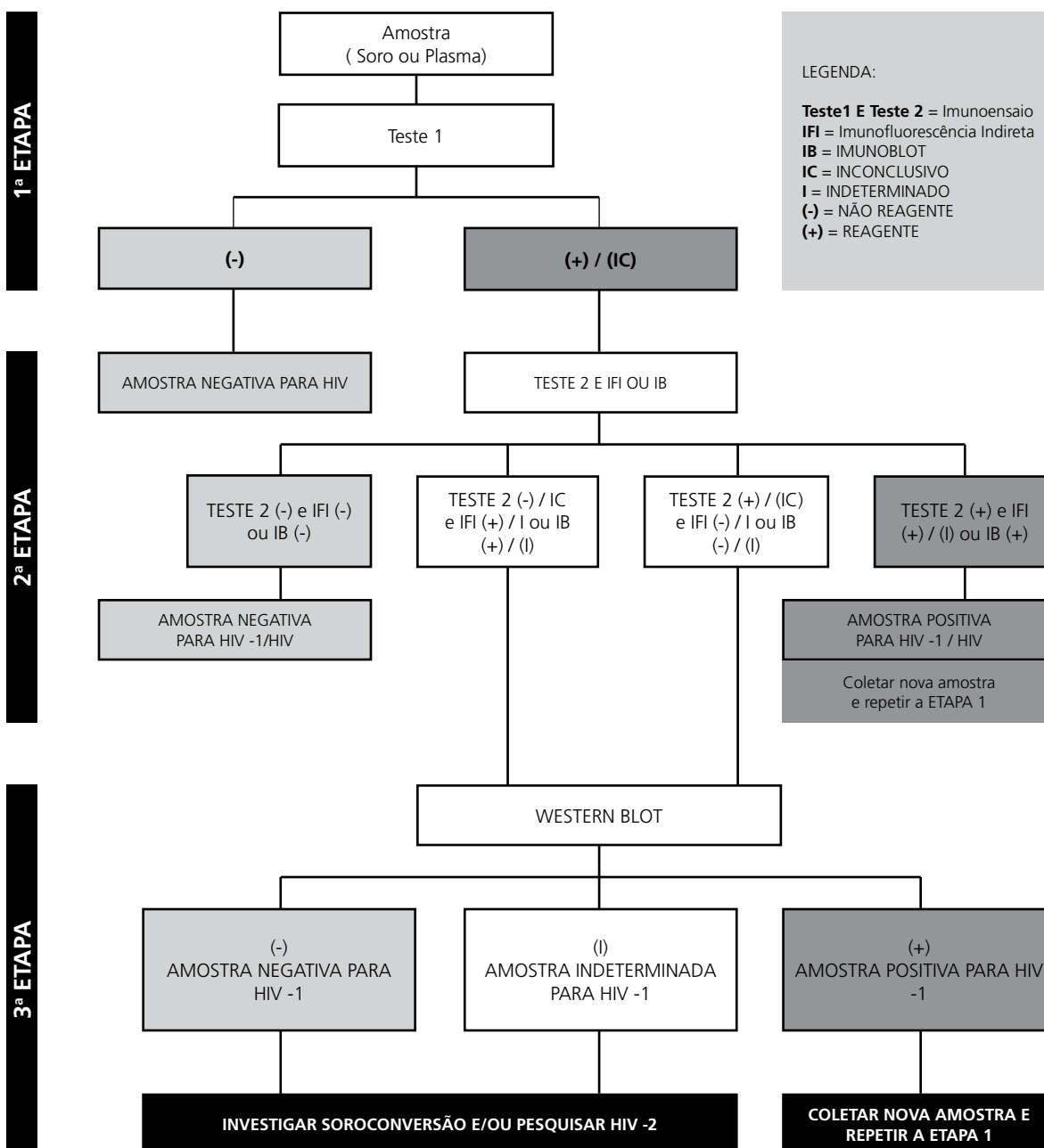
- Os laboratórios podem optar pela realização da Etapa II ou Etapa III, para confirmação sorológica das amostras.
- Em alguns casos como, por exemplo, em resultados discordantes entre dois métodos diferentes, além da Etapa II, é necessário realizar a Etapa III.
- Diante de um resultado positivo, após a etapa de confirmação sorológica, os laboratórios devem solicitar uma nova amostra do paciente, a fim de confirmar o seu estado sorológico.
- Diante de um resultado reagente ou inconclusivo no primeiro imunoenensaio (Elisa) e negativo ou indeterminado no Western blot, deve-se observar a necessidade da realização de investigação da soroconversão ou pesquisa de anti-HIV-2.

■ Todos os conjuntos de diagnóstico utilizados para a realização do diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV devem ser capazes de detectar anti-HIV-1

e anti-HIV-2, além de ter registro no Ministério da Saúde.

Figura 1

Fluxograma para detecção de anticorpos anti-HIV em indivíduos com idade acima de dois anos (recomendado acima de 18 meses).



Diagnóstico da infecção pelo HIV por testes rápidos

Mais recentemente vêm sendo desenvolvidos testes rápidos para diagnóstico da infecção pelo HIV, com o objetivo de abreviar o tempo até a definição do diagnóstico. O desempenho de tais testes tem sido aprimorado nos últimos anos, aumentando sua sensibilidade e especificidade⁽³⁾.

Os testes rápidos são de fácil execução, não requerem equipamentos ou mão-de-obra especializada e podem ser executados em poucas etapas, em um tempo inferior a 20 minutos.

Em regiões de baixa prevalência da infecção pelo HIV (< 1% da população geral), o valor preditivo positivo de um único teste pode não ser suficientemente alto. Em geral, o aumento da prevalência da infecção na população, incrementa a probabilidade de que o indivíduo com resultado positivo esteja realmente infectado⁽⁴⁾.

Uma vez que o valor preditivo⁽³⁾ do teste de triagem

depende da prevalência da infecção pelo HIV na população, bem como da sensibilidade e especificidade do teste, um único teste rápido não permite o diagnóstico da infecção pelo HIV no Brasil.

Para definir sua utilidade no diagnóstico da infecção pelo HIV no

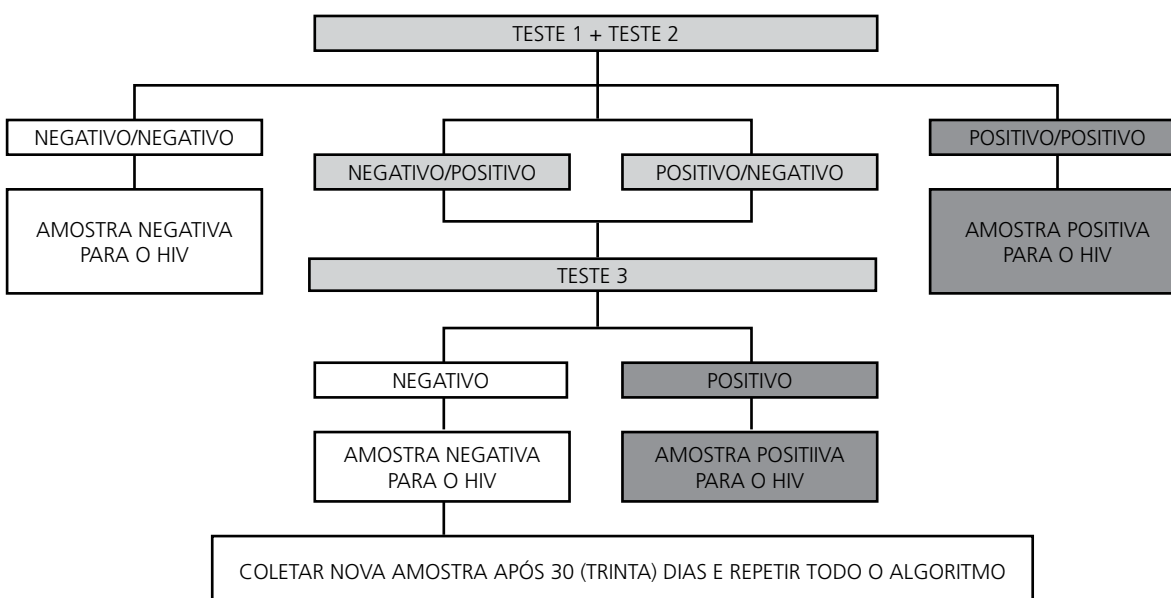
Brasil, o Ministério da Saúde, em cooperação com o *Centers for Disease Control* (CDC), promoveu uma avaliação do desempenho dos testes registrados no país, comparando sua sensibilidade e especificidade ao Elisa e Western blot.

Essa avaliação permitiu a elaboração de um algoritmo para o diagnóstico da infecção pelo HIV utilizando-se somente testes rápidos, a partir de dois diferentes tipos de teste, denominados Teste 1 (T1) e Teste 2 (T2), realizados em paralelo, para toda e qualquer amostra coletada. Se os dois testes iniciais apresentarem resultados positivos, a amostra será considerada positiva para o HIV. Da mesma forma, se os dois testes apresentarem resultados negativos, a amostra será considerada negativa para o HIV. Um terceiro teste, ou Teste 3 (T3), será utilizado somente quando os testes iniciais (T1 e T2) apresentarem resultados discordantes, sendo que o T3 definirá o resultado da amostra (Figura 2).

3 Valor preditivo negativo – É a proporção de indivíduos com resultado negativo que não estão infectados.
Valor preditivo positivo – É a proporção de indivíduos com resultado positivo que estão infectados.

Figura 2

Algoritmo de testes rápidos para detecção de anticorpos anti-HIV em indivíduos com idade acima de 18 meses



Uma vez aplicado o algoritmo, não há necessidade de se realizar os testes confirmatórios para concluir o diagnóstico da infecção pelo HIV, uma vez que os testes rápidos distribuídos pelo Ministério da Saúde já foram comparados com o “algoritmo laboratorial”, tendo apresentado igual desempenho. Além disso, todos os aspectos abordados na Portaria nº 34/SVS/MS, de 28 de julho de 2005, deverão ser observados.

Cabe enfatizar que existem fatores biológicos que podem limitar a acurácia dos testes. Para garantir a qualidade do resultado dos mesmos, é necessária a implementação de um Programa para Garantia da Qualidade⁽¹⁾.

Referências bibliográficas

- 1 - Constantine N. HIV Antibody Assays. HIV InSite Knowledge Base Chapter.
- 2 - Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garret PE, Schumacher RT, Peddada L, Heldebrant C, Smith R, Conrad A, Kleinman SH, Busch MP. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS 2003, 17;1871-1879.
- 3 - Branson, BM. Rapid tests for HIV Antibody. AIDS Rev 2000; 2: 76-83.
- 4 - World Health Organization. Rapid HIV tests: guidelines for use in HIV testing and counseling services in resource-constrained settings. Geneva, 2004.
- 5 - Ferreira Jr OC, Ferreira C, Riedel M, Widolin MRV, Barbosa-Júnior A. For the HIV Rapid Test Study Group. Evaluation of rapid tests for anti-HIV detection in Brazil. AIDS 2005, 19 (suppl 4):S70-S75.
- 6 - Diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV – Testes de triagem – Brasília: Ministério da Saúde, Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS, 1997. (Série TELELAB).
- 7 - _____ Portaria N. 59, 28 de janeiro de 2003. Diário Oficial da União. Brasília, 30 de janeiro de 2003.
- 8 - _____ Portaria n. 34, de 28 de julho de 2005. Diário Oficial da União. Brasília, 29 de julho de 2005. Seção 1, p-77-78.

Anexo 1

PORTARIA nº 59, DE 28 DE JANEIRO DE 2003

Procedimentos seqüenciados para detecção de anticorpos anti-HIV em indivíduos com idade acima de dois anos. (*)

Com o objetivo de realizar a detecção de anticorpos anti-HIV para o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV, é exigido o cumprimento rigoroso dos procedimentos seqüenciados, agrupados em três etapas:

Etapa I - Triagem Sorológica

Etapa II - Confirmação Sorológica por meio da realização de um segundo imunoensaio em paralelo ao teste de Imunofluorescência Indireta para o HIV-1 (IFI/HIV-1) ou ao teste de Imunoblot para HIV.

Etapa III - Confirmação Sorológica por meio da realização do teste de Western blot para HIV-1 (WB/HIV-1).

Todos os conjuntos de diagnóstico utilizados deverão estar obrigatoriamente registrados no Ministério da Saúde.

Etapa I - Triagem Sorológica

Todos os laboratórios que realizam testes para detecção de anticorpos anti-HIV para o diagnóstico laboratorial deverão adotar, obrigatoriamente, a realização de um imunoensaio, nesta primeira etapa de testes de qualquer amostra de soro ou plasma. O imunoensaio utilizado não poderá ser de avaliação rápida (teste rápido) e deverá ser capaz de detectar anticorpos anti-HIV-1 e anti-HIV-2.

A) as amostras não-reagentes, terão seu resultado definido como “Amostra Negativa para HIV”;

B) as amostras reagentes ou inconclusivas devem ser submetidas:

B.1) ao segundo imunoensaio em paralelo ao teste de Imunofluorescência Indireta para HIV-1 ou ao teste de Imunoblot para HIV. O segundo imunoensaio deverá ter princípio metodológico e/ou antígenos distintos do primeiro imunoensaio utilizado.

B.2) diretamente ao teste de Western blot.

As etapas subsequentes, II e III, destinam-se à confirmação do diagnóstico sorológico.

Etapa II - Confirmação Sorológica por meio de um segundo imunoensaio em paralelo ao teste de Imunofluorescência Indireta (IFI) para o HIV-1 ou ao teste de Imunoblot para HIV.

O Ministério da Saúde colocará à disposição dos laboratórios públicos o ensaio confirmatório de Imunofluorescência Indireta.

Os laboratórios que não dispuserem deste teste deverão realizar o teste de Imunoblot ou o teste de Western blot.

Para interpretação do teste de Imunoblot deverão ser observados os critérios adotados pelo fabricante do conjunto de diagnóstico.

A) As amostras não-reagentes no segundo imunoensaio e negativas nos testes de Imunofluorescência Indireta ou de Imunoblot terão seu resultado definido como “Amostra Negativa para HIV-1”, ou “Amostra Negativa para HIV”, respectivamente, de acordo com o ensaio realizado.

B) As amostras reagentes no segundo imunoensaio e positivas nos testes de Imunofluorescência Indireta ou de Imunoblot terão seu resultado definido como “Amostra Positiva para HIV-1” ou “Amostra Positiva para HIV”, respectivamente, de acordo com o ensaio realizado. É obrigatória a coleta de uma segunda amostra para repetir a Etapa I visando a confirmar a positividade da primeira amostra.

C) As amostras não-reagentes ou inconclusivas no segundo imunoensaio e positivas ou indeterminadas nos testes de Imunofluorescência Indireta ou de Imunoblot deverão ser submetidas ao teste Western blot (Etapa III).

D) As amostras reagentes ou inconclusivas no segundo imunoensaio e negativas ou indeterminadas nos testes de Imunofluorescência Indireta ou de Imunoblot, deverão ser submetidas ao teste Western blot (Etapa III).

Etapa III - Confirmação Sorológica pelo Teste Western blot (WB)

Para interpretação do teste Western blot, deverão ser observados os seguintes critérios:

■ Amostra não-reagente: ausência de bandas

■ Amostra reagente: presença de, no mínimo, 2 (duas) bandas dentre as: gp 160/120; gp 41; p24.

■ Amostra indeterminada: qualquer outro padrão de bandas diferente dos descritos anteriormente.

- A) As amostras negativas terão seu resultado definido como “Amostra Negativa para HIV-1” e poderão ser submetidas à investigação de soroconversão ou pesquisa de anticorpos anti-HIV-2.
- B) Amostras positivas no teste Western blot terão seu resultado definido como “Amostra Positiva para HIV-1”. É obrigatória a coleta de uma segunda amostra para repetir a Etapa I visando a confirmar a positividade da primeira amostra.
- C) As amostras indeterminadas terão seu resultado definido como “Amostra Indeterminada para HIV-1” e poderão ser submetidas à investigação de soroconversão ou pesquisa de anticorpos anti-HIV-2.

Recomendações:

■ Investigação de soroconversão:

Para investigação de anticorpos, recomenda-se proceder à coleta de uma segunda amostra 30 dias após a emissão do resultado da primeira amostra e repetir o conjunto de procedimentos seqüenciados descritos nesta Portaria. Podem ser também utilizados outros testes baseados na detecção de antígenos ou de ácido nucléico. O resultado definitivo da infecção deve ser baseado na soroconversão completa.

■ Investigação de HIV-2

Após a realização de todas as etapas obrigatórias e também recomendadas para a detecção de anticorpos anti-HIV-1, em amostras com resultado indeterminado, recomenda-se realizar a investigação de HIV-2 quando os dados epidemiológicos forem sugestivos de infecção por este vírus ou se os dados clínicos forem compatíveis com a infecção HIV/aids.

Observações:

- 1) As amostras com resultado definido como positivo deverão ter o resultado da primeira amostra liberado com a ressalva, por escrito, de que se trata de um resultado parcial e que somente será considerado como definitivo após a análise da segunda amostra.
- 2) Para amostras com resultado definido como positivo será obrigatório proceder à coleta de uma segunda amostra e repetir a etapa de triagem sorológica descrita acima, para confirmar a positividade da primeira amostra, preferencialmente em um intervalo de até 30 dias após a emissão do resultado referente à primeira amostra. Caso o resultado do

teste dessa segunda amostra seja não-reagente ou inconclusivo, deverão ser cumpridas todas as etapas do conjunto de procedimentos seqüenciados. Em caso de resultados conclusivos discordantes na primeira e segunda amostra, deverá ser coletada uma terceira amostra e realizados todos os testes para a conclusão do diagnóstico.

- 3) Sempre que os resultados da segunda amostra forem diferentes dos obtidos com a primeira amostra, será preciso considerar a possibilidade de ter havido troca de amostras ou algum erro inerente aos procedimentos de realização dos testes.
- 4) O laboratório que emitiu o primeiro laudo deverá realizar a análise da segunda amostra para a confirmação da positividade da primeira amostra. No caso de recusa por parte da pessoa a que se refere o primeiro laudo em permitir a coleta da segunda amostra, deverá a mesma firmar Termo de Responsabilidade indicando os motivos da recusa.
- 5) A detecção de anticorpos anti-HIV em crianças com idade inferior a dois anos não caracteriza infecção devido à transferência dos anticorpos maternos anti-HIV através da placenta, sendo necessária a realização de outros testes complementares para a confirmação do diagnóstico.
- 6) Deverão constar dos laudos laboratoriais do diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV:

■ as metodologias e os antígenos virais utilizados em cada imunoensaio, e

■ a seguinte informação: “O Diagnóstico Sorológico da infecção pelo HIV somente poderá ser confirmado após a análise de no mínimo 02 (duas) amostras de sangue coletadas em momentos diferentes.

(*) Essa portaria será republicada em virtude da alteração quanto à idade para aplicação do diagnóstico usando anticorpos anti-HIV, que passa a considerar a idade acima de 18 meses ao invés de 2 anos.

Fluxograma da Portaria 59

Anexo 2**PORTARIA nº 34/SVS/MS, DE 28 DE JULHO DE 2005**

Regulamenta o uso de testes rápidos para diagnóstico da infecção pelo HIV em situações especiais.

O SECRETÁRIO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhe confere o Art.36 do Decreto nº. 4.726, de 9 de junho de 2003, e considerando:

Que o conhecimento do *status* sorológico da infecção pelo HIV e a precocidade do diagnóstico torna possível a adoção de medidas que possibilitam a interrupção da cadeia de transmissão, além de permitir uma atenção adequada para os indivíduos infectados;

Que, em alguns locais do país, há a ausência de uma rede de laboratórios que permita um atendimento eficiente e integral da demanda de testes anti-HIV existente;

Que o Ministério da Saúde promoveu uma avaliação do uso dos testes rápidos, que validou o seu uso para o diagnóstico da infecção pelo HIV; e

A necessidade de buscar alternativas para a ampliação do acesso ao diagnóstico da infecção pelo HIV, em atendimento aos princípios da equidade e da integralidade da assistência, bem como da universalidade de acesso aos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde, resolve:

Art. 1º Regulamentar a realização de testes rápidos para diagnóstico de infecção pelo HIV em serviços de saúde e maternidades, como estratégia de ampliação do acesso ao diagnóstico da infecção pelo HIV.

Art. 2º O diagnóstico da infecção pelo HIV poderá ser realizado em serviços de saúde localizados em áreas de difícil acesso e maternidades, em parturientes que não tenham sido testadas para o anti-HIV no pré-natal.

Parágrafo único. Nos demais casos em que haja necessidade da implantação dessa estratégia, de acordo com a definição da Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS/MS, utilizar-se-ão os testes rápidos para detecção de anticorpos anti-HIV.

Art. 3º O procedimento de realização dos testes rápidos somente poderá ser feito de acordo com normatização definida pela SVS/MS, a partir do resultado do estudo de avaliação dos referidos testes, conforme

disposto no Anexo desta Portaria.

Parágrafo único. Os procedimentos seqüenciados de que trata o Anexo desta Portaria somente poderão ser aplicados em serviços de saúde e de acordo com cronograma de implantação estabelecido pela SVS/MS.

Art. 4º Os testes rápidos para o diagnóstico da infecção pelo HIV serão realizados exclusivamente por profissionais de saúde capacitados, segundo programa de treinamento a ser definido pela SVS/MS.

Art. 5º O diagnóstico da infecção pelo HIV utilizando-se testes rápidos somente poderá ser utilizado em indivíduos com idade acima de 18 (dezoito) meses.

Art. 6º Todos os laboratórios públicos, privados e conveniados que realizam testes para detecção de anticorpos anti-HIV deverão seguir, obrigatoriamente, o disposto na Portaria nº 59/GM, de 28 de janeiro de 2003.

Art. 7º As instituições privadas poderão realizar os testes rápidos com recursos próprios, desde que:

- I. Adquiram os testes definidos pela SVS/MS;
 - II. Desenvolvam programa de treinamento para a realização dos testes rápidos, que deverá ser submetido para apreciação e aprovação da SVS/MS; e
 - III. Atendam ao disposto no Anexo desta Portaria.
- Art. 8º O Ministério da Saúde, por meio da SVS, responsabilizar-se-á pela aquisição e distribuição dos testes rápidos aos serviços de saúde e maternidades públicas, onde achar pertinente a aplicação destes.

§ 1º Os testes rápidos deverão ser submetidos a uma análise de controle no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/FIOCRUZ, antes da conclusão do processo licitatório para a sua aquisição.

§ 2º A aquisição será efetivada após atender:

- a) aprovação do INCQS/FIOCRUZ; e
- b) registro no Ministério da Saúde.

9º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Jarbas Barbosa da Silva Júnior

Anexo 3**Procedimentos seqüenciados para realização do diagnóstico da infecção pelo hiv utilizando-se testes rápidos em indivíduos com idade acima de 18 (dezoito) meses**

Com o objetivo de realizar o diagnóstico da infecção pelo HIV, utilizando-se os testes rápidos, é exigido o cumprimento rigoroso dos procedimentos seqüenciados de acordo com o seguinte algoritmo:

Todos os conjuntos de diagnóstico utilizados deverão estar obrigatoriamente registrados no Ministério da Saúde e deverão ter sido submetidos a uma análise de controle.

Os serviços de saúde que realizam testes rápidos para o diagnóstico da infecção pelo HIV deverão adotar, obrigatoriamente, a realização de dois testes - T1 e T2 - em paralelo, nesta primeira etapa de testes de qualquer amostra de sangue total, soro ou plasma. Os dois primeiros imunoenaios deverão apresentar valores de sensibilidade de 100% na análise de controle a ser realizada no INCQS/FIOCRUZ.

- a) As amostras negativas nos dois testes rápidos terão seu resultado definido como “Amostra negativa para HIV”;
- b) As amostras que apresentarem resultados positivos nos dois testes rápidos terão seu resultado definido como “Amostra positiva para HIV”;

Em caso de resultados discordantes nos dois primeiros ensaios, a amostra deverá ser submetida a um terceiro teste rápido - T3, que deverá apresentar valor igual ou superior a 99,5% de especificidade na análise de controle a ser realizada no INCQS.

- a) Quando o terceiro teste apresentar resultado positivo, a amostra será considerada “positiva para HIV”;
- b) Quando o terceiro teste apresentar resultado negativo, a amostra será considerada “negativa para o HIV”. Nesse caso, recomenda-se proceder à coleta de uma segunda amostra, 30 dias após a emissão do resultado da primeira amostra e repetir todo o conjunto de procedimentos seqüenciados.

OBSERVAÇÕES:

- 1) A detecção de anticorpos anti-HIV em crianças com idade inferior a 18 meses não caracteriza infecção, devido à transferência dos anticorpos maternos anti-HIV através da placenta, sendo necessária a realização de outros testes complementares para a confirmação do diagnóstico.
- 2) Deverão constar dos laudos do diagnóstico da infecção pelo HIV o nome do ensaio e as metodologias de cada conjunto de diagnóstico.
- 3) Todos os conjuntos de diagnóstico deverão ser capazes de detectar anticorpos anti-HIV-1 e anti-HIV-2.

Algoritmo de testes rápidos para detecção de anticorpos anti-hiv em indivíduos com idade acima de 18 meses

Abordagem inicial do adulto infectado pelo hiv e imunizações

Este capítulo abordará as recomendações do Programa Nacional de DST e Aids, do Ministério da Saúde, para auxiliar o clínico no atendimento inicial de pessoas com diagnóstico recente que apresentem manifestações oportunistas, pois nesse caso a abordagem será direcionada para o manejo dessas condições.

Consultas iniciais

Um dos objetivos da avaliação inicial de uma pessoa com diagnóstico recente de infecção pelo HIV é estabelecer uma sólida relação médico-paciente.

O uso de uma linguagem acessível ao paciente é fundamental para explicar aspectos essenciais da infecção causada pelo HIV, bem como a importância da avaliação clínico-laboratorial e do tratamento.

Os itens listados abaixo servem como um roteiro para estruturar a abordagem a partir das necessidades individuais de cada paciente. É importante que esses objetivos sejam complementados nas consultas subsequentes à primeira:

- Identificar alguma condição que exija intervenção imediata, como sinais e sintomas sugestivos de manifestações oportunistas;
- Avaliar a necessidade de indicar imunizações e de iniciar profilaxia de infecções oportunistas;
- Avaliar o nível de conhecimento do paciente sobre a doença e fornecer informações acessíveis;
- Identificar necessidades incluindo cuidados de saúde mental, quando apropriado;
- Explicar o significado da infecção pelo HIV e sua evolução, enfatizando o impacto favorável da terapia anti-retroviral (TARV), quando indicada, na qualidade de vida e na sobrevivência;

- Abordar métodos de transmissão e prevenção de forma compreensível, incluindo aspectos relacionados às parcerias sexuais;
- Realizar exame físico completo e solicitar os exames de avaliação laboratorial inicial;
- Iniciar a discussão sobre a história de vida do paciente, suas expectativas e medos;
- Abordar a sexualidade e o desejo de paternidade ou maternidade, quando pertinente;
- Abordar o uso de álcool e outras drogas;
- Avaliar a necessidade de apoio social;
- Investigar a história familiar, particularmente para doenças cardiovasculares, dislipidemias e doenças metabólicas.

História e exame físico iniciais

A **Tabela 1** detalha aspectos que devem ser pesquisados na história inicial, tais como tempo de diagnóstico, co-morbidades, uso prévio de TARV, condições e hábitos de vida. Não devem ser esgotados na primeira consulta, mas complementados nos atendimentos subsequentes. Podem ser abordados pelo médico ou pela equipe de saúde, conforme as particularidades de cada serviço.

Como a infecção pelo HIV é uma doença de caráter sistêmico, é necessário, além do exame físico geral, estar particularmente atento aos sinais clínicos sugestivos de manifestações da doença. A **Tabela 2** lista sistemas que frequentemente expressam alguma manifestação clínica associada à infecção pelo HIV.

Tabela 1**Aspectos a serem abordados nos atendimentos iniciais**

Necessidades e informações para o manejo	Aspectos a serem abordados
Reação emocional ao diagnóstico	Avaliar o apoio familiar e social
Informações específicas sobre a infecção pelo HIV	■ Revisar a data do primeiro exame anti-HIV ■ Documentação do teste ■ Tempo provável de soropositividade ■ Situações de risco para infecção ■ Presença ou história de doenças oportunistas ■ Contagem de CD4+ ou carga viral anterior ■ Uso anterior de TARV* e eventos adversos prévios ■ Compreensão sobre a doença: explicação sobre transmissão, história natural, significado da contagem CD4+, carga viral e TARV
Abordagem do risco	■ Vida sexual ■ Utilização de preservativos ■ História de sífilis e outras DST ■ Abuso de tabaco, álcool e outras drogas ■ Uso injetável de drogas ■ Interesse em reduzir os danos à saúde
História médica atual e passada	■ História de doença mental ■ História de tuberculose: PPD, doença e tratamento ■ Outras doenças ■ Hospitalização ■ Uso de práticas complementares e/ou alternativas
História reprodutiva	■ Desejo de ter filhos ■ Métodos contraceptivos
História social	■ Discutir a rede de apoio social (família, amigos, ONG) ■ Condições de domicílio ■ Condições de alimentação ■ Emprego ■ Aspectos legais
História familiar	■ Doenças cardiovasculares ■ Dislipidemias ■ Diabetes

*Terapia Anti-Retroviral

Tabela 2**Sistemas comumente associados a manifestações da infecção pelo HIV no exame inicial, em pacientes assintomáticos***

Órgãos e sistemas	Orientações/manifestações associadas
Pele	■ Pesquisar sinais de dermatite seborréica, foliculite, micose cutânea, molusco contagioso, Sarcoma de Kaposi
Cabeça e pescoço	■ Realizar, sempre que possível, fundoscopia quando CD4 < 200 ■ Na orofaringe, pesquisar candidíase oral e/ou leucoplasia pilosa
Linfonodos	■ Pesquisar linfadenopatias
Abdome	■ Pesquisar hepatomegalia ou esplenomegalia
Neurológico	■ Pesquisar sinais focais e avaliar estado cognitivo
Genital Anal e perianal	■ Examinar a região, pesquisando corrimento, úlceras e verrugas (HPV)

*Esta lista não é exhaustiva e apenas ressalta aspectos mais importantes a serem avaliados

Avaliação do risco cardiovascular

O aparecimento dos distúrbios metabólicos secundários ao uso de anti-retrovirais vem modificando o cuidado em HIV e aids. Um dos efeitos mais importantes é o risco de eventos cardiovasculares. A investigação da presença de risco cardiovascular entre pessoas com infecção pelo HIV tem potenciais benefícios na modificação do estilo de vida e auxilia a abordagem das dislipidemias.

Recomenda-se que seja feita avaliação do risco cardiovascular global como rotina em toda pessoa com infecção pelo HIV, utilizando a escala de Framingham (**Nível de Evidência 2c, Grau de Recomendação B**).

Prevenção

Além da adoção de um estilo de vida que inclua atividade física rotineira e alimentação adequada, é necessário abordar especificamente as medidas de prevenção da transmissão do HIV o mais precocemente possível.

Essa abordagem tem o objetivo de prevenir a transmissão do HIV para outras pessoas, evitar a reinfecção e a aquisição de outros agravos, como Sífilis, vírus da hepatite B (HBV) e/ou vírus da hepatite C (HCV).

Entre as medidas que devem ser sistematicamente realizadas na atenção aos portadores do HIV estão:

- Aconselhar o paciente para reduzir as situações de risco relacionadas a exposições sexuais e uso de drogas, incluindo práticas orais desprotegidas;
- Pesquisar sintomas e tratar DST, reduzindo o risco de reinfecção pelo HIV;
- Estimular a avaliação das parcerias sexuais;
- Discutir sobre uso de álcool e outras drogas na perspectiva da redução de danos, quando pertinente;
- Disponibilizar insumos de prevenção (preservativos, gel, seringas e agulhas descartáveis para UDI) e orientar o portador sobre o uso correto dos mesmos.

O médico tem um papel central em auxiliar seus pacientes a reduzir exposições de risco e adotar práticas seguras. A valorização da relação médico-paciente tem papel essencial em todos os aspectos da atenção médica.

Avaliação laboratorial inicial

A abordagem laboratorial no início do acompanhamento clínico de pacientes assintomáticos precede e auxilia a avaliação do benefício de iniciar terapia anti-retroviral (TARV), permitindo complementar a avaliação da condição geral de saúde, bem como pesquisar a presença de co-morbidades.

A contagem de linfócitos T-CD4+ estabelece o risco de progressão para aids e morte; portanto, é o indicador laboratorial mais importante em pacientes assintomáticos, para definir o momento de iniciar o tratamento. Para esse grupo de pacientes, a carga viral (CV) tem maior importância quando a contagem de linfócitos T-CD4+ estiver próxima a 350/mm³, auxiliando a estimar a intensidade da deterioração imunológica no período até a próxima consulta agendada, apoiando assim a decisão de iniciar o tratamento.

A **Tabela 3** indica os exames sugeridos para estruturar a abordagem laboratorial inicial e sua frequência de realização para pacientes que não estão em terapia anti-retroviral.

O PPD é um importante marcador de risco para o desenvolvimento de tuberculose. Quando negativo, deve ser repetido anualmente para orientar a indicação de quimioprofilaxia (QP) com isoniazida (INH) (ver cap. 12). Como parte dessa avaliação, antes de iniciar a QP, deve-se excluir tuberculose ativa usando critérios clínicos, exame de escarro e radiografia de tórax.

A infecção pelo HIV eleva o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa em indivíduos com tuberculose (TB) latente, sendo o mais importante fator de risco para TB identificado até hoje (**Nível de Evidência 2b, Grau de Recomendação B**). Vários estudos mostraram que em pacientes infectados pelo HIV, com prova tuberculínica positiva (PPD $\geq$ 5 mm), a quimioprofilaxia com INH é efetiva em prevenir a TB (**Nível de Evidência 2c, Grau de Recomendação B**).

Tabela 3**Exames laboratoriais iniciais e periodicidade para pacientes assintomáticos – adaptado do *Guidelines Johns Hopkins***

Exame	Inicial	Periodicidade	Comentário
Hemograma	Sim	Repetir cada 3–6 meses	Repetir com maior frequência em sintomáticos ou quando em uso de drogas mielotóxicas
Contagem Linfócitos T-CD4+	Sim	Repetir cada 3-6 meses	Repetir quando valores discrepantes e com maior frequência quando há tendência à queda
Carga Viral (CV)	Sim	Repetir quando Linfócitos T-CD4 próximo a 350 células/mm ³	A CV auxilia a decisão de iniciar TARV em pacientes assintomáticos com contagens de linfócitos T- CD4 entre 350 e 200 células/mm ³
Avaliação hepática e renal	Sim	Repetir 1 x ao ano	Repetição com maior frequência em pacientes em tratamento
Exame básico de urina	Sim		Pesquisa de proteinúria associada ao HIV
Exame parasitológico de fezes	Sim		
Citopatológico de colo de útero	Sim	Repetir a cada 6 meses	Se normal, repetição anual
Citopatológico anal	Considerar		Pessoas que tenham prática receptiva anal. Está relacionado com presença de HPV
PPD	Sim	Repetir anualmente, caso o inicial seja não-reator	Nos casos com história de contato com tuberculose ou anteriormente PPD > 5 mm, já está indicada a quimioprofilaxia, não sendo, portanto, necessário realizar o PPD
Anti-HVA	Opcional		Triagem somente para candidatos* a vacina
HBs Ab e Anti-HBc	Sim		Indicar vacina caso sejam negativos
Anti-HCV	Sim		Repetir anualmente em pessoas com exposição
VDRL	Sim	Repetir anualmente em pessoas sexualmente ativas	
Raio-X de tórax	Sim		Cicatriz de TB sem tratamento prévio indica profilaxia com INH
IgG para Toxoplasma	Sim	Repetir anualmente, caso negativo	
Sorologia para HTLV I e II	Considerar		Apenas em pacientes com manifestações neurológicas sugestivas e/ou quando CD4 elevado e discrepante
Sorologia para Chagas	Sim		Pacientes oriundos de área endêmica
Dosagem de lipídios	Sim	Repetir pré-tratamento para monitorar dislipidemia	
Glicemia de jejum	Sim	Repetir cada 3-4 meses para pacientes em TARV	

* São considerados candidatos a vacina pessoas portadoras de vírus B ou C da hepatite C, homens que fazem sexo com homens, UDI.

Imunizações

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

Sempre que possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência grave (contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 200 células/mm³ – **Tabela 4**), até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o uso de terapia anti-retroviral, o que proporciona melhora na resposta vacinal e reduz o risco de complicações pós-vacinais.

A administração de vacinas com vírus vivos atenuados em pacientes com imunodeficiência deve ser condicionada à análise individual de risco-benefício

e não deve ser realizada em casos de imunodepressão grave.

A **Tabela 5** aborda o esquema vacinal básico para adultos e adolescentes que vivem com HIV.

A vacina para febre amarela não tem eficácia e segurança estabelecidas para pacientes portadores do HIV. Pode ser recomendada levando-se em consideração a condição imunológica do paciente e a situação epidemiológica local **Tabela 6**.

A imunogenicidade e eficácia da vacina contra hepatite B são inferiores em pacientes imunodeprimidos em relação aos imunocompetentes. Doses maiores e/ou número aumentado de doses são necessários para indução de anticorpos em níveis protetores. Por este motivo, são recomendadas quatro doses de vacina contra hepatite B, com o dobro da dose habitual (Tabela 7).

As recomendações para profilaxia de infecção pneumocócica, *Influenzae* e hepatite em PVHA estão resumidas na **Tabela 7**.

Tabela 4

Parâmetros imunológicos para tomada de decisão em imunizações com vacinas de bactérias ou vírus vivos em pacientes HIV+ com mais de 13 anos de idade

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

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

Tabela 5

Esquema vacinal para adolescentes ≥ 13 anos e adultos infectados com HIV

Vacina	Esquema
Hib	Duas doses com intervalo de dois meses nos menores de 19 anos não vacinados.
VZ*	Não há dados que respaldem seu uso de rotina em adultos e adolescentes HIV+ suscetíveis à varicela. Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica.
Febre Amarela*	Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e epidemiológica da região e, se necessário, aplicar conforme a Tabela 6.
DT	Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos; gestantes devem seguir o calendário habitual.

*Contra-indicada em gestantes

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

Tabela 6

Recomendações para vacinação contra febre amarela em adultos e crianças com 13 anos ou mais de idade infectados pelo HIV, de acordo com o número de linfócitos T CD4+ e regiões de risco

Contagem de Linfócitos T-CD4+ em células/mm ³	Risco da região		
	Alto risco	Médio Risco	Baixo Risco
> 350	Indicar vacinação	Oferecer vacinação*	Não vacinar
200 – 350	Oferecer vacinação*	Não vacinar	Não vacinar
< 200	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar

*O médico responsável pela decisão deverá explicar ao paciente o risco/benefício, levando em conta a possibilidade de não-resposta à vacina, a possibilidade de eventos adversos e o risco epidemiológico local da infecção pelo vírus da febre amarela.

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

Tabela 7

Recomendações para profilaxia da infecção pneumocócica e hepatite

Agravo	Indicações	Doses
Hepatite A1,2	Para todos os indivíduos suscetíveis à hepatite A (anti-HAV negativo) portadores de hepatopatia crônica, incluindo portadores crônicos do vírus da hepatite B e/ou C	Vacina contra hepatite A duas doses (0 e 6 meses).
Hepatite B1,2	Para todos os indivíduos suscetíveis à hepatite B (anti-HBc negativo)	Vacina contra hepatite B: dobro da dose recomendada pelo fabricante em quatro doses (0, 1, 2 e 6 ou 12 meses).
Streptococcus pneumoniae ³	Para indivíduos com contagem de linfócitos T-CD4+ >200 céls/mm ³	Vacina PS 23-valente, 1 dose IM. Repetir a cada cinco anos.
Influenza ¹	Para todos, anualmente, antes do período de influenza	Vacina inativada trivalente contra o vírus influenza: uma dose anual (0,5 ml) IM.

¹ Apesar de existirem dados que confirmam o benefício clínico dessas vacinas em indivíduos infectados pelo HIV, acredita-se que aqueles pacientes que desenvolverem anticorpos terão certo grau de proteção. Alguns autores consideram que a vacinação pode estimular a replicação do HIV, apesar de um estudo observacional de vacinação contra influenza em indivíduos infectados pelo HIV não ter identificado nenhum efeito adverso dessa vacina na sobrevivência das pessoas, inclusive com o uso de múltiplas doses (comunicação pessoal, John W. Ward, M.D., CDC). Esta possível replicação induzida pela vacinação deve ser menos relevante na vigência da TARV. Entretanto, devido a esta possibilidade teórica de aumento da carga de HIV circulante após a vacinação, o risco de transmissão durante a gravidez pode estar aumentado e a vacinação deve ser adiada até o início da TARV.

² A vacina contra hepatite B no Brasil é recomendada para recém-nascidos, pessoas menores de 20 anos de idade e para todos os adultos com risco acrescido para hepatite B. Deve-se evitar o uso da vacina conjugada (hepatite A e B) devido à diferença de dose da vacina contra hepatite B.

³ A vacinação pode ser oferecida para pacientes que tenham a contagem de linfócitos T-CD4+ <200 células/mm³, apesar de a eficácia ser possivelmente menor. A revacinação cinco anos após a primeira dose é considerada opcional, assim como a revacinação em intervalos menores de tempo quando a contagem de linfócitos T-CD4+ no momento da primeira dose for < 200 células/mm³ e depois se elevar acima de 200 células/mm³ devido à TARV. Alguns autores acreditam que a vacinação pode aumentar a replicação do HIV.

Adesão ao tratamento

Está bem estabelecido na literatura que a supressão viral é essencial para a longa efetividade do tratamento anti-retroviral e que a supressão parcial leva à falha virológica mais precoce e emergência de resistência viral. Portanto, com a potência atual da terapia anti-retroviral, a adesão torna-se uma das mais importantes variáveis que interferem na efetividade do primeiro esquema anti-retroviral.

Para garantir a supressão viral sustentada, é necessário que o paciente tome mais de 95% das doses prescritas; ressalva-se que esses dados foram extraídos de estudos que utilizaram IP não-potencializados e que ainda não existem resultados definitivos de estudos que comparem Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN) e Inibidores da Protease potencializados com ritonavir (IP/r) e sua relação com adesão em longo prazo.

Os fatores que influenciam a adesão ao tratamento são múltiplos e podem estar relacionados a diferentes aspectos, tais como:

- O tratamento: eficácia do regime prescrito, efeitos adversos, posologias incompatíveis com as atividades diárias do paciente, grande número de comprimidos, interações medicamentosas, perda da motivação no decorrer do tempo ou necessidade de restrição alimentar.
- A pessoa que vive com HIV: as percepções e interesse do paciente sobre seu tratamento e doença, desconhecimento da importância do tratamento, dificuldade em compreender a prescrição, falta de informação sobre as consequências da má adesão, presença de seqüelas de manifestações oportunistas (principalmente neurológicas), condições materiais de vida, presença eventual de depressão, entre outros fatores.

- A organização do serviço/equipe de saúde: horários de consultas e dispensação de medicamentos inflexíveis e não adaptados à rotina do usuário, barreiras de acesso ao serviço, ausência de atividades direcionadas à adesão, falta de vínculo entre usuário e equipe de saúde: a discriminação a algumas populações (particularmente usuários de álcool e outras drogas, travestis e pessoas em situação de exclusão social), entre outros, também dificulta a adesão.

Não se pode prever a adesão a partir da “personalidade” ou “comportamento” do paciente. É um fenômeno fortemente ligado à vivência ao longo do tratamento e podem surgir mudanças durante todo esse período. Não é um processo linear. Dificuldades ocorrem ao longo do tempo, com momentos de maior ou menor adesão para todos os pacientes. Portanto, não é uma característica do paciente “ser aderente”, mas sim uma condição momentânea o “estar aderente”.

O início da TARV é relatado em alguns estudos como um dos momentos mais importantes na história das Pessoas que Vivem com HIV (PVH). Em pacientes em terapia inicial, estudos observacionais sugerem que o aparecimento de efeitos adversos é um dos fatores que levam à perda da adesão, incluindo os efeitos transitórios como náuseas, vômitos e dor abdominal.

O convívio diário com preconceitos e discriminação, especialmente no trabalho e entre a família, também pode contribuir para a baixa adesão. Além disso, opiniões e atitudes negativas relacionadas à medicação também aparecem em alguns estudos como fatores que podem influenciar a adesão ao tratamento, como, por exemplo, as crenças de que “tomar muito remédio faz mal” ou que não é bom fazer uso da medicação por períodos longos.

Em geral, os pacientes não abordam espontaneamente suas dificuldades relacionadas à adesão. Ao mesmo tempo, quando o profissional de saúde pergunta se o paciente tem tomado seus medicamentos corretamente, em geral recebe respostas genéricas e estereotipadas. Em contrapartida, a equipe de saúde pode identificar as dificuldades de adesão do paciente, quando estimulado a falar sobre sua vida cotidiana e sobre a forma como usa os medicamentos.

Drogas ilícitas freqüentemente constituem um tabu e seus padrões de uso não são abordados pelos profissionais de saúde. Os estereótipos associados ao uso de drogas dificultam que os usuários sejam abordados em sua singularidade, impedindo que a equipe de saúde os auxilie em dificuldades específicas. O uso do álcool é considerado um importante fator associado à falta de adesão ao tratamento de doenças crônicas em geral, tendo-se apresentado como um desafio para as pessoas que vivem com HIV/aids.

No entanto, há estudos que indicam o estilo de vida caótico de alguns usuários de álcool e outras drogas como fator determinante para a não-adesão, e não o uso de drogas em si.

No Brasil, faz parte do “senso comum” da população que bebidas alcoólicas e medicamentos não podem ser utilizados concomitantemente. Esse “conceito” pode contribuir para que mesmo pessoas com alta adesão ao tratamento, e que fazem “uso social” de álcool, suspendam a medicação (“feriado do tratamento”) para consumir bebidas alcoólicas, ainda que socialmente.

Entre os fatores que estão associados à melhoria da adesão, incluem-se: a confiança do paciente no tratamento, suporte social adequado, experiência do médico e regularidade nas consultas.

O início do tratamento, as trocas de esquema e a ocorrência de efeitos adversos são momentos essenciais de reforço à adesão ao tratamento. O apoio à adesão deve começar mesmo antes do início da terapia anti-retroviral, persistindo ao longo de todo tratamento, conforme as necessidades de cada paciente, mesmo para aqueles considerados inicialmente como “aderentes” (Documento de Diretrizes de Adesão, PN-DST/AIDS, 2007).

Portanto, além do início do tratamento, o médico deve estar atento a todas as etapas do seguimento clínico, especialmente a mudança de esquema anti-retrovi-

ral, as possíveis variações de humor (como nas reações depressivas) e no medo de enfrentar o diagnóstico e de revelá-lo à família ou ao(a) parceiro(a).

Algumas intervenções que resultam em impacto positivo na adesão ao tratamento incluem uma combinação de estratégias, tais como fornecimento de informação sobre a doença e o tratamento, aconselhamento e mensagens escritas.

Portanto, é essencial que o paciente tenha conhecimentos básicos sobre a doença e seu tratamento, as formas de transmissão (essencial para a prevenção secundária), a história natural da doença, o significado e utilidade dos exames laboratoriais (como a contagem de linfócitos CD4+ e a carga viral) e os possíveis efeitos adversos em curto e longo prazos. Tendo acesso às informações e promovendo a própria autonomia, o paciente se fortalece para enfrentar as adversidades trazidas pela doença e seu tratamento.

A oferta pelos serviços de saúde de ações direcionadas à adesão, tais como grupos, consulta individual, interconsultas, garantia de atendimento fora da data agendada, atividades na comunidade e no domicílio, são importantes particularmente para populações sob maior risco de má adesão ao tratamento (Documento de Diretrizes de Adesão, PN DST/AIDS, 2007).

Referências bibliográficas

- 1 - Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendenin NJ. Predictors of optimal virologic response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13:1873-1880.
- 2 - Raboud JM, Harris M, Rae S, Montaner JS. Impact of adherence on duration of virological suppression among patients receiving combination antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2002;3:118-124.
- 3 - Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21- 30.
- 4 - Remien RH, Hirk AE, Johnson MO, Weinhardt LS, Whittier D, Le GM. Adherence to medication treatment: a qualitative

- study of facilitators and barriers among a diverse sample of HIV+ men and women in four US cities. *AIDS Behav.* 2003;7(1):61-72.
- 5 - Wilson HS, Hutchinson SA, Holzemer WL. Reconciling incompatibilities: a grounded theory of HIV medication adherence and symptom management. *Qual Health Res.* 2002;12(10):1309-22.
 - 6 - d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients: ICONA Study Group. *AIDS.* 2000;14:499-507.
 - 7 - Murphy DA, Roberts KJ, Hoffman D, Molina A, Lu MC. Barriers and successful strategies to antiretroviral adherence among HIV-infected monolingual Spanish-speaking patients. *AIDS Care.* 2003;15(2):217-30.
 - 8 - Laws MB, Wilson IB, Bowser DM, Kerr SE. Taking antiretroviral therapy for HIV infection: learning from patients' stories. *J Gen Intern Med.* 2000;15(12):848-58.
 - 9 - Malcolm SE, Ng JJ, Rosen RK, Stone VE. An examination of HIV/AIDS patients who have excellent adherence to HAART. *AIDS Care.* 2003;15(2):251-61.
 - 10 - Remien RH, Bastos FI, Berkman A, Terto Jr V, Raxach JC, Parker RG. Universal access to antiretroviral therapy may be the best approach to "Do no harm" in developing countries: the Brazilian experience. *AIDS.* 2003;17(5):786-7.
 - 11 - Vervoort SVCJM, Borleffs JCC, Hoepelman AIM; Grypdonck MHF. Adherence in antiretroviral therapy: a review of qualitative studies. *AIDS.* 2007;21(3):271-81.
 - 12 - Ware NC, Wyatt MA, Tugenberg T. Adherence, stereotyping and unequal HIV treatment for active users of illegal drugs. *Soc Sci Med.* 2005;61(3):565-76.
 - 13 - Burmann WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis – epidemiology and effect on the outcome of treatment. *Chest.* 1997;111(5):1168-73.
 - 14 - Cox WM, Blount JP, Crowe PA, Singh SP. Diabetic patients' alcohol use and quality of life: relationships with prescribed treatment compliance among older males. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20(2):327-31.
 - 15 - Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH, Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care.* 1996;8(3):261-9.
 - 16 - Vervoort SVCJM, Borleffs JCC, Hoepelman AIM; Grypdonck MHF. Adherence in antiretroviral therapy: a review of qualitative studies. *AIDS.* 2007;21(3):271-81.
 - 17 - Nemes MIB. Aderência ao tratamento por anti-retrovirais em serviços públicos no Estado de São Paulo. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.
 - 18 - Ware NC, Wyatt MA, Tugenberg T. Adherence, stereotyping and unequal HIV treatment for active users of illegal drugs. *Soc Sci Med.* 2005;61(3):565-76.
 - 19 - Malcolm SE, Ng JJ, Rosen RK, Stone VE. An examination of HIV/AIDS patients who have excellent adherence to HAART. *AIDS Care.* 2003;15(2):251-61.
 - 20 - Mesquita F, Doneda D, Gandolfi D, Nemes MI, Andrade T, Bueno R, et al. Brazilian response to the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome epidemic among injection drug users. *Clin Infect Dis.* 37(Supl 5):382-5.
 - 21 - Nemes MIB. Aderência ao tratamento por anti-retrovirais em serviços públicos no Estado de São Paulo. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.
 - 22 - Vervoort SVCJM, Borleffs JCC, Hoepelman AIM; Grypdonck MHF. Adherence in antiretroviral therapy: a review of qualitative studies. *AIDS.* 2007;21(3):271-81.
 - 23 - Laws MB, Wilson IB, Bowser DM, Kerr SE. Taking antiretroviral therapy for HIV infection: learning from patients' stories. *J Gen Intern Med.* 2000;15(12):848-58.
 - 24 - Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, et al. A prospective study of adherence and viral load in a large multicenter cohort of HIV-infected women. *AIDS.* 2002;16:2175- 2182.
 - 25 - McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 2868-2879.

Critérios para início de tratamento

Definir o melhor momento para iniciar o tratamento anti-retroviral é uma das mais importantes decisões no acompanhamento de uma pessoa infectada pelo HIV. Apesar de os benefícios do diagnóstico precoce estarem claramente demonstrados, muitos pacientes têm acesso tardio ao diagnóstico da infecção, o que determina pior prognóstico.

Os principais objetivos do tratamento anti-retroviral são:

- Reduzir morbidade e mortalidade associadas ao HIV;
- Melhorar a qualidade de vida;
- Preservar e quando possível restaurar o sistema imunológico;
- Suprimir de forma sustentada a replicação viral.

A terapia anti-retroviral não deve ser iniciada até que a importância da adesão ao tratamento seja entendida e aceita pelo paciente, objetivo que deve ser buscado pelas equipes e serviços de saúde, estabelecendo-se uma relação de coresponsabilidade entre estes e o paciente.

Conforme discutido no capítulo 5, é essencial reforçar o impacto positivo do tratamento, em médio e longo prazos, no momento em que se decide iniciar a terapia. Adicionalmente, é necessário detectar as dificuldades de compreensão e de outros obstáculos à adesão ao tratamento, garantindo o acesso do paciente à informação clara sobre:

- O objetivo do tratamento;
- O significado dos exames de carga viral e de contagem de linfócitos T-CD4+;

- A necessidade de adesão ao regime terapêutico proposto;
- Os efeitos adversos precoces e tardios, sua potencial transitoriedade e a possibilidade de manejo;
- Os medicamentos que compõem o esquema e seus mecanismos de ação;
- Interrupções indesejáveis associadas ao uso recreativo de bebidas alcoólicas e drogas recreacionais;
- A importância de adequação dos hábitos alimentares;
- O desenvolvimento de atividades físicas rotineiras;
- A realização periódica das consultas e dos exames de seguimento.

Pode ser mais difícil demonstrar o benefício da terapia anti-retroviral para os pacientes em estágio assintomático da infecção pelo HIV.

A terapia anti-retroviral não é uma emergência e só deve ser iniciada quando as devidas avaliações, clínica e laboratorial, forem realizadas, determinando, dessa forma, o grau de imunodeficiência existente e o risco de progressão da doença.

Como a contagem de linfócitos T-CD4+ é o principal marcador prognóstico da infecção pelo HIV, não há necessidade de avaliações da carga viral plasmática com intervalo inferior a seis meses para aqueles indivíduos que não iniciaram o tratamento e com contagens de linfócitos T-CD4+ acima de 500 células/mm³. Na ausência de tratamento, o índice médio de queda do CD4 é de 4% ao ano para cada 1 log de cópias/ml de RNA-HIV.

A carga viral plasmática não deve ser verificada antes de quatro semanas após a resolução de qualquer infecção intercorrente ou vacinação, devido a elevações transitórias, causadas pelo fenômeno de transativação heteróloga (**Nível de evidência 2c, Grau de recomendação B**)

Quando iniciar o tratamento anti-retroviral

O benefício da terapia anti-retroviral altamente ativa já foi claramente demonstrado em pacientes com doença sintomática avançada e naqueles que, apesar de assintomáticos, apresentam imunodeficiência acentuada expressa na contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200/mm³. Atualmente, em nosso país, estão disponíveis quatro classes de anti-retrovirais, mais potentes, menos tóxicos e com posologia confortável, em esquemas que tornam possível apenas uma ou duas doses diárias.

Nos primeiros anos de utilização da TARV, apenas 40 a 60% das pessoas em tratamento apresentavam supressão máxima da replicação viral (carga viral inferior a 50 cópias/ml) após um ano de tratamento. Ensaios clínicos randomizados, realizados mais recentemente, indicam que o sucesso virológico do primeiro esquema situa-se em torno de 80%. Em estudos de coortes, resultados semelhantes são observados, com redução na proporção de falha virológica e, por conseguinte, melhoras imunológica e clínica.

Em pessoas assintomáticas com contagem de linfócitos T-CD4+ acima de 350/mm³ não se recomendou iniciar o tratamento, já que os benefícios não estão suficientemente claros para contrabalançar potenciais riscos da terapia anti-retroviral.

O tratamento deve ser recomendado em indivíduos assintomáticos, com contagem de linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+) entre 200 e 350/mm³. Quanto mais próxima de 200 células/mm³ estiver a contagem de T-CD4+, maior é o risco de progressão para aids, especialmente se associada à carga viral plasmática elevada (maior que 100.000 cópias/mm³). Nesses indivíduos, a decisão de iniciar o tratamento dependerá da tendência de queda da contagem de linfócitos T-CD4+ e/ou de elevação da carga viral, da motivação do paciente para iniciar o tratamento, sua capacidade de adesão e a presença de co-morbidades.

Para as pessoas assintomáticas com contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e 350/mm³, o Comitê Assessor adotou a recomendação de início mais precoce do tratamento anti-retroviral, em relação ao documento anterior, com o objetivo de evitar que a contagem de linfócitos T-CD4+ se aproxime de 200/mm³ (**Nível de evidência 2b, Grau de recomendação B**).

Caso o tratamento não seja iniciado nessa situação, as avaliações laboratoriais deverão ser realizadas em intervalos curtos, inferiores aos quatro meses indicados na rotina, com a finalidade de detectar uma piora imunológica. Quando não for possível a realização frequente da contagem de linfócitos T-CD4+, nos indivíduos assintomáticos com contagens T-CD4+ entre 200 e 350/mm³, o tratamento deve ser iniciado para evitar as deteriorações clínica e imunológica (esta última definida como uma queda da contagem de linfócitos T-CD4+ superior a 25%) nas semanas ou meses subsequentes (**Nível de evidência 2b, Grau de recomendação B**).

A presença de sintomas ou manifestações clínicas associadas à imunodeficiência relacionada ao HIV, mesmo quando não definidoras de aids, sugere a necessidade de iniciar o tratamento anti-retroviral, independentemente dos parâmetros imunológicos, devendo essa decisão ser considerada individualmente.

As indicações para iniciar a terapia anti-retroviral (TARV) em pacientes co-infectados com tuberculose serão discutidas em detalhes no capítulo 11.

O paciente deve ter clareza sobre a importância do primeiro esquema anti-retroviral como o momento de maior possibilidade de supressão da replicação viral e da resposta imunológica. A taxa de resposta virológica a tratamentos subsequentes é progressivamente menor após cada falha.

O **Quadro 1** define os critérios para início da terapia em pacientes infectados pelo HIV.

Em situações excepcionais em que não há possibilidade de se realizar contagem de linfócitos T-CD4+, a introdução de terapia anti-retroviral e de quimioprophilaxias para infecções oportunistas deve

ser considerada mesmo para pacientes assintomáticos, quando o total de linfócitos estiver abaixo de 1.200/mm³ no hemograma, especialmente se a dosagem de hemoglobina estiver abaixo de 13 g/dl. Nessa situação,

é grande a probabilidade de a contagem de linfócitos T-CD4+ estar abaixo de 200 células/mm³, uma vez que a contagem de linfócitos T-CD4+ corresponde aproximadamente a 20% dos linfócitos totais.

Quadro 1

Recomendações para início de terapia anti-retroviral

Assintomáticos sem contagem de linfócitos T-CD4+ disponível ou CD4+ > 350	Não tratar ⁽¹⁾ (Nível de evidência 5, Grau de recomendação D)
Assintomáticos com CD4 entre 200 e 350 células/mm ³	Recomendar tratamento ⁽²⁾ (Nível de evidência 2b, Grau de recomendação B)
Assintomáticos com CD4 <200 células/mm ³	Tratar + quimioprofilaxia para IO ⁽³⁾ (Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B)
Sintomáticos ⁽⁴⁾	Tratar + quimioprofilaxia para IO ⁽³⁾ (Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B)

1. Na impossibilidade de acesso à contagem de linfócitos T-CD4+, a terapia anti-retroviral e as profilaxias primárias devem ser consideradas para pacientes com menos de 1.200 linfócitos totais/mm³ (ou queda anual maior que 33%), especialmente se hemoglobina < 10g/dl (ou queda anual maior que 11,6%), pela grande probabilidade da contagem de linfócitos T-CD4+ ser < 200/mm³ (J Acquir Immune Defic Syndr. 2005. 99: 620-625).

2. Quanto mais próxima de 200 células/mm³ for a contagem de linfócitos

T-CD4+ e/ou maior a carga viral (particularmente > 100.000 cópias/ml), mais forte será a indicação para início da terapia anti-retroviral.

3. IO = infecções oportunistas: pneumonia por *P. jirovecii* (*P. carinii*) quando CD4 < 200 células/mm³; toxoplasmose quando CD4 < 100 células/mm³ e presença de IgG anti-toxoplasma.

4. Considerar também os sintomas e manifestações não definidores de aids.

Escolha do esquema inicial (como iniciar)

Com que esquemas deve ser iniciada a terapia?

A decisão do médico em relação ao esquema anti-retroviral inicial deve considerar alguns fatores, tais como:

- Potencial de adesão ao regime prescrito;
- Potência e toxicidade imediata e em longo prazo;
- Presença de co-morbidades;
- Uso concomitante de outros medicamentos;
- Adequação do esquema à rotina de vida do paciente;
- Interação com a alimentação;
- Custo dos medicamentos.

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três drogas: dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) associados a um Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN) ou a um Inibidor da Protease reforçado com ritonavir (IP/r) (**Nível de evidência 1ª, Grau de recomendação A**).

Achados de metanálise de 53 ensaios clínicos randomizados avaliando a terapia inicial em 48 semanas de seguimento mostram equivalência na proporção da resposta virológica ao esquema inicial entre pacientes que recebem 2 ITRN + ITRNN (efavirenz) e 2 ITRN + IP/r (**Nível de evidência 1ª, Grau de recomendação A**) (Bartlett et al. AIDS 2006). Um ensaio clínico randomizado (ACTG 5142) que comparou diretamente (comparação “cabeça-a-cabeça”) esquemas iniciais de tratamento anti-retroviral, combinações envolvendo 2 ITRN e efavirenz (ITRNN) com 2 ITRN e lopinavir/r (IP/r) demonstrou que, na análise de intenção

de tratamento, os resultados de supressão viral (carga viral < 50 cópias/ml) nos pacientes do grupo efavirenz (89% de supressão viral) foram superiores ao grupo lopinavir/r (77%).

Particularmente, em estratégias de terapia sequencial, não existem dados publicados de longo prazo que permitam definir qual é a abordagem associada com melhores resultados. Por outro lado, vários estudos comparativos envolvendo pacientes virgens de tratamento mostram que as taxas de sucesso virológico (medido pela proporção de indetectabilidade viral) nos esquemas contendo 2 ITRN + ITRNN foram, na maioria, equivalentes às taxas obtidas nos grupos que usaram esquemas contendo IP ou IP/r (Bartlett et al. AIDS 2006).

Além disso, esquemas que utilizam 2 ITRN + ITRNN são, em geral, de posologia mais simples, o que provavelmente facilita a adesão ao tratamento. Adicionalmente, a longa meia-vida do efavirenz pode permitir uma maior flexibilidade no horário de tomada, embora possa haver maior risco de falha quando ocorrem perdas de doses.

Diante dos resultados de equivalência dos esquemas com 2 ITRN + ITRNN em relação aos esquemas com 2 ITRN + IP/r, e por vantagens potenciais no manejo anti-retroviral, o Comitê optou por sugerir esquemas com ITRNN como primeira opção (**Nível de evidência 1ª, Grau de recomendação A**) **Quadro 2** e esquemas com IP com o reforço farmacológico do ritonavir (IP/r), como alternativos para o início de terapia anti-retroviral em pacientes virgens de tratamento (**Nível de evidência 1ª, Grau de recomendação A**)

Via de regra, eventos adversos, particularmente dislipidemia e resistência periférica à insulina, parecem ser menos frequentes com o uso de esquemas contendo ITRNN.

Quadro 2	
Esquemas preferenciais para terapia inicial	
Preferencial	2 ITRN + ITRNN (Nível de evidência 1ª, Grau de recomendação A)
Alternativo	2 ITRN + IP/r (Nível de evidência 1ª, Grau de recomendação A)

Os inibidores de protease potencializados com ritonavir (IP/r) oferecem maior barreira genética à resistência do que os inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN). Isso significa que para que se desenvolva resistência a um IP/r, há necessidade de um número maior de mutações do que para o desenvolvimento de resistência a ITRNN. De fato, a resistência a qualquer IP/r resulta do acúmulo de mutações, enquanto apenas uma mutação para ITRNN confere resistência completa ao efavirenz e à nevirapina. Em consequência disso, a barreira genética dos esquemas contendo IP/r também é maior. O estudo que comparou lopinavir/r com efavirenz em esquema de terapia inicial mostrou que a falha virológica (decorrente de mutações de resistência) foi mais frequente com o esquema baseado em efavirenz (Riddler et al., 2006). Além disso, a frequência de mutações no gene da transcriptase reversa associadas à resistência à lamivudina (M184V) e mutações para ITRN (NAM) é mais alta na falha com ITRNN do que na falha com IP/r. A análise de resistência nas falhas com ATV/r, FPV/r e SQV/r em outros estudos também mostrou frequência mais baixa de M184V e NAM do que com IP não potencializado (Gathe et al 2004).

A consequência prática desses fatos é a menor “proteção” da dupla de ITRN quando o esquema é baseado em ITRNN. Isso significa que, principalmente quando o esquema ARV é baseado em ITRNN, o período de falha deve ser reduzido ao máximo. Deve-se considerar precocemente a troca para que se evite o acúmulo de mutações de ITRN e não se percam opções de resgate (Nível de evidência 1ª, Grau de recomendação A).

Com que drogas deve ser iniciada a terapia?

Escolha da dupla de ITRN

A associação zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) é a mais estudada em ensaios clínicos randomizados: apresenta resposta virológica equivalente a outras combinações de 2 ITRN e habitualmente é bem tolerada (Bartlett et al. AIDS 2006). Possui a vantagem de ser disponível em co-formulação (contribuindo para a comodidade posológica), é amplamente utilizada em todo mundo e apresenta menor custo comparativo dentro da classe, o que fortalece a sustentabilidade do acesso universal ao tratamento.

Em relação à comparação entre os ITRN para associação com a lamivudina (3TC) na terapia inicial, cabe salientar que a zidovudina (AZT), o abacavir (ABC), a didanosina de absorção entérica (ddI EC) e o tenofovir (TDF) possuem eficácia virológica semelhante.

Entretanto, o AZT e o ddI EC têm um perfil de toxicidade menos favorável, no que concerne aos efeitos adversos metabólicos (incluindo a lipodistrofia em longo prazo) e hematológicos associados ao AZT e à pancreatite e neuropatia periférica associadas ao ddI. O ABC pode causar a síndrome de hipersensibilidade e o TDF pode causar nefrotoxicidade em alguns casos.

Pelo exposto, a associação AZT/3TC foi mantida como a dupla de ITRN de primeira escolha para compor o esquema anti-retroviral inicial (Nível de evidência 1b, Grau de recomendação A).

Nos casos de intolerância ao AZT, a didanosina entérica (ddI EC) ou o tenofovir (TDF) permanecem como alternativas para substituí-lo, sempre combinados com a lamivudina (Nível de evidência 1b, Grau de recomendação A). Recomenda-se evitar o uso de AZT em casos de anemia (Hb < 10,0) e/ou neutropenia (neutrófilos < 1 000) (Nível de evidência 5, Grau de recomendação D).

Nos pacientes que usam AZT, a toxicidade hematológica é um dos principais efeitos adversos que resultam na modificação do tratamento. Nos casos de anemia e/ou neutropenia após seu início, com tendência consistente de queda dos glóbulos vermelhos e/ou brancos, que leve a potencial prejuízo ao paciente, o AZT deve ser substituído. A lipodistrofia é um efeito adverso do AZT que ocorre com longo tempo de uso,

geralmente não sendo evidenciado antes de um ano; seu aparecimento deve acarretar a troca por outro ITRN com menor perfil de toxicidade.

O abacavir permanece recomendado na terapia inicial apenas nas situações de intolerância ao AZT, ao ddI EC e ao TDF, pois seu custo elevado não se traduz em benefício proporcional quando comparado às outras opções.

A estavudina (d4T) permanece sendo a última opção para substituir o AZT, devido ao acúmulo de dados científicos e clínicos confirmando a forte associação entre uso do d4T e desenvolvimento de lipoatrofia e dislipidemia (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**). A dupla ddI/d4T continua excluída da terapia inicial devido ao maior potencial de toxicidade (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**). Para os pacientes que estão em uso de estavudina na terapia inicial, deve ser considerada redução da dose para 30 mg duas vezes ao dia.

Um resumo das principais vantagens e desvantagens das associações de ITRN recomendadas para a terapia inicial encontra-se no **Quadro 3**.

Escolha do ITRNN

Esquemas que utilizam 2 ITRN + ITRNN são de posologia mais simples, facilitam a adesão ao tratamento, apresentam tempo de supressão viral mais prolongado e, de modo geral, têm perfil de toxicidade

mais favorável. Portanto, os esquemas com ITRNN são preferenciais na terapia inicial (**Nível de evidência 1ª, Grau de recomendação A**) (Shafer RM et al NEJM 2003, INITIO Trial Lancet 2006).

Conforme discutido anteriormente, atenção especial deve ser dada ao risco de falha terapêutica (capítulo 8). Devido à sua baixa barreira genética, a identificação de falha terapêutica determina a realização do teste de genotipagem e a troca do esquema o mais precocemente possível (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**).

Em relação a essa classe, os dois ITRNN disponibilizados no Brasil são o efavirenz (EFZ) e a nevirapina (NVP). Um ensaio clínico randomizado (ECR) aberto, o 2NN, comparou esquemas combinados de 2 ITRN + EFZ vs. NVP e não foi capaz de estabelecer a equivalência entre a NVP e o EFZ (van Leth et al. Lancet 2004).

Quanto à escolha dos ITRNN, o efavirenz (EFZ) continua sendo preferencial à nevirapina (NVP), exceto em gestantes. Essa opção está fundamentada na sua elevada potência de supressão viral, na comprovada eficácia em longo prazo e no menor risco de efeitos adversos sérios. (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**).

Quadro 3

Vantagens e desvantagens das associações de ITRN e ITRNN recomendadas para terapia inicial

Associação de ITRN	Vantagens	Desvantagens
AZT + 3TC	■ Dupla de ITRN estudada e empregada há mais tempo ■ Ampla experiência clínica ■ Disponíveis separadamente ou em co-formulação ■ Desenvolvimento gradual e seqüencial de mutações ■ Boa eficácia por tempo prolongado ■ Baixo custo	■ Duas tomadas diárias ■ Devem ser ingeridos com alimentos para maior tolerância ■ Toxicidade hematológica, mitocondrial, lipoatrofia, hiperlactatemia/ acidose láctica ■ Mutações "TAM" podem gerar resistência aos ITRN
ddI EC + 3TC	■ Possibilidade de baixo número de comprimidos e dose única diária	■ Poucos estudos comparativos ■ Perfil de toxicidade: pancreatite, neuropatia periférica, hiperlactatemia/ acidose láctica
TDF + 3TC	■ Possibilidade de dose única diária ■ Boa eficácia ■ Ausência de toxicidade mitocondrial ■ Perfil favorável de resistência	■ Custo elevado ■ Interações medicamentosas com ddI, atazanavir, lopinavir ■ Redução da densidade óssea ■ Toxicidade renal ■ Seleção de mutação K65R que reduz sensibilidade também a ABC e ddI

Os efeitos adversos mais relacionados ao EFZ, como tonturas, alterações do sono, sonhos vívidos e alucinações, costumam desaparecer após as primeiras duas a quatro semanas de uso (ver discussão no item 7.7). Como esses efeitos podem ser exacerbados com o uso concomitante de álcool, são frequentes os relatos de interrupção do EFZ em ocasiões em que o paciente ingere bebidas alcoólicas, como, por exemplo, em finais de semana. É necessário que o médico aborde o uso recreativo concomitante de álcool e outras drogas preventivamente, aconselhando o paciente para que o medicamento não seja interrompido, conforme discutido no capítulo 11.

A indicação do efavirenz deve ser evitada em pessoas que necessitam ficar em vigília durante a noite, como por exemplo, motoristas, guardas noturnos, pilotos e profissionais de saúde, devido aos riscos ocasionados pelos efeitos neuropsiquiátricos.

A NVP é uma opção ao EFZ em algumas situações, como em mulheres que desejam engravidar ou durante a gestação. Entretanto, a NVP apresenta maior toxicidade hepática, exantema (7% dos casos) e risco de desencadear síndrome de Stevens-Johnson. Além disso, outros relatos sugerem que a NVP está associada a risco de hepatotoxicidade em mulheres com contagem de linfócitos T-CD4+ ≥ 250 células/mm³ e em homens com linfócitos T-CD4+ ≥ 400 células/mm³ e seu uso nessas situações deve ser evitado.

Quando indicado iniciar tratamento com NVP, suas doses devem ser escalonadamente aumentadas para diminuir o risco de efeitos adversos, notadamente o exantema. Inicia-se com um comprimido ao dia durante os primeiros 14 dias, seguindo-se da dose plena de um comprimido a cada 12 horas a partir do 15º dia.

Os cuidados para interrupção do ITRNN do esquema anti-retroviral serão discutidos no capítulo 8 – “Falha Terapêutica e Manejo da Resistência Viral”.

Escolha do IP

Aspectos que dizem respeito às vantagens e desvantagens da utilização da classe de IP na terapia inaugural foram discutidos anteriormente. A combinação de IP com ritonavir como adjuvante farmacológico tem como vantagens: a) proporcionar níveis sanguíneos do IP mais elevados, estáveis e por tempo mais prolongado; b) menor risco de mutações que confirmam resistência viral.

Esquemas que incluem a associação de IP/r estão relacionados à maior elevação nas contagens de linfócitos T-CD4+; por outro lado, é mais frequente a ocorrência de dislipidemias envolvendo esquemas com IP/r, quando comparados a associações que envolvem ITRNN, particularmente o efavirenz.

Na falha virológica, os esquemas com IP/r demonstram menor número de mutações de resistência na transcriptase reversa do que os esquemas com ITRNN, corroborando a hipótese de maior proteção de resistência à dupla de ITRN conferida pelo IP/r.

Portanto, sempre que for escolhido um dos IP para compor o esquema inicial, está recomendado seu uso potencializado por ritonavir (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**).

Caso a escolha da terapia inicial envolva um esquema composto por um inibidor da protease, o lopinavir/r (LPV) deve ser o IP/r preferencial, baseado na experiência de uso, no maior número de estudos clínicos com seguimento de pacientes em longo prazo e na alta potência e durabilidade que confere aos esquemas anti-retrovirais (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**).

A associação atazanavir/r (ATV/r) é considerada a combinação de inibidores da protease alternativa. Cabe ressaltar que as doses de atazanavir potencializado com ritonavir são 300 mg e 100mg, respectivamente.

Convém salientar que a combinação LPV/r está associada à maior ocorrência de dislipidemia comparativamente a outras combinações de IP/r, particularmente no caso do ATV/r. O ATV/r como alternativa ao LPV/r amplia as opções de escolha na classe dos IP, já que tem um distinto perfil de toxicidade e maior facilidade posológica, ainda que tenha sido avaliado em ECR com pequeno número de pacientes e curto tempo de seguimento (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**) (Wood R et al JAIDS 2004).

A disponibilização de dois IP/r com características distintas permite levar em conta o perfil de cada paciente, individualizando a escolha do esquema inicial.

O Comitê Assessor recomenda, nos casos em que a escolha da terapia inicial envolva uma combinação incluindo inibidor da protease, que a associação LPV/r seja a 1ª opção de escolha na terapia inaugural (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**), e o ATV potencializado pelo ritonavir (ATV/r) a segunda opção da classe (**Nível de evidência 1b, Grau de recomendação B**).

Nesse sentido, a opção de ATV sem ritonavir foi mantida, exclusivamente, para os raros casos de pacientes virgens de tratamento que não toleram ritonavir, mesmo na dose de 100 mg por dia, como uma alternativa ao LPV/r e ao ATV/r. Quando não potencializado com ritonavir, a dose do ATV deverá ser de 400mg/dia.

De forma geral, o saquinavir/r e o fosamprenavir/r permanecem como opção de resgate (capítulo 8 - Falha Terapêutica).

As principais desvantagens do LPV/r são a dificuldade de adesão em longo prazo e seus eventos adversos, particularmente efeitos metabólicos.

O ATV/r está mais relacionado à icterícia. Nas situações em que causar alterações estéticas importantes para o paciente pode-se determinar sua substituição por outro IP.

Aconselhamento, orientações, seguimento clínico e laboratorial após o início do tratamento

Conforme discutido no capítulo 5, o início do tratamento faz com que o paciente reviva experiências anteriores como, por exemplo, o momento do diagnóstico, exigindo suporte adequado a essa situação. Dessa forma, é importante identificar se a rede de apoio social do paciente é suficiente para a situação, podendo ser necessário o apoio psicossocial da equipe de saúde.

Os primeiros seis meses de terapia anti-retroviral correspondem a um período crítico para o futuro do tratamento; e o apoio é fundamental e deve ser dado de forma individualizada, conforme as necessidades de cada paciente. São recomendáveis consultas clínicas freqüentes – no período entre duas e três semanas após o início da terapia – e posteriormente com intervalos mais longos entre as reavaliações, à medida que o paciente se adapta à nova rotina. Nos casos de diagnóstico tardio e de pessoas com comprometimento clínico e dificuldades sociais importantes, as reavaliações devem ser ainda mais freqüentes.

Após o início da TARV, é recomendável realizar hemograma, plaquetometria, perfil lipídico e provas de avaliação hepática (TGO e TGP) em até 30 dias, particularmente nas situações de deficiência imunológica grave. Posteriormente, os controles periódicos podem ser realizados a cada três a quatro meses.

Quadro 4

Drogas e combinações preferenciais e alternativas

Grupo farmacológico	1ª escolha /custo diário em US\$	2ª escolha/custo diário em US\$
2 ITRN	AZT+3TC (1,305)	ddl EC +3TC (2,196) ou TDF ¹ + 3TC(4,456)
ITRNN	EFZ ² (0,456)	NVP ³ (0,790)
IP	LPV/r (2,740)	ATV/r ⁴ (6,102)

Abreviaturas:

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo

AZT = zidovudina; ddl EC = didanosina entérica;

3TC = lamivudina; TDF = tenofovir

ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo

EFZ = efavirenz; NVP = nevirapina

IP = inibidor da protease; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; LPV = lopinavir; ATV = atazanavir

(1) Caso a alternativa TDF + 3TC seja utilizada com IP, indicar sempre a associação IP/r

(2) O EFZ deve ser prescrito preferencialmente à NVP, exceto em gestantes.

(3) A NVP deve ser usada com cautela em mulheres com CD4 $\geq$ 250 células/mm³ devido ao risco elevado de hepatotoxicidade.

(4) O ATV sempre deve ser associado ao ritonavir em esquemas ATV/r.

Recomenda-se a avaliação periódica da função renal, com uréia, creatinina, cálculo da depuração da creatinina endógena (DCE) e exame qualitativo de urina, especialmente quando for necessário o uso de tenofovir.

O teste tuberculínico (PPD) deverá ser repetido anualmente nos pacientes não reatores. Os pacientes com contagens de linfócitos CD4+ < 200 mm³ na avaliação inicial devem repetir o PPD logo que seja evidenciada restauração imunológica (elevação para contagens ≥ 200 células/mm³). Essa recomendação não se aplica a pacientes com história pregressa de tratamento para tuberculose ou que já tenham realizado quimioprofilaxia com isoniazida (QP).

Efeitos adversos mais comuns nas primeiras semanas de tratamento anti-retroviral

Náuseas, anorexia, cefaléia, alterações no paladar, mal estar e insônia são freqüentes nas primeiras quatro semanas de uso da zidovudina. O paciente deve ser orientado a persistir com a medicação, pois após esse período, tais efeitos desaparecem, com melhora consi-

derável do apetite. A cefaléia pode persistir em alguns pacientes, porém raramente chega a ser necessária a substituição do medicamento.

Conforme já discutido, o AZT deverá ser suspenso quando ocorrer anemia e/ou neutropenia após seu início, desde que exista uma tendência consistente de queda dos glóbulos vermelhos e/ou brancos que leve a potencial prejuízo ao paciente.

A lamivudina habitualmente é bem tolerada nas primeiras quatro semanas de terapia inicial, sendo rara a ocorrência de efeitos adversos. Eventualmente podem ocorrer pancreatite ou neuropatia periférica.

O ddI EC é melhor tolerado que a apresentação tamponada; entretanto, pode ocasionar náuseas, vômitos, diarreia e anorexia, principalmente logo após seu início. Atenção especial é necessária ao risco de pancreatite, podendo determinar hiperamilasemia com ou sem dor abdominal ou até mesmo quadro grave de pancreatite aguda. Tais efeitos podem ocorrer nas primeiras quatro semanas, mas geralmente são mais tardios. A polineuropatia periférica, quando ocorre, é mais tardia.

Tabela 1

Exames laboratoriais para monitoramento da eficácia, toxicidade após início do tratamento e periodicidade

Exame	Nos primeiros 30 dias	Periodicidade	Comentário
Hemograma	Sim	Repetir em intervalos de três a quatro meses	Identifica mielotoxicidade do AZT
Contagem CD4+		Repetir em intervalos de três a quatro meses	Repetir quando valores discrepantes
Carga Viral (CV)	Sim	Repetir em intervalos de três a quatro meses	Repetir quando valores discrepantes
TGO e TGP	Sim	Repetir em intervalos de três a quatro meses	Identifica hepatotoxicidade
Uréia, creatinina e DCE	Sim	Repetir em intervalos de três a quatro meses quando em uso de medicamentos nefrotóxicos	Pesquisa de alterações associadas ao TDF
Exame básico de urina	Sim	Repetir em intervalos de três a quatro meses quando em uso de medicamentos nefrotóxicos	Pesquisa de alterações associadas ao TDF
Dosagem de lipídios	Sim	Repetir em intervalos de três a quatro meses	
Glicemia de jejum	Sim	Repetir em intervalos de três a quatro meses	

O TDF é normalmente bem tolerado. O risco de toxicidade renal associado ao uso de TDF é de 1,5/1000 pacientes/ano e pode cursar com elevação da uréia e creatinina (redução de depuração estimada), disfunção tubular proximal (Síndrome de Fanconi) e diabetes insipidus. A disfunção tubular proximal resulta na perda renal de aminoácidos, glicose, ácido úrico, bicarbonato e proteínas de baixo peso molecular, demonstrada laboratorialmente através do aumento da beta-2 microglobulina urinária, glicosúria, fosfatúria, hipouricemia, hiperuricúria, hipofosforemia, hipocalcemia e acidose metabólica.

Os principais efeitos adversos do efavirenz estão relacionados ao sistema nervoso central, tais como tonturas com “sensação de embriaguez”, sonolência ou insônia, dificuldade de concentração logo após a tomada do medicamento e sonhos vívidos (sensação forte de realidade), que podem tornar o medicamento intolerável. O paciente deve ser orientado sobre tais efeitos e informado de que normalmente desaparecem ao final das primeiras quatro semanas de tratamento.

Outra manifestação que pode ocorrer no início do tratamento com EFZ é o aparecimento de exantema geralmente maculopapular (1,7%), podendo evoluir para formas graves como a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica.

A principal reação adversa no início do tratamento com nevirapina (NVP) se caracteriza pelo aparecimento de exantema (7% dos casos), geralmente maculopapular do tipo eritema multiforme. Até 0,5% dos pacientes que desenvolvem exantema progridem para síndrome de Stevens-Johnson ou para necrólise epidérmica tóxica. Dos pacientes que apresentam este tipo de reação alérgica à nevirapina, 40% não apresentam alergia cruzada com o efavirenz.

A nevirapina deve ser suspensa quando o exantema cutâneo decorrente de seu uso for extenso, comprometer mucosas, for associado a manifestações semelhantes a um resfriado e/ou ocorrência de linfadenopatias.

Os principais efeitos adversos relatados com o lopinavir/r após o início do tratamento são diarreia (14 a 24%), náuseas, fezes mal formadas, astenia, dor abdominal, cefaléia, vômitos e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia. A diarreia pode ser manejada com adequações de dieta e medicamentos sintomá-

ticos, como a loperamida. Outros efeitos adversos menos frequentes incluem: hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilasemia.

De modo geral, o atazanavir/r é bem tolerado. Náuseas, vômitos, diarreia, exantema, cefaléia e tontura, dentre outros sintomas, foram relatados pelos pacientes nos diversos estudos clínicos. No entanto, o principal efeito adverso do atazanavir/r foi o aumento da bilirrubina total, às custas, principalmente, da fração indireta (35 a 47% dos casos), com icterícia em alguns casos.

A ocorrência de icterícia clínica pode afetar a imagem e auto-estima do paciente, devendo, portanto, ser cuidadosamente avaliada e considerada sua suspensão quando houver desconforto para o paciente. Elevação das transaminases pode ocorrer em cerca de 2 a 7% dos casos.

Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SRI)

A ocorrência da Síndrome Inflamatória associada à Reconstituição Imune (SRI) tornou-se mais frequente após a introdução da terapia anti-retroviral altamente ativa nos anos 90.

A síndrome caracteriza-se por intensa e exacerbada resposta inflamatória associada à reconstituição imune, ocasionada pelo tratamento anti-retroviral. Suas manifestações refletem a presença de infecções subclínicas, tumores, ou mesmo desordens auto-imunes (embora menos frequente, já foi descrito o aparecimento de doença de Graves).

Os agentes infecciosos mais comumente relacionados à SRI incluem o herpes zoster, citomegalovirus (CMV), o *M. tuberculosis* ou complexo *Mycobacterium avium*, e o *Cryptococcus neoformans*.

Na co-infecção HIV/tuberculose, a SRI é igualmente conhecida como “reação paradoxal” e é caracterizada pela exacerbação das manifestações clínicas da TB em decorrência da reconstituição imune e boa resposta ao tratamento. Considerando a elevada frequência da SRI, cabe considerá-la em pacientes que iniciaram recentemente terapia anti-retroviral ou que obtiveram boa eficácia com um esquema de resgate terapêutico. A ocorrência de reação paradoxal não indica a suspensão ou mudança da TARV (o manejo da reação paradoxal será discutida no capítulo 11) (**Nível de evidência 5, Grau de recomendação D**).

Menos frequentemente, podem ser encontradas manifestações neurológicas, tais como as lesões des-

mielinizantes com efeito expansivo da leucoencefalopatia multifocal progressiva e tuberculomas cerebrais. A exacerbação da coriorretinite do CMV pode também estar acompanhada de uveíte. Adicionalmente, observam-se casos de SRI associada à encefalite causada pelo próprio HIV.

O manejo da SRI inclui a manutenção da TARV, tratamento das doenças desencadeadas e introdução de corticosteróides sistêmicos nos casos mais graves (**Nível de evidência 5, Grau de recomendação D**).

Genotipagem pré-tratamento

O Comitê Assessor não recomenda o teste de genotipagem como rotina antes do início do tratamento no Brasil, uma vez que não é suficientemente conhecida a prevalência de resistência primária em nosso meio. São necessários estudos que demonstrem o benefício, segurança e a relação de custo-efetividade da adoção dessa estratégia.

Análises de custo-efetividade realizadas em contextos em que há alta prevalência de resistência primária do HIV sugerem a realização de testes de genotipagem previamente ao início do tratamento anti-retroviral, ainda que essa recomendação não seja baseada em ensaios clínicos randomizados envolvendo indivíduos com infecção primária ou infecção recente (poucas semanas após a aquisição do HIV). Cabe considerar que as pessoas com indicação de iniciar o tratamento na atualidade podem ter sido infectadas, em média, há cerca de dez anos, época em que as opções de tratamento eram mais escassas e o acesso ao tratamento mais restrito, resultando em menores taxas de transmissão de vírus resistentes aos pacientes que atualmente necessitam iniciar tratamento (**Nível de evidência 5, Grau de recomendação D**).

Terapia dupla

Todos os pacientes que estejam utilizando terapia dupla, mesmo aqueles que se encontram estáveis clínica, imunológica e virologicamente, devem ser reavaliados, com vistas à modificação do tratamento anti-retroviral, pois a terapia dupla é subótima em termos de supressão viral (**Nível de evidência 1ª, Grau de recomendação A**) (Enanoria et al Lancet Infectious Diseases 2004).

Ao substituir-se o esquema anti-retroviral duplo por uma combinação de três drogas, deve-se, antes de tudo, considerar as avaliações mais recentes da carga viral do paciente. Caso o paciente apresente cargas vi-

rais consistentemente indetectáveis, o esquema triplo a ser iniciado deve seguir as recomendações de esquemas para terapia inicial, apresentadas nos Quadros 3 e 4.

Referências bibliográficas

- 1 - Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997; 126:946-954.
- 2 - Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, Schürmann D, Bellos NC, DeJesus E, Gladysz A, Garriss C, Yeo J. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004; 18:1529-37.
- 3 - Gottlieb GS, Sow PS, Hawes SE, Ndoeye I, Redman M, Coll-Seck AM, Faye-Niang MA, Diop A, Kuypers JM, Critchlow CW, Respess R, Mullins JI, Kiviati NB. J Infect Dis 2002;185:905 Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. *J Infect Dis.* 2002 Apr 1;185(7):905-14. Epub 2002 Mar 19.
- 4 - Goletti D, Weissman D, Jackson RW, Graham NM, Vlahov D, Klein RS, Munsiff SS, Ortona L, Cauda R, Fauci AS. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996;157:1271.
- 5 - Schwartzenruber DJ, Fox CH, Fauci AS. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996;334:1222-1230.
- 6 - Kroon FP, Van Furth R, Bruisten SM. The effects of immunization in human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1996;335(11):817-8.
- 7 - Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gant K, Hedayati S, Mannix M, Roche K, Schwartzenruber DJ, Fox CH, Fauci AS. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.* 1996 May 9;334(19):1222-30.
- 8 - O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, Ovcak-Derzic S, Wang HJ, Park J, Yeramian C, Mao SH, Zack JA. Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood.* 1995;86(3):1082-9.
- 9 - Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the Interna-

- tional AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004;292:251.
- 10 - Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, Rousseau F. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS* 2006; 20(16):2051-64.
 - 11 - INITIO Trial International Co-ordinating committee. Virological and immunological outcomes after 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomized trial. *Lancet* 2006; 368:287-98.
 - 12 - Moore RD, Keruly JC, Gebo KA, Lucas GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39(2):195-8.
 - 13 - Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, Montaner JS. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007 Mar 30;21(6):685-92.
 - 14 - Mellors JW, Munhoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR Jr. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997;126(12):946-54.
 - 15 - Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, IP-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. XVI International AIDS Conference. Toronto, Canada, August 2006.
 - 16 - Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *NEJM* 2003; 349:2304-15.
 - 17 - Stone VE, Jordan J, Tolson J, Pilon T. Potential impact of once-daily regimens on adherence to HAART. Program and abstract of the 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; October 24-27, 2002; Chicago, Illinois. Abstract 486.
 - 18 - Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, Rousseau F. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS* 2006; 20(16):2051-64.
 - 19 - Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K et al: Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open-label trial, The 2NN Study. *Lancet* (2004) 63(9417): 1253-1263.
 - 20 - Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E; M98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2039-46.
 - 21 - Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G, Sension M, Murphy R, Mancini M, Kelleher T, Giordano M. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:684-92.
 - 22 - Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, Gonzalez-Garcia J, Gladysz A, McGovern R, Adler E, McLaren C. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Current Medical Research and Opinion* 2005; 21: 1683-92
 - 23 - Johnson MA, Grinsztejn BB, Rodriguez CC, Coco JD, DeJesus EE, Lazzarin AF, Lichtenstein KG, Rightmire AH, Sankoh SI, Wilber RH. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005; 19:685-94.
 - 24 - Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine As Initial Therapy for Patients Infected with HIV. *JAIDS* 2004; 36:1011-1019.
 - 25 - Shelburne SA, Darcourt J, White C, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1049-1052.
 - 26 - Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune Reconstitution Syndrome in HIV: Validating a Case Definition and Identifying Clinical Predictors in Persons Initiating Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2006 42:1639-46.
 - 27 - Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158 (1):157-61.
 - 28 - Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005 5(6):361-373.
 - 29 - Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, Prasithsirikul W, Sankote J, Mahanontharit A, Ruxrungtham K. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS*. 2005;19(14):1481-6.

- 30 - Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ, Sadownik SN, Freedberg KA (2005). Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis*, Nov 1;41(9):1316-23.
- 31 - Hecht FM, Grant RM (2005). Resistance testing in drug-naive HIV-infected patients: is it time? *Clin Infect Dis*, Nov 1;41(9):1324-5.
- 32 - Enanoria W, Ng C, Saha SR, Colford PM Jr. Treatment outcomes after highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:414-425.

Falha de tratamento e terapia de resgate

Nos últimos anos, com a introdução e o uso generalizado da terapia anti-retroviral (TARV) combinada e de drogas mais potentes para início de tratamento, a eficácia da terapia da infecção pelo HIV tem melhorado consideravelmente. Desde 1996, a taxa de falha virológica nos estudos clínicos randomizados vem diminuindo progressivamente. Enquanto nos primeiros estudos apenas 40 a 60% dos indivíduos apresentavam supressão viral máxima (carga viral inferior a 50 cópias/ml) após um ano de tratamento, nos estudos mais recentes esta taxa de sucesso encontra-se em torno de 80% (Bartlett, Faith e col. 2005). Também os estudos de coortes clínicas têm documentado redução na taxa de falha virológica, assim como de falha clínica e imunológica (Moore, Keruly e col. 2005; Lima, Hogg e col. 2007).

Entretanto, devido a diversos fatores, incluindo intolerância e/ou má adesão ao tratamento, uso prévio de esquemas inadequados e, mais raramente, resistência primária, há uma parcela de pacientes que apresenta vírus resistentes e que necessita de novos esquemas anti-retrovirais, denominados “esquemas de resgate”.

Neste capítulo são apresentadas recomendações para abordagem da terapia anti-retroviral.

Caracterização de falha terapêutica

Após a instituição do tratamento anti-retroviral, basicamente três aspectos da evolução podem caracterizar falha ou sucesso terapêutico: a evolução da carga viral, da contagem de linfócitos T-CD4+ e a ocorrência de eventos clínicos.

A falha virológica é definida por não-obtenção ou não-manutenção de carga viral indetectável. Caracteriza-se por carga viral confirmada acima de 400 cópias/ml após 24 semanas ou acima de 50 cópias/ml após 48 semanas de tratamento ou, ainda, para indivíduos que atingiram supressão viral completa, por rebote

confirmado de carga viral acima de 400 cópias/ml (Gallant 2007).

O declínio progressivo da contagem de linfócitos T-CD4+ caracteriza falha imunológica. Deve-se considerar, entretanto, que há ampla variabilidade biológica (individual e interindividual) nas contagens dessas células, assim como variabilidade laboratorial referente à reprodutibilidade técnica do teste. Existe também a variação circadiana dos níveis de CD4 e, portanto, recomenda-se que a amostra para o teste seja obtida no período da manhã. A variabilidade relacionada aos vários motivos descritos acima pode resultar em oscilações de até 25% nos valores absolutos na contagem dos linfócitos T-CD4+, sem significado clínico. Recomenda-se, portanto, que frente a reduções maiores que 25% na contagem de linfócitos T-CD4+ suspeite-se de falha imunológica e proceda-se a confirmação do exame (Turner e cols. 1994).

A progressão clínica da infecção expressa principalmente por meio de infecções ou tumores oportunistas, tem sido a referência para caracterizar falha clínica. No entanto, na ausência de falha virológica, a ocorrência de doenças oportunistas não indica falha do tratamento anti-retroviral, mas sim reflete, na maior parte dos casos, reconstituição imune parcial e insuficiente.

Normalmente, as falhas virológica, imunológica e clínica não surgem simultaneamente.

A supressão virológica parcial (carga viral mais baixa que a inicial, porém detectável) pode levar a elevações da contagem de linfócitos T-CD4+, porém não são tão robustas nem duradouras como as resultantes de supressão viral máxima. De fato, Deeks e colaboradores (2002) verificaram que, após mediana de 3,5 anos de carga viral consistentemente acima de 500 cópias/ml, a contagem de linfócitos T-CD4+ diminui e retorna aos níveis pré-tratamento.

O impacto da falha virológica sobre o risco clínico foi demonstrado em coortes clínicas (Murri e cols.

2006), nas quais foi verificada correlação entre os níveis de carga viral e o risco de progressão clínica.

Além dos prejuízos imunológico e clínico da viremia persistente, a falha virológica repercute em termos de resistência viral a drogas e, conseqüentemente, nas futuras opções terapêuticas. A manutenção dos anti-retrovirais na presença de carga viral detectável leva a acúmulo de mutações de resistência. Cerca de 60% dos pacientes mantidos nessa condição desenvolvem novas mutações de resistência após 18 meses, em um índice calculado como sendo de 1,61 nova mutação adquirida por ano (Napravnik 2005). Após um ano de viremia persistente, há perda de uma opção de droga em cerca de 30% dos pacientes (Hatano e cols. 2006). Quanto mais elevada a carga viral na presença da medicação, maior a chance de seleção de novas mutações de resistência (Napravnik 2005).

A falha virológica é, portanto, a mais precoce, tem impacto imunológico e aumenta o risco de progressão da doença, além de levar à emergência de resistência viral, o que, por sua vez, diminui as opções terapêuticas posteriores. Conseqüentemente, a falha virológica deve ser o principal parâmetro atual para a definição de falha da terapia anti-retroviral, particularmente da terapia inicial e nos casos de pacientes com claras opções terapêuticas.

Por outro lado, nos casos de pacientes com histórico de várias falhas prévias e/ou portadores de vírus multirresistentes, para os quais restam poucas opções terapêuticas, há que se particularizar o conceito de falha terapêutica. Ainda que se busque carga viral indetectável, para alguns pacientes não haverá opções de drogas ativas suficientes para promover supressão viral máxima. Para esses pacientes, o objetivo do tratamento passa a ser a minimização do dano imunológico e da progressão clínica, a despeito da carga viral detectável. De fato, existem evidências de que mesmo a supressão viral parcial (queda superior a 0,5 log da carga viral inicial) se correlaciona com benefícios clínicos transitórios (Murray e cols, 1999). Outros estudos de coorte sugerem que benefícios imunológico e clínico continuados podem ocorrer com carga viral inferior a 10 a 20 mil cópias (Raffanti e cols 2004; Ledergerber e cols 2004). Portanto, nos casos em que a obtenção de carga viral indetectável não é factível e não há condições de se aguardar um esquema potente, sob o risco de progressão clínica, a redução da carga viral ao nível mais baixo possível pelo maior período de tempo possível deve ser o objetivo do tratamento, mesmo na

vigência da falha virológica. Enfatiza-se que resgates mais eficazes devem ser tentados à medida que novas opções de anti-retrovirais estejam disponíveis.

Causas de falha terapêutica

A presença de carga viral detectável durante o tratamento anti-retroviral caracteriza a falha virológica. Deve-se salientar, entretanto, que existe uma associação extremamente freqüente entre a presença da falha virológica e a resistência aos anti-retrovirais (Sucupira 2001), podendo a resistência ser a causa ou mesmo a conseqüência da replicação viral a despeito do uso de TARV. De fato, na falha virológica, é identificada resistência em mais de 90% dos casos [Sucupira 2001].

Inúmeros fatores podem contribuir para falha virológica aos anti-retrovirais, por vezes culminando com a carga viral detectável, na ausência de resistência no teste de genotipagem. Alguns desses fatores podem ser citados:

- **Adesão:** uma das causas mais freqüentes de falha virológica é a baixa adesão ao tratamento, dada a complexidade da posologia e a ocorrência de efeitos adversos do tratamento. A perda de uma única dose de alguns medicamentos pode resultar na queda dos níveis séricos, atingindo-se níveis inferiores àqueles requeridos para inibir a replicação viral, o que favorece, assim, a emergência de cepas resistentes. Deve-se permanecer atento ao fato de que a adesão pode diminuir ao longo do tempo.
- **Potência:** a insuficiente potência do esquema anti-retroviral também pode acarretar supressão viral parcial, o que é, particularmente, visto em esquemas subótimos como esquemas duplos contendo inibidores de transcriptase reversa ou em qualquer tipo de monoterapia.
- **Fatores farmacológicos:** podem levar à presença de carga viral detectável, à má absorção do anti-retroviral, à eliminação acelerada do medicamento e à baixa penetração em alguns santuários de replicação viral. Esta última pode ser uma explicação para a presença de carga viral detectável em estudos de tratamento com monoterapia com inibidores de protease incrementados com ritonavir. Além desses fatores, as interações com outros medicamentos que provoquem indução do sistema hepático CYP-450 podem ocasionar aumento da metabolização dos ARV e com isso redução de seus níveis séricos.

- **Transativação heteróloga:** pode elevar em até 184 vezes a carga viral, sem ocasionar repercussões clínicas relevantes, seleção de resistência ou mesmo predispor à falha virológica definitiva. Pode durar até três semanas após infecção aguda, vacinação ou transfusão e, portanto, deve-se confirmar o retorno da carga viral aos níveis indetectáveis após três ou quatro semanas.
- **Resistência celular:** a partir de um mecanismo semelhante ao que proporciona a resistência das células neoplásicas aos quimioterápicos, pode haver alteração na concentração intracelular dos inibidores da protease, por ação da glicoproteína que se expressa na superfície celular. Em alguns casos, ela seria responsável pela extrusão dos IP após sua absorção, tanto no trato gastrointestinal como nos linfócitos. O mecanismo proposto é o aumento na expressão dessa proteína na superfície celular, proporcional à duração do uso do IP, levando a uma consequente queda na concentração intracelular do anti-retroviral. Por outro lado, alguns receptores celulares também podem assumir o papel de extrusão celular dos ITRN (como o BCRP/ABCG2). A resistência celular leva a um aumento modesto da carga viral, variando entre 100 e 10.000 cópias/ml.
- **Laboratório:** uma das possibilidades está associada a problemas laboratoriais, como, por exemplo, ao tubo PPT, o qual contém gel que separa o plasma (que deve ficar acima do gel) do conteúdo celular (que deve ficar abaixo do gel) (García-Bujalance 2007). É comum a separação incompleta entre plasma e conteúdo celular (linfócitos e plaquetas). Caso as células permaneçam junto ao plasma, o vírus integrado a essas células será detectado e o resultado estará falsamente superestimado. Em alguns casos, a carga viral indetectável revelará um resultado detectável, sendo que nesses casos a carga viral será baixa, normalmente inferior a 5.000 cópias/ml, e a recomendação é que o laboratório confirme a viremia na vigência de tubo sem gel (frasco com EDTA).

Teste de genotipagem

Estudos iniciais sobre a utilidade do teste de genotipagem para detecção de resistência do HIV aos medicamentos anti-retrovirais apontaram para benefício da resposta virológica à TARV quando o teste é

utilizado para auxiliar na escolha de um esquema de resgate. Nesses estudos, quando se comparou prospectivamente magnitude de queda da carga viral ou porcentagem de pacientes com carga viral indetectável após instituição de um esquema de resgate montado sem e com auxílio de genotipagem, o desempenho dos esquemas baseados no teste foi superior (Durant 1999, Baxter 2000, Tural 2002). Inferiu-se, então, que a resposta virológica melhor deveria repercutir positivamente na sobrevida. Recentemente, dados de um estudo observacional mostraram que, naquela coorte norte-americana, a realização da genotipagem foi a variável independente mais relevante com relação ao tempo de sobrevida, tendo sido estatisticamente superior a variáveis como possuir seguro médico privado, raça, idade e *nadir* de CD4 (Palella e cols 2006).

Na prática clínica, a utilidade do teste de genotipagem para detecção de resistência a drogas pode ser resumida abaixo:

1. Possibilita trocas de esquemas anti-retrovirais com resistência identificada, ao invés de resistência presumida;
2. Propicia o uso de drogas ativas por períodos mais prolongados;
3. Evita trocas desnecessárias de anti-retrovirais;
4. Evita toxicidade desnecessária de drogas inativas;
5. Economiza custos relacionados a trocas de drogas;
6. Promove uma noção mais realista do desempenho futuro do tratamento.

Uma das dificuldades do manejo da falha da terapia anti-retroviral reside na utilização de conceitos de resistência genotípica e na aplicação dos achados do teste de genotipagem na prática clínica. Diversas variáveis influenciam o aparecimento, a manutenção e o significado das mutações de resistência. Características do paciente (adesão ao tratamento, estágio da doença, fatores genéticos), das drogas (tipo de esquemas anti-retrovirais utilizados previamente e no momento do teste, interações entre as drogas) e virais (subtipo viral, carga viral) interferem nos achados e na interpretação dos testes de genotipagem.

Tratando-se de uma tecnologia de recente incorporação, alguns conceitos devem ser enfatizados para a adequada interpretação do teste de genotipagem, conforme indicado na **Tabela 1**.

O teste de genotipagem otimiza a terapia de resgate. Sua realização logo após confirmação da falha virológica orienta a mudança precoce do esquema anti-retroviral, reduzindo a chance de acúmulo progressivo de mutações e de ampla resistência anti-retroviral.

Tabela 1

Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência a drogas anti-retrovirais

Considerações	Observações
O teste de genotipagem deve ser realizado com carga viral detectável.	Geralmente, o número de mutações é maior quanto maior a carga viral do paciente em uso de medicação. Entretanto, cargas virais elevadas na ausência de resistência podem indicar falta de adesão ao tratamento.
O sangue deve ser coletado na vigência do esquema anti-retroviral em uso.	As mutações podem persistir até duas semanas após a interrupção, mas algumas, como as do códon 184 da TR, podem desaparecer rapidamente na ausência de medicação.
A falha virológica deve ser confirmada por dois testes de carga viral com intervalo superior a três semanas.	A transativação heteróloga, secundária a infecções transitórias e vacinação podem aumentar a carga viral por períodos curtos sem que ocorram repercussões relacionadas à falha virológica.
A falha virológica pode ser decorrente de fatores não-relacionados à resistência viral.	Outros fatores, como adesão ou interações medicamentosas, devem ser investigados antes da solicitação do teste.
A interpretação do teste pode ser complexa e demandar interação entre os clínicos assistentes e virologistas clínicos.	Existe uma rede de Médicos de Referência em Genotipagem (MRG) capacitados, além de serviços com ampla experiência com pacientes com múltiplas falhas prévias.
O teste de genotipagem apresenta valor preditivo positivo alto.	Uma vez detectadas mutações de resistência é muito provável que a droga não apresente ação ou tenha ação reduzida <i>in vivo</i> .
O teste de genotipagem apresenta valor preditivo negativo baixo.	A ausência da detecção da resistência não significa necessariamente que a droga seja ativa.
A história anti-retroviral e os resultados de testes prévios devem ser considerados na interpretação do teste atual.	Mutações selecionadas no passado podem desaparecer na ausência da droga que a selecionou e reemergirem rapidamente quando a droga é reintroduzida (falsa reversão de mutações na ausência das drogas).
Os resultados devem ser considerados “atuais” até seis meses após a coleta de amostra para o teste.	Considerando-se o ritmo médio de acúmulo de novas mutações na situação de falha mantida, após um período de seis meses podem ter surgido novas mutações e ocorrido perda adicional de opções.

Crítérios para realização do teste de genotipagem pela renageno

1. Falha virológica confirmada (ver capítulo de caracterização da falha);
2. Carga viral com pelo menos 2.000 cópias/ ml;
3. Uso regular de TARV:

- há seis meses, para pacientes em geral;
- há três meses, para gestantes.

Princípios gerais da terapia de resgate

O manejo do resgate anti-retroviral permanece em constante modificação.

Distintamente do que ocorre em relação à terapia inicial, há escassez de recomendações consensuais específicas para escolha de esquemas de resgate. Isso se deve à relativa carência de ensaios clínicos randomizados (ECR) que tenham comparado diferentes estratégias de resgate recrutando grande número de pacientes. Nos últimos dois anos, no entanto, resultados de vários ensaios clínicos abordando o manejo de pacientes com múltiplas falhas prévias foram publicados (Lalezari e cols. 2003; Cahn e cols. 2006; Molina e cols. 2007). Embora tenham contribuído para o conhecimento sobre a terapia de resgate, todos foram desenhados para abordar a eficácia de novas drogas (inibidores de protease potentes ou drogas de novas classes) em pacientes com ampla experiência prévia com anti-retrovirais, portadores de vírus multirresistentes.

Portanto, muitas das perguntas sobre o melhor manejo da primeira ou da segunda falha permanecem sem evidências substanciadas em estudos clínicos delineados para respondê-las. Exemplos dessas perguntas são:

- Qual é o melhor sequenciamento de ITRN?
- Quais são os resultados de comparações diretas entre as drogas em esquemas de resgate?
- Quais são as melhores combinações de drogas?

Sendo assim, as recomendações para terapia de resgate baseiam-se por vezes em inferências teóricas, estudos pilotos ou subanálises de estudos clínicos desenhados para outras finalidades. Feitas essas ressalvas, reconhece-se que algumas recomendações são essenciais para orientar o clínico e podem auxiliá-lo na implementação de um esquema anti-retroviral com maior chance de eficácia para o paciente já tratado previamente.

Seguem, portanto, alguns conceitos importantes a serem considerados na avaliação da resistência genotípica e alguns princípios que, de modo geral, devem orientar a escolha dos esquemas de resgate. Não são regras absolutas, já que o grupo de pacientes em falha terapêutica é bastante heterogêneo em relação a causas de falha, número e tipo de esquemas anti-retrovirais prévios, prevalência de mutações de resistência, opções de drogas ativas, limites e possibilidades do novo esquema etc. Assim, em situações em que há dúvida quanto a esses princípios e ao manejo do caso, recomenda-se que o médico assistente lance mão da retaguarda técnica existente, levando o caso à discussão com os Médicos de Referência em Genotipagem (MRG), câmaras técnicas ou serviços de referências que detenham ampla experiência no tratamento de pacientes com múltiplas falhas prévias de tratamento e portadores de vírus multirresistentes.

1. Solicitar precocemente o teste de genotipagem.

Assim que for confirmada a falha virológica, deve-se proceder à coleta de amostra para teste de genotipagem. Sabe-se que a viremia persistente na presença de drogas leva ao acúmulo progressivo de mutações e conseqüente aumento da resistência cruzada dentro das classes de drogas (Kantor 2004). A mudança precoce minimiza a resistência cruzada e preserva futuras opções. O teste de genotipagem permite selecionar com maior segurança drogas ativas para o novo esquema.

2. Suprimir a carga viral ao nível mais baixo possível, de preferência, até sua indetectabilidade.

Os estudos recentes sobre novas drogas para terapia de resgate demonstraram claramente que com o arsenal terapêutico hoje disponível é possível atingir carga viral indetectável mesmo em pacientes com ampla experiência prévia com anti-retrovirais (Lalezari e cols. 2003; Cahn e cols. 2006; Molina e cols. 2007). Por sua vez, como já discutido acima, a supressão viral completa está associada à resposta imunológica mais robusta e duradoura e, além de interromper o acúmulo progressivo de mutações, tem impacto clínico positivo (Murri e cols. 2006, Hatano e cols. 2006).

3. Evitar monoterapia funcional.

Uma nova droga com grande potencial de atividade (por exemplo, de uma classe ainda não usada previamente), deve ser utilizada, preferencialmente,

se puder ser associada a pelo menos uma outra droga plenamente ativa ou a alguma droga com potencial de atividade parcial. Drogas, ainda que potentes, quando usadas isoladamente ou em associação a drogas para as quais já há resistência, produzem resposta inferior tanto na proporção de detecção da carga viral, quanto em termos de duração da resposta. A eficácia do esquema de resgate aumenta progressivamente com o número de drogas ativas. Em vários estudos clínicos, a melhor resposta virológica foi atingida com a combinação de três drogas ativas. A adição de mais de três drogas ativas não demonstrou vantagens nos vários estudos publicados (Lalezari e cols. 2003; Cahn e cols. 2006; Molina e cols. 2007).

4. Não usar inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), se já houve falha prévia a essa classe.

A resistência aos ITRNN atualmente disponíveis (efavirenz e nevirapina) surge muito precocemente na presença de carga viral detectável. A barreira genética de resistência dessa classe é muito baixa, pois a presença de apenas uma mutação de resistência pode levar à resistência completa de toda classe.

Portanto, os pacientes que apresentam ou já apresentaram falha virológica (carga viral detectável) na vigência de esquemas compostos por ITRNN devem ser considerados como portadores de vírus resistentes a essas drogas, ainda que mutações de resistência aos ITRNN não tenham sido detectadas no teste de genotipagem. As mutações aos ITRNN podem estar ocultas, isto é, podem não ser detectadas após um período de interrupção da droga, e podem reaparecer rapidamente com a reintrodução, causando falha terapêutica.

Além disso, ao contrário do que é observado para os ITRN, não se detecta atividade residual de ITRNN após a emergência de mutações de resistência e essas mutações não diminuem o *fitness* viral.

À parte de não conferir nenhum benefício, a manutenção de ITRNN sem atividade pode levar ao surgimento de novas mutações e prejudicar uso futuro de novos ITRNN, como a etravirina.

5. Considerar o efeito residual dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN).

Mesmo na presença de mutações de resistência, a atividade das drogas dessa classe não se extingue, permanecendo uma atividade residual (Deeks e cols. 2005). Em terapia inicial, alguns estudos demonstra-

ram que pacientes tratados sem ITRN, mas apenas com ITRNN e IP, apresentaram resposta virológica inferior àqueles que utilizaram esquemas contendo ITRN. Recomenda-se, conseqüentemente, sempre que possível, a inclusão de ITRN nos esquemas de resgate (Duvivier e cols. 2005). Na presença de extensa resistência aos ITRN, identificada no teste de genotipagem, recomenda-se que seja solicitada a opinião do Médico de Referência em Genotipagem (MRG) ou de outro médico experiente em resgate anti-retroviral, para adequada escolha do esquema anti-retroviral.

6. Usar lamivudina (3TC) mesmo se houver resistência.

Um conceito importante é o da interação genotípica positiva da lamivudina com a zidovudina (AZT), o tenofovir (TDF) e, talvez, estavudina (d4T). A mutação no códon 184 da transcriptase reversa (M184V) leva a alto nível de resistência à lamivudina. Paradoxalmente, sua presença aumenta a atividade inibitória do AZT, TDF e possivelmente d4T (Whitcomb JM e cols 2002). Ao contrário disso, a presença da M184V prejudica a resposta ao abacavir e possivelmente também à didanosina nos esquemas de resgate.

Além disso, a presença da M184V diminui o *fitness* viral, isto é, sua capacidade replicativa em relação ao vírus sem essa mutação (Wei e cols. 2002).

Com base nessas potenciais vantagens e considerando que a administração de lamivudina é bem tolerada e simples, recomenda-se sempre sua inclusão nos esquemas de resgate, quando usada como único ITRN do esquema ou associada à zidovudina ou ao tenofovir e, talvez, à estavudina, ainda que esteja demonstrada resistência completa ao 3TC.

7. Sempre incluir IP potencializado com ritonavir.

Nas diversas situações de resgate, seja inicial ou avançado, há justificativas para inclusão de um IP potencializado com ritonavir (IP/r).

Nas situações em que há baixa resistência viral e o paciente é virgem de ITRNN, a opção de dois ITRN associados a um ITRNN pode parecer razoável, entretanto, qualquer esquema de resgate deve ter alta barreira genética. Vírus previamente expostos à TARV podem apresentar algum grau de resistência aos ITRN, ainda que não detectada pelo teste de genotipagem. Ao contrário dos ITRNN, para os quais as mutações de resistência surgem rapidamente na ocorrência de viremia e apenas uma mutação leva à resistência completa, os IP/r têm alta barreira genética e, conseqüentemente,

são menos associados à falha virológica. A inclusão de um IP/r no esquema de resgate confere, portanto, maior barreira genética ao esquema, diminui o risco de acúmulo de novas mutações e de nova falha terapêutica. Esquemas baseados exclusivamente em dois ITRN combinados com um ITRNN (sem IP/r) têm sido amplamente estudados e bem sucedidos em pacientes virgens de tratamento; porém, até o momento, a maioria dos estudos de terapia de resgate incluiu um IP/r no esquema (Lalezari e cols. 2003; Cahn e cols. 2006; Molina e cols. 2007).

Também não se recomenda o uso exclusivo de dois ITRN e enfuvirtida (sem IP/r), por motivos semelhantes aos já apresentados: baixa barreira genética da enfuvirtida e ausência de estudos demonstrando eficácia sem a associação com IP/r.

É importante considerar que a resistência aos IP/r é, de modo geral, gradual e depende do acúmulo de mutações. Isto é, não se trata de um fenômeno de “tudo ou nada”. Esse é mais um motivo pelo qual, a não ser que haja contra-indicação ou intolerância insuperável, os esquemas de resgate devem incluir o IP/r.

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

Devem-se incluir as drogas para as quais o risco de resistência, inferido pela história de uso de drogas ARV ou aferido por testes de genotipagem, é menor. É essencial que nesse julgamento levem-se em conta todos os testes de genotipagem já realizados, mesmo os mais antigos. A soma de todas as mutações já detectadas em amostras do paciente deve ser considerada para estimar resistência às drogas e escolher o esquema de resgate.

Além disso, a escolha das drogas para resgate deve levar em conta o histórico de uso de ARV do paciente e as particularidades deste em relação à tolerância e toxicidade.

9. Discutir ou encaminhar casos de multifalha ou resistência ampla.

Conforme previamente discutido, o manejo de pacientes com ampla exposição prévia à TARV é complexo e exige a interação de profissionais experientes no manejo da resistência viral. Nesses casos, sugere-se discussão com um Médico de Referência em Genotipagem (MRG) ou com médicos de Comitês Locais ou Câmaras Técnicas Estaduais em Terapia Anti-retroviral ou encaminhar o paciente a ambulatórios com experiência em multirresistência.

Quadro 1

Orientações gerais para esquemas de resgate

1. Solicitar o teste de genotipagem precocemente quando for identificada falha virológica.
2. Buscar carga viral indetectável.
3. Evitar monoterapia funcional.
4. Não usar ITRNN, se já tiver ocorrido falha prévia ou resistência documentada.
5. Considerar o efeito residual característico dos ITRN.
6. Usar 3TC, mesmo se houver resistência (exceção: resgate com esquemas contendo abacavir e, possivelmente, ddl).
7. Sempre que se utilizar IP, este deve ser potencializado com ritonavir.
8. Basear escolhas nos dados de resistência (analisar também as mutações dos testes anteriores), na história terapêutica do paciente (esquemas prévios e atuais) e nos dados de estudos clínicos.
9. Discutir ou encaminhar (vide item 9 na página XX):
 - resistência ampla ou múltiplas falhas virológicas;
 - desvios das regras acima.

Situações/ drogas especiais

Por vezes, as diretrizes gerais para elaboração de um esquema de resgate não contemplam algumas situações mais complexas, demandando estratégias excepcionais. Implementar um esquema de resgate sem ter à disposição um teste de genotipagem, usar drogas como enfuvirtida e darunavir, utilizar estratégias menos estudadas, são exemplos dessas situações, para as quais se seguem algumas orientações.

Manejo da falha terapêutica sem teste de genotipagem

Como já discutido, a melhor forma de orientar um novo tratamento, especialmente na primeira falha, é baseá-lo no teste de genotipagem. Nas regiões do país com menor acesso ao exame de genotipagem ou em situações excepcionais de indisponibilidade do exame, algumas recomendações devem ser observadas. Para essas situações, os **Quadro 2** e **Quadro 3** sugerem as alternativas de substituição para a escolha de um esquema ARV de resgate da primeira falha. Reforça-se aqui, mais uma vez, entretanto, que a utilização do teste de genotipagem deve ser a regra.

Enfuvirtida

A enfuvirtida foi o primeiro inibidor de fusão aprovado para uso clínico. É um peptídeo sintético de 36 aminoácidos lineares, apresentado sob a forma de pó liofilizado branco ou acinzentado, para ser aplicado por via subcutânea. É indicada exclusivamente para terapia de resgate fazendo parte de um esquema contendo, no mínimo, uma a duas outras drogas ativas. Por ter baixa barreira genética, a resistência desenvolve-se rapidamente se for usada sem outra droga ativa no esquema, ou seja, em monoterapia funcional.

Seu mecanismo de ação é distinto das demais classes de drogas e, por isso, não há resistência cruzada com os demais anti-retrovirais disponíveis.

Os efeitos adversos mais comuns são locais, relacionados à administração por via subcutânea, como desconforto, dor, eritema, equimose, prurido, enduração, nódulos e cistos.

Em diversos estudos, pacientes que conseguem ultrapassar o primeiro mês de uso de esquemas que contêm enfuvirtida têm baixa probabilidade de interromper a medicação em consequência dessas reações. No estudo fase 3 que levou à aprovação da enfuvirtida,

houve um número maior de pneumonias bacterianas no grupo que usou o medicamento, mas essa associação não foi confirmada em estudos posteriores. Há relatos de hipersensibilidade, incluindo febre, exantema, náuseas, vômitos, calafrios, hipotensão, distúrbios respiratórios, glomerulonefrite, síndrome de Guillain-Barré, elevação de transaminases, trombocitopenia, neutropenia e hiperglicemia, mas não são frequentes.

Populações especiais: a enfuvirtida só deve ser indicada durante a gravidez na ausência de outras opções ativas e mais seguras. Estudos de farmacocinética não foram conduzidos em populações com insuficiência hepática ou renal, embora a análise da concentração plasmática tenha mostrado que o *clearance* da enfuvirtida não sofreu alterações em pacientes com *clearance* de creatinina acima de 35 ml/min.

Até o momento não foram descritas interações clinicamente significativas com outras drogas, incluindo rifampicina e os demais anti-retrovirais.

O custo da enfuvirtida permanece extremamente elevado, sendo hoje de U\$ 1.333,13/paciente ao mês, devendo a mesma ser utilizada em situações de indi-

Quadro 2

Resgate da Dupla de ITRN da primeira falha

Dupla de ITRN em uso na falha	Mutações esperadas	Sugestão de Dupla para resgate
AZT + ddl	TAM (eventualmente T69A ou K65R)	TDF + 3TC <i>ou</i> ABC + 3TC
AZT + 3TC	TAM + M184V	TDF + 3TC <i>ou</i> ddl + ABC
d4T + 3TC	TAM + M184V	TDF + 3TC <i>ou</i> ddl + ABC
d4T + ddl	TAM (eventualmente T69A ou K65R)	TDF + 3TC <i>ou</i> ABC + 3TC
ABC + 3TC	M184V (eventualmente K65R ou L74I/V)	AZT + 3TC <i>ou</i> d4T + 3TC <i>ou</i> TDF + AZT + 3TC
ddl + 3TC	M184 + K65R ou T69A	AZT + 3TC + TDF <i>ou</i> d4T + 3TC + TDF <i>ou</i> AZT + ABC <i>ou</i> D4T + ABC
TDF + 3TC	M184V + K65R ou L74V (menos frequente)	AZT + 3TC <i>ou</i> d4T + 3TC

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo;

AZT = zidovudina; ddl = didanosina; 3TC = lamivudina; ABC = abacavir;

TDF = tenofovir; d4T = estavudina

TAM = mutações dos análogos timidínicos, que incluem T215F/Y, M41L, D67N/E/G, K70R/G/E/N, L210W, K219Q/E/N/R

cação precisa. Seu uso em pacientes sem resposta ao medicamento incide negativamente na relação custo-benefício e custo-efetividade de sua utilização.

Os resultados dos estudos TORO com pacientes que usaram múltiplos esquemas prévios demonstraram segurança e eficácia no grupo tratado com enfuvirtida associada a um regime otimizado, quando comparado ao grupo tratado somente com regime otimizado. A análise realizada após 96 semanas descreveu as respostas virológica e imunológica e a segurança no grupo que originalmente recebeu enfuvirtida e regime otimizado. A maioria (55,7%) completou 96 semanas de tratamento e um número significativo de pacientes (47,6% em tratamento) alcançou carga viral indetectável (< 400 cópias/ml).

Nos estudos TORO, os critérios de falha foram baseados na queda da carga viral. Foram critérios de falha virológica, tendo sido retirados do estudo, portanto, a queda da carga viral menor que 0,5 log na avaliação

de seis a oito semanas, queda da carga viral menor que 1 log na avaliação de 14 a 16 semanas, aumento da carga viral maior ou igual a 2 log em qualquer momento e aumento da carga viral maior que 1 log em pacientes que obtiveram resposta inicial. Os pacientes que obtiveram queda inicial de 1 log e conservaram essa resposta foram mantidos em tratamento. O risco de resistência ao medicamento parece ser maior entre aqueles que apresentaram queda importante da carga viral ou alcançaram nível indetectável e após cerca de oito a doze semanas voltaram a apresentar aumento considerável da carga viral plasmática.

Indicação da enfuvirtida orientada por genotipagem:

- Ter sido realizada coleta de amostra para teste de genotipagem do HIV nos últimos 12 meses.
- Ter sido detectada pelo menos uma droga com atividade plena (S) ou alguma droga com atividade

Quadro 3

Sugestão de esquema de resgate da primeira falha

Tratamento anterior	Tratamento recomendado ⁽¹⁾ sem genotipagem disponível (escolher ITRN conforme Quadro 2)
2 ITRN ou 3 ITRN	2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 1 IP/r (LPV/r ou FPV/r ³) ou 2 ITRN + 1 IP/r (LPV/r ou ATV/r ⁴)
2 ITRN + 1 ITRNN	2 ITRN + 1 IP/r (LPV/r ou ATV/r ⁴)
2 ITRN associados a IP sem RTV	
Indinavir ou ritonavir	2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 1 IP/r (LPV/r ou SQV/r ^{3, 5})
Saquinavir	2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + 1 IP/r (LPV/r ou FPV/r ^{3, 5})
Amprenavir	2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + IP/r (LPV/r ou SQV/r ^{3, 5})
Atazanavir	2 ITRN + 1 ITRNN ⁽²⁾ + IP/r (LPV/r ou SQV/r ^{3, 5})

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo

ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo

IP = inibidor da protease; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; ATV = atazanavir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; FPV = fosamprenavir; LPV = lopinavir

(1) Para doses, ver quadro.

(2) EFZ é o ITRNN preferencial, exceto para gestantes. Um ITRNN só deve ser incluído em esquemas de resgate na ausência de falha prévia com droga desse grupo.

(3) O FPV oferece maior comodidade posológica em relação ao SQV/r. Entretanto, seu uso deve ser empregado com cautela nos casos em que existe uma chance de seleção de mutações adicionais de resistência aos IP, como em pacientes que já falharam previamente com IP. A molécula do APV (e FPV) é muito semelhante à do darunavir (DRV) e as mutações induzidas pelo uso de APV e FPV são semelhantes às associadas com resistência ao DRV. O significado clínico desses fatos não está esclarecido; no entanto, existe a preocupação

de que o uso prévio de FPV/r possa prejudicar a eficácia de DRV no resgate devido à resistência cruzada. Isso não ocorreu nos estudos "POWER" (Picchio e cols. 2007); porém, enquanto essa questão não é esclarecida, recomenda-se por cautela que, se houver outra opção de IP/r ativo, deve-se preferir o FPV/r em pacientes já com falha prévia com IP e maior risco de falha.

(4) Em relação aos outros IP/r, ATV/r oferece maior comodidade posológica e induz menos alterações metabólicas, mas deve ser evitada a associação com efavirenz.

(5) LPV/r, SQV/r e FPV/r têm maior barreira genética que ATV/r no cenário do uso prévio de IP (isto é, quando já há presença de algumas mutações de IP).

intermediária (I) na última genotipagem, para compor o esquema ARV. Avaliar com cautela a falsa sensibilidade à lamivudina (3TC) e aos ITRNN. Incluir IP/r no esquema.

- Considerar os fatores clínicos e laboratoriais para estimar o risco de progressão da doença e morte na para: a) indicação mais precoce, como, por exemplo, na doença clínica mais avançada, na imunodeficiência grave ($CD4 < 100$ células/mm³) e disponibilidade de pelo menos uma outra droga com atividade na genotipagem, ou b) postergar a indicação do novo esquema com enfuvirtida em pacientes com doença clínica menos avançada, melhor estado imunológico ($CD4 > 100$ células/mm³) e indisponibilidade de droga com atividade detectada na genotipagem para compor o tratamento com o Inibidor de Fusão.
- Na escolha de esquemas de resgate, particularmente na consideração do uso de novas drogas, recomenda-se a avaliação conjunta com MRG, Comitês ou Câmaras Técnicas Estaduais em TARV, ou serviços com experiência no manejo de pacientes multiexperimentados.
- Os pacientes com autorização para receber o medicamento deverão ser reavaliados após seis meses com CD4 e carga viral, para a confirmação da eficácia virológica. Relatórios periódicos, incluindo os resultados clínicos e laboratoriais, conforme formulário anexo, devem ser encaminhados às Coordenações Estaduais de DST/Aids e, destas, ao Programa Nacional, de forma a monitorar os resultados de seu uso no Brasil.

Considerar a suspensão da enfuvirtida caso os pacientes apresentem critérios de falha virológica, conforme proposto nos estudos TORO I e II, especialmente nas situações sem resposta clínica e/ou imunológica:

- Queda da carga viral menor que 0,5 log na avaliação de seis a oito semanas;
- Queda da carga viral menor que 1 log na avaliação de 14 a 16 semanas;
- Aumento da carga viral maior ou igual a 2 log em qualquer momento e aumento da carga viral maior que 1 log em pacientes que obtiveram resposta inicial.

Duplo IP

Sabe-se que em caso de resistência muito ampla aos IP, uma das alternativas que pode ser utilizada é o aumento da dose das medicações ou a associação de dois IP com ritonavir (duplo IP com ritonavir). Recomenda-se, entretanto, que essas alternativas sejam orientadas por especialistas em resgate, como os MRG.

Darunavir

O darunavir (DRV), previamente denominado TMC114, é um novo inibidor de protease (IP) com alta afinidade por essa enzima. Apresenta potência antiviral elevada, mesmo na presença de mutações de resistência aos IP de uso corrente (Clotet e cols. 2007).

Os estudos POWER 1 e 2 foram ensaios clínicos abertos randomizados que compararam DRV/r com um outro IP/r. Os pacientes incluídos nesses estudos apresentavam história de uso prévio de IP e pelo menos uma mutação primária para IP (30N, 46I/L, 48V, 50V/L, 82A/F/T/S, 84V ou 90M). Após 48 semanas de estudo, mais pacientes do grupo do DRV atingiram resposta virológica, definida como carga viral abaixo de 50 cópias/ml (46% no grupo darunavir/r *versus* 10% no grupo do IP comparador - diferença estatisticamente significativa). Ao final do estudo, a presença das seguintes mutações da protease foi associada à falha e resistência ao DRV: 11I, 15V, 32I, 33F, 47V, 50V, 54L/M, 73S, 76V, 84V e 89V. Houve correlação entre o número dessas mutações e a chance de ausência de resposta virológica. Não havia diferença entre os grupos na entrada no estudo em relação à presença dessas mutações.

O DRV possui estrutura não-peptídica que contém em sua molécula um radical de sulfonamida e, portanto, deve ser utilizado com cuidado em pessoas com história de alergia a sulfas. Entre os 924 pacientes que participaram de estudos clínicos com darunavir, o exantema (qualquer grau, independentemente da causa) ocorreu em 7%. A interrupção da droga em decorrência do exantema ocorreu em 0,3% dos casos. Os episódios de exantema foram, na sua maioria, leves a moderados, caracterizados por lesões maculopapulares e autolimitados. Casos de exantema grave, incluindo eritema multiforme e síndrome de *Stevens-Johnson* foram reportados, além de alguns casos de febre e elevação de transaminases.

A apresentação é de comprimidos de 300 mg e a dose indicada é de dois comprimidos (600 mg) co-

administrados com 100 mg de RTV a cada 12 horas, preferencialmente com alimentos. É uma droga bem tolerada e os efeitos adversos são semelhantes aos provocados por esquemas de IP com incremento pelo ritonavir.

Devido à sua comprovada eficácia como droga de resgate e ao seu alto custo, o DRV está sendo considerado por este Comitê como uma droga reservada para casos de multirresistência. É essencial evitar a monoterapia funcional, isto é, seu uso sem acompanhamento de outra droga ativa. Foram, portanto, definidos critérios que devem orientar seu uso.

Em síntese, os critérios para indicar darunavir/r na composição de esquemas anti-retrovirais de resgate são:

- Teste de genotipagem realizado no máximo 12 meses antes da troca para DRV;
- Ausência de outro IP/r com atividade plena (S), na última genotipagem;
- Atividade (I ou S) do DRV na última genotipagem.
- Presença de uma droga ativa (I ou S) pertencente a outra classe, seja ITRN, ITRNN ou enfuvirtida (no caso de pacientes virgens dessa droga) na última genotipagem.

Havendo equivalência no perfil de sensibilidade (ambos I ou ambos R) entre darunavir e outro IP/r não utilizado previamente, a opção deverá ser pelo outro IP/r.

Pacientes sem alternativas terapêuticas

Alguns pacientes já fizeram uso de todas as medicações disponíveis e apresentam falha virológica. Muitos têm imunodeficiência avançada e, apesar de se encontrarem em uso de diversas drogas anti-retrovirais, a carga viral permanece elevada, embora estável, havendo dúvida se é real o benefício do tratamento. A ausência de resposta laboratorial sugere que não há eficácia dos medicamentos; porém, ao ser interrompida a terapia, pode ocorrer aumento da carga viral e queda de CD4, sugerindo que as drogas estavam tendo alguma ação benéfica, devendo, portanto, ser mantidas. O esquema de manutenção deve sempre incluir o 3TC para redução do *fitness* viral, mesmo havendo resistência comprovada, exceto se o outro análogo presente no esquema for o abacavir ou o ddI.

No manejo da falha terapêutica em pacientes previamente expostos a vários esquemas anti-retrovirais e portadores de vírus com extensa resistência aos anti-retrovirais, é necessária a discussão com médicos experientes no manejo da resistência. Os Médicos de Referência em Genotipagem (MRG) têm sido capacitados e atualizados para esse fim e representam retaguarda importante no aporte técnico especializado para o Sistema Único de Saúde.

Interrupção do tratamento

A - Em pacientes multiexperimentados:

A discussão sobre interrupção do tratamento (IT) começou após trabalhos mostrarem (Miller, 2000; Katlama, 2004; Ruiz, 2003) possibilidade de benefícios em curto prazo para pacientes multiexperimentados que iriam iniciar nova terapia anti-retroviral (TARV). A base racional dessa prática era que, com a suspensão do esquema anti-retroviral, poderia ocorrer um predomínio de vírus selvagens com melhor resposta ao tratamento de resgate.

No entanto, o reinício da TARV resultou em seleção de vírus resistentes àquelas drogas, constatando-se que essa prática poderia levar à queda da contagem de linfócitos T-CD4+ e maior risco de deterioração clínica, principalmente em pacientes com doença avançada (Deeks, 2001; Lawrence, 2003; Lawrence, 2005).

Mesmo a suspensão parcial do tratamento, com manutenção da lamivudina para redução do *fitness* viral (diminuição da capacidade replicativa do HIV), não deve ser realizada na prática clínica.

Portanto o comitê não recomenda a interrupção de tratamento.

Interrupção do ITRNN do esquema - devido à sua meia-vida mais longa, a interrupção de esquemas anti-retrovirais compostos por ITRNN deve ser realizada, quando realmente necessária, com cuidado adicional devido ao risco da manutenção de níveis séricos e teciduais mais prolongados destes em relação às outras classes componentes do esquema, sejam ITRN ou IP. Sugere-se, para evitar monoterapia com ITRNN, que estes sejam substituídos por IP ou por ITRN, uma a duas semanas antes da suspensão de todo esquema (para alguns especialistas até quatro semanas). Todavia, o momento de suspender o ITRNN ainda não

está definido na literatura. Após esse período, todos os medicamentos podem ser interrompidos com menor risco de induzir resistência aos ITRNN.

B - Em pacientes com supressão prolongada do HIV:

Outra situação que se discutiu sobre possíveis benefícios da interrupção do tratamento foi em pacientes com boa resposta ao tratamento e com supressão prolongada do HIV. A suspensão “intermitente” dos anti-retrovirais poderia melhorar a qualidade de vida, reduzir os efeitos adversos (lipodistrofia) e os custos do tratamento.

Estudos recentes não demonstraram benefícios clínicos e, em alguns casos, houve deterioração clínica. De modo geral, os estudos baseavam-se na interrupção temporária do tratamento em intervalos predefinidos (“pulsoterapia”) ou na interrupção baseada na contagem de linfócitos T-CD4+. Os estudos de Staccato, Window e outros basearam seu desenho na interrupção programada em intervalos fixos. Nessas situações, haveria aumento do risco de emergência de vírus com mutações de resistência.

Outros estudos usaram a contagem de linfócitos CD4+ para guiar a suspensão ou a reintrodução do tratamento (El-Sadr W, 2006). Em um braço do estudo, o tratamento era interrompido sempre que a contagem de linfócitos CD4+ encontrava-se acima de 350 cel/mm³ e reintroduzido quando este número ficava abaixo de 250 células/mm³; em outro braço, o tratamento era mantido. Houve aumento de doenças definidoras de aids e mortes, bem como mais eventos adversos sérios não relacionados à infecção pelo HIV, no grupo que suspendeu o tratamento. Em outro estudo, Trivacan (Marchou, 2006), os dados foram semelhantes, sendo o tratamento interrompido precocemente devido ao aumento da incidência de eventos graves no grupo sem tratamento. Portanto, este comitê não recomenda a interrupção do tratamento nessas situações, devido ao risco de piora clínica.

C - Outras situações:

Outras situações em que se poderia aventar a hipótese de suspensão do tratamento seriam nos casos de efeitos adversos graves e no tratamento de intercorrências infecciosas, quando haveria interação medicamentosa desfavorável com risco de falha virológica por diminuição dos níveis dos anti-retrovirais, ou mesmo aumento dos efeitos adversos.

Deve ser avaliado o risco/benefício da interrupção do tratamento. Os pacientes devem ser orientados sobre os riscos de progressão da doença e desenvolvimento de mutações de resistência. Nessas situações, os anti-retrovirais devem ser reintroduzidos assim que os efeitos adversos tenham sido resolvidos ou a infecção/afecção tenha sido tratada.

Referências bibliográficas

- 1 - Accetturi CA, Pardini R, Novaes Pinto GH, Turcato G, Jr., Lewi DS, Diaz RS. Effects of CCR5 genetic polymorphism and HIV-1 subtype in antiretroviral response in Brazilian HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24(4):399-400.
- 2 - Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Lebray M, et al. CD4 guided scheduled treatment interruption compared to continuous therapy: Results of the Staccato Trial. In: Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colo. Abstract 102.
- 3 - Bachelier L, Jeffrey S, Hanna G, D'Aquila R, Wallace L, Logue K, Cordova B, Hertogs K, Larder B, Buckery R, Baker D, Gallagher K, Scarnati H, Tritch R, Rizzo C. Genotypic correlates of phenotypic resistance to efavirenz in virus isolates from patients failing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *J Virol*. 2001 Jun;75(11):4999-5008.
- 4 - Bartlett JA, Faith MJ, DeMasi R et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in anti-retroviral naïve HIV-infected adults. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 586.
- 5 - Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Aids*. Jun 16 2000;14(9):F83-93.
- 6 - Brenner B, Turner D, Oliveira M, et al. A V106M mutation in HIV-1 clade C viruses exposed to efavirenz confers cross-resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Aids* 2003;17(1):F1-5.
- 7 - Brenner BG, Oliveira M, Doualla-Bell F, et al. HIV-1 subtype C viruses rapidly develop K65R resistance to tenofovir in cell culture. *Aids* 2006;20(9):F9-13.
- 8 - Cahn P, Villacian J, Lazzarin A, Katlama C, Grinsztejn B, Arasteh K, Lopez, Clumeck N, Gerstoft J. Ritonavir-Boosted

- Tipranavir Demonstrates Superior Efficacy to Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors in Treatment-Experienced HIV-Infected Patients: 24-Week Results of the RESIST-2 Trial *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:1347–56.
- 9 - Calazans A, Brindeiro R, Brindeiro P, et al. Low accumulation of L90M in protease from subtype F HIV-1 with resistance to protease inhibitors is caused by the L89M polymorphism. *J Infect Dis* 2005;191(11):1961-70.
 - 10 - Clotet B, Bellos N, Molina JM, on behalf of the POWER 1 and POWER 2 study groups. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and POWER 2: a pooled subgroup analysis from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369: 1169–78.
 - 11 - Deeks SG, Wrin T, Lieger T et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344:401-01.
 - 12 - Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005;192(9):1537-44.
 - 13 - Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. 2002 Jan 25;16(2):201-7.
 - 14 - Duvivier C GJ, Assoumou L, Soulie C, Peytavin G, Calvez V, Molina J.M, Jarousse B, Allavena C, Delfraissy JF, Katlama C, Costagliola D. Lower rate of virological suppression in naïve patients initiating HAART with NRTI-sparing regimen compared to standard NRTI-containing regimen: results from the Hippocampe - ANRS 121 trial. 10th European AIDS Conference, Dublin, 2005; abstract PS1/3.
 - 15 - Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. Jun 26 1999;353(9171):2195-2199.
 - 16 - El-Sadr W, Neaton J. Episodic CD4-guided use of ART is inferior to continuous therapy: results of the SMART study. In: Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colo. Abstract 144.
 - 17 - Gallant JE. Approach to the treatment-experienced patient. *Infect Dis Clin N Am*. 21 (2007):85-102.
 - 18 - García-Bujalance S, Ladrón de Guevara C, González-García J, Arribas JR, Zamora F, Gutiérrez A. Elevation of viral load by PCR and use of plasma preparation tubes for quantification of human immunodeficiency virus type 1. *J Microbiol Methods*. 2007 May;69(2):384-6.
 - 19 - Giordano M, Kelleher T, Colonno RJ, Lazzarin A, Squires K. The effects of the Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR UltraSensitive Test versions 1.0 and 1.5 viral load assays and plasma collection tube type on determination of response to antiretroviral therapy and the inappropriateness of cross-study comparisons. *J Clin Virol*. 2006 Apr;35(4):420-5.
 - 20 - Gonzalez LM, Aguiar RS, Afonso A, et al. Biological characterization of human immunodeficiency virus type 1 subtype C protease carrying indinavir drug-resistance mutations. *J Gen Virol* 2006;87(Pt 5):1303-9.
 - 21 - Hatano H, Hunt P, Weidler J, Coakley E, Hoh R, Liegler T, Martin JN, Deeks SG. Rate of viral evolution and risk of losing future drug options in heavily pretreated, HIV-infected patients who continue to receive a stable, partially suppressive treatment regimen. 2006 Nov 15;43(10):1329-36.
 - 22 - Kantor R, Shafer RW, Follansbee S, Taylor J, Shilane D, Hurley L, Nguyen DP, Katzenstein D, Fessel WJ (2004). Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS* 18(11):1503-1511.
 - 23 - Katlama C, Dominguez S, Goullain K et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patient with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS097). *AIDS* 2004.
 - 24 - Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348:2175–85.
 - 25 - Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2003;349:837-46.
 - 26 - Lawrence J, Huppler HK, Thackeray L et al. Final results of CPCRA 064; a randomized trial examining structured treatment interruption for failing therapy with multidrug resistant HIV. Program and abstracts of the 12th CROI; February 22-25, 2005; Boston. Abstract 579.
 - 27 - Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, Mussini C, Wit F, d'Arminio Monforte A, Weber R, Fusco G, Staszewski S, Law M, Hogg R, Lampe F, Gill MJ, Castelli F, Phillips AN; PLATO Collaboration.
 - 28 - Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, Montaner JS. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007 Mar 30;21(6):685-92.
 - 29 - Maggiolo F, Callegaro A, Laura R, et al. Resistance conferring mutations in B versus non-B HIV clades after treatment failure. In: *Int Cong Drug Therapy HIV* 2004; 2004 Nov 14-18 2004; Glasgow, UK; 2004.
 - 30 - Marchou B, Tangre P, Charreau I, et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell

- counts and virologic suppression: results of a prospective, randomized, open label trial (Window-ANRS 106). In: Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: February 5-8, 2006; Denver, Colo. Abstract 104).
- 31 - Miller V, Cozzi-Lepri, Hertogs K et al. HIV drug susceptibility and treatment response to mega-HAART regimen in patient from the Frankfurt HIV cohort. *Antvir Ther* 2000.
 - 32 - Molina JM, Cohen C, Katlama C, Grinsztejn B, Timmerman A, Pedro RD, Vangeneugden T, Miralles D, De Meyer S, Parys W, Lefebvre E; on Behalf of the TMC 114-C208 and -C215 Study Groups. Safety and Efficacy of Darunavir (TMC 114) With Low-Dose Ritonavir in Treatment-Experienced Patients: 24-Week Results of POWER 3. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Jul 5.
 - 33 - Moore RD, Keruly JC, Gebo KA, Lucas GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *2005 Jun 1*;39(2):195-8.
 - 34 - Murri R, Lepri AC, Cicconi P, Poggio A, Arlotti M, Tositti G, Santoro D, Soranzo ML, Rizzardini G, Colangeli V, Montroni M, Monforte AD; ICoNA Study Group. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy: evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naïve patients study. *2006 Jan 1*;41(1):23-30.
 - 35 - Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*. 1999 May 7;13(7):797-804.
 - 36 - Napravnik S, Edwards D, Stewart P, Stalzer B, Matteson E, Eron JJ Jr. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Sep 1;40(1):34-40.
 - 37 - Palella F, Armon C, Chmiel J, et al. Enhanced Survival Associated with Enhanced Survival Associated with use of HIV Susceptibility Testing among HAART-Experienced Patients in the HIV Outpatient Study (HOPS). Paper presented at: 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 5 – 8 February, 2006; Denver, CO.
 - 38 - Picchio G, Vangeneugden T, Baelen BV, Lefebvre E, Miralles D, Bethune MP. Prior utilization/resistance to amprenavir at screening has minimal impact on the 48-week response to darunavir/r in the POWER 1, 2 and 3 studies. 14th CROI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Los Angeles, California Feb 25- 28, 2007.
 - 39 - Raffanti SP, Fusco JS, Sherrill BH, Hansen NI, Justice AC, D'Aquila R, Mangialardi WJ, Fusco GP; Collaborations in HIV Outcomes Research/United States Project.
 - 40 - Ribaudo HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Marzolini C, Fletcher CV, Tashima KT, Kuritzkes DR, Acosta EP; Adult AIDS Clinical Trials Group Study. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1;42(3):401-7.
 - 41 - Sucupira MC, Souza IE, Costa LJ, Scheinberg MA, Diaz RS. Antiretroviral treatment failure and HIV-1 genotypic resistance in Sao Paulo, Brazil, *Antiviral Therapy, Antivir Ther*. 2001 Dec;6(4):263-4.
 - 42 - Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *Aids*. Jan 25 2002;16(2):209-218.
 - 43 - Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther* 2004;9(1):57-65.
 - 44 - Turner BJ, Hecht FM, Ismail RB. CD4+ T-lymphocyte measures in the treatment of individuals infected with human immunodeficiency virus type 1. A review for clinical practitioners. *Arch Intern Med*. 1994 Jul 25;154(14):1561-73.
 - 45 - Wei X, Liang C, Gotte M, Wainberg MA. The M184V mutation in HIV-1 reverse transcriptase reduces the restoration of wild-type replication by attenuated viruses. *AIDS*. 2002 Dec 6;16(18):2391-8.
 - 46 - Whitcomb JM, Paxinos E, Huang W, Maranta M, Limoli K, Chappey C, Parkin NT, Hellmann NS, and Petropoulos CJ (2002). The Presence of Nucleoside Analogue Mutations (NAMs) is Highly Correlated with Reduced Susceptibility to all NRTIs. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, Abstracts n° 569-T.

Manejo da toxicidade do tratamento anti-retroviral

A evolução da terapia anti-retroviral na última década teve um impacto importante redução na mortalidade e morbidade da infecção pelo HIV. Por outro lado, a emergência de eventos adversos tardios influiu negativamente na qualidade de vida, fazendo com que a condição de viver com HIV assumisse características semelhantes a outras doenças crônico-degenerativas.

Recentemente, uma coorte norte-americana de pacientes com infecção pelo HIV, seguida no período de 1996 a 2004, demonstrou redução na taxa de mortalidade por aids de 7,0/100 pessoas-ano em 1996 para 1,3/100 pessoas-ano em 2004. (Palella et al., 2006). As causas de morte diretamente relacionadas à aids e suas doenças oportunistas também vêm caindo, com aumento das causas não associadas diretamente ao HIV, tais como os eventos cardiovasculares e o *diabetes mellitus* (Palella et al., 2006), configurando um novo perfil da doença em populações que têm acesso ao tratamento.

Conforme comentado, a infecção pelo HIV assume características crônico-degenerativas, com efeitos relacionados ao convívio ao longo do tempo com o vírus, suas co-morbidades e à repercussão imunológica, além da ocorrência dos efeitos adversos do tratamento. Tais efeitos ocasionaram o surgimento de novas características nessa população, muitas delas acarretando condições estigmatizantes, como o que ocorre com a lipodistrofia, que muitas vezes compromete a qualidade de vida e a auto-estima.

Outros, como a síndrome metabólica, exigem modificações nos hábitos de vida e muitas vezes manejo farmacológico, para prevenção de eventos cardiovasculares e outros. Este capítulo propõe-se a discutir os aspectos mais importantes da toxicidade anti-retroviral, sugerindo algumas medidas para seu manejo.

Dislipidemia, risco cardiovascular, hipertensão arterial e síndrome metabólica

O tratamento da síndrome de imunodeficiência adquirida pode acarretar o aparecimento de algumas condições associadas a maior risco de eventos vasculares. São elas a dislipidemia, lipodistrofia, hipertensão arterial, resistência à insulina e intolerância à glicose.

A dislipidemia encontrada nesses pacientes é maior que na população geral e é caracterizada por níveis de triglicérides elevados, aumento de colesterol total e de colesterol - LDL plasmáticos, além da redução de colesterol - HDL. Uma vez iniciado o tratamento anti-retroviral, espera-se que entre 33 a 82% dos pacientes desenvolvam hipercolesterolemia, e 43 a 66% apresentem hipertrigliceridemia.

A mudança no perfil metabólico determina o desenvolvimento de resistência à insulina e, em alguns casos, de diabetes mellitus. A resistência à insulina, por sua vez, representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica.

Em conjunto, dislipidemia, resistência insulínica, anormalidade na distribuição de gordura corporal e hipertensão arterial estão associadas ao quadro clínico caracterizado como síndrome metabólica. Alguns estudos têm associado risco cardiovascular elevado com a presença de síndrome metabólica **Tabela 1**.

O diagnóstico de síndrome metabólica inclui a presença de obesidade abdominal, como condição essencial, e dois ou mais dos critérios acima.

Pacientes que têm HIV devem sempre ser avaliados para identificar a presença de risco cardiovascular. A abordagem recomendada é utilizar a escala de risco de Framingham **Tabela 2**.

Tabela 1**Critérios diagnósticos de síndrome metabólica**

Critério	Definição
OBESIDADE ABDOMINAL	
Homens	
Branços de origem europeia e negros	≥ 94 cm
Sul-asiáticos, ameríndios e chineses	≥ 90 cm
Japoneses	≥ 85 cm
Mulheres	
Branças de origem europeia, negras, sul-asiáticas, ameríndias e chinesas	≥ 80 cm
Japonesas	≥ 90 cm
TG	≥ 150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia
HDL Colesterol	
Homens	< 40mg/dL
Mulheres	< 50mg/dL
Pressão arterial sistêmica	
Sistólica ou	≥ 130 mm Hg ou tratamento para HAS
Diastólica	≥ 100 mg/dL ou tratamento para DM

Tabela 2**Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo de risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (Fase 2) - Parte 1 de 2**

Homens		Mulheres	
Idade	Pontos	Idade	Pontos
20-34	-9	20-34	-7
35-39	-4	35-39	-3
40-44	0	40-44	0
45-49	3	45-49	3
50-54	6	50-54	6
55-59	8	55-59	8
60-64	10	60-64	10
65-69	11	65-69	12
70-74	12	70-74	14
75-79	13	75-79	16

Colesterol	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade	Colesterol	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade
Total mg/dL	20/39	40/49	50/59	60/69	70/79	Total mg/dL	20/39	40/49	50/59	60/69	70/79
<160	0	0	0	0	0	<160	0	0	0	0	0
160/199	4	3	2	1	0	160/199	4	3	2	1	1
200/239	7	5	3	1	0	200/239	8	6	4	2	1
240/279	9	6	4	2	1	240/279	11	8	5	3	2
≥280	11	8	5	3	1	≥280	13	10	7	4	2

Fumo	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade	Fumo	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade
	20/39	40/49	50/59	60/69	70/79		20/39	40/49	50/59	60/69	70/79
Não	0	0	0	0	0	Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1	Sim	9	7	4	2	1

HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos	HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos
≥60	-1	≥60	-1
50-59	0	50-59	0
40-49	1	40-49	1
<40	2	<40	2

PA (sistólica, mm Hg)	Não tratada	tratada	PA (sistólica, mm Hg)	Não tratada	tratada
<120	0	0	<120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
≥160	2	3	≥160	4	6

Tabela 2

Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo de risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (Fase 2) - Parte 2 de 2

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)
<0	<1	<9	<1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥25	≥30
≥17	≥30		

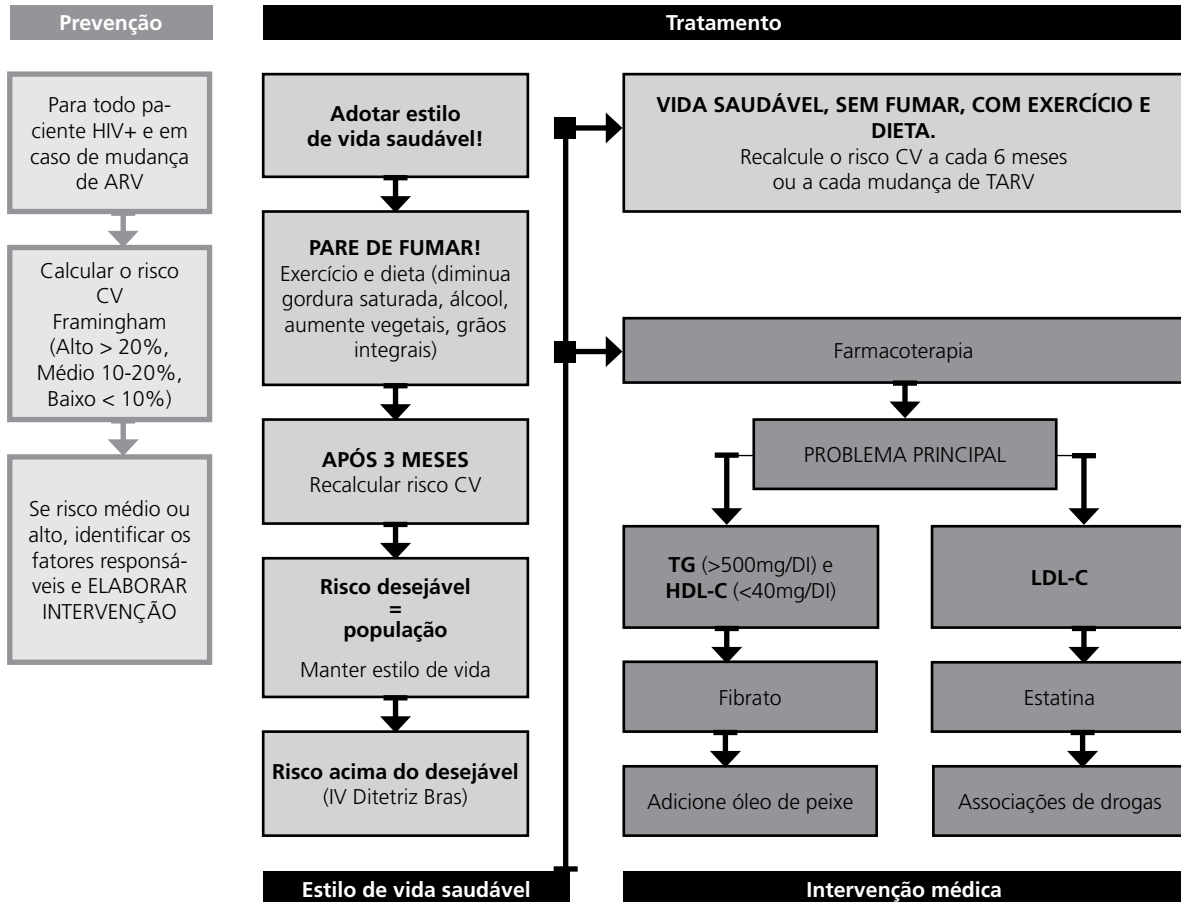
A estratégia de prevenção às doenças cardiovasculares é semelhante àquela recomendada pela IV Diretriz Brasileira de Prevenção de Aterosclerose (www.cardiol.br), respeitando alguns itens específicos desse grupo populacional e seguindo a classificação de risco obtido pela escala de Framingham:

- Se o risco cardiovascular inicial for baixo ($\leq 10\%$) e o paciente não estiver utilizando inibidor de protease, a avaliação deve ser repetida a cada dois anos;
- Se o risco cardiovascular inicial for moderado (> 10 e $< 20\%$), independentemente do uso de Inibidor de Protease, recomenda-se avaliação a cada seis a doze meses;
- Se o risco cardiovascular inicial for elevado ($\geq 20\%$), independentemente do uso de IP, iniciar a prevenção

cardiovascular e repetir a avaliação depois de um mês e posteriormente a cada três meses.

O tratamento da dislipidemia em PVH deve considerar as mesmas metas recomendadas para a população geral, após análise global dos demais fatores de risco. É recomendado sempre iniciar com medidas não farmacológicas, e na persistência da dislipidemia, iniciar manejo farmacológico, com extrema cautela.

A elevação dos níveis de triglicérides, fenômeno freqüente nesse grupo populacional, deve ser tratada quando os valores forem superiores a 500 mg/DL. Quando essa alteração for acompanhada de doença cardiovascular preexistente, histórico familiar precoce de DCV ou HDL-C < 40 mg/DL, o tratamento farmacológico deve ser considerado (Figura 1).

Figura 1**Manejo do risco cardiovascular****Medidas não farmacológicas**

Prevenção do tabagismo, controle nutricional e atividade física compõem um estilo de vida que contribui para o equilíbrio metabólico, redução da distribuição inadequada de gordura corporal e para a formação de massa muscular.

A interrupção do fumo eleva as taxas de colesterol - HDL (o bom colesterol). Em pacientes com elevação do colesterol e dos triglicérides, o aumento do consumo de alimentos ricos em fibras e a restrição de alguns tipos de alimentos são necessários para um melhor controle metabólico. No caso de elevação de glicose e triglicérides, recomenda-se controle do peso e redução na ingestão de carboidratos simples (açúcares)

e de gorduras saturadas e hidrogenadas (carne bovina gorda, frituras, chocolates, doces, etc.)

Manejo farmacológico

Os medicamentos mais utilizados no tratamento da dislipidemia desses pacientes são os mesmos da população geral: fibratos e estatinas.

A - Fibratos: são a primeira escolha no tratamento da hipertrigliceridemia e da dislipidemia mista (aumento de colesterol e triglicérides) dos pacientes infectados pelo HIV, as mais frequentes alterações observadas nessa população⁷, conforme a **Tabela 3**

B - Estatinas: primeira escolha no tratamento da hipercolesterolemia. Com exceção da pravastatina e da rosuvastatina, as estatinas são metabolizadas pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, que é inibida pelos inibidores de protease. Portanto, a administração das estatinas com os inibidores de protease pode resultar em elevação das concentrações séricas de estatina, atingindo níveis tóxicos, com risco de toxicidade muscular esquelética (rabdomiólise), além de outros efeitos adversos. Pelas potenciais interações, as estatinas devem ser utilizadas inicialmente em baixas doses, com reavaliações laboratoriais freqüentes. Teoricamente, as estatinas mais seguras para uso em associação aos inibidores de protease são a pravastatina, atorvastatina e rosuvastatina.

A sinvastatina e a lovastatina não devem ser utilizadas, em função da interação com a TARV e o risco de toxicidade. Quando for necessário associar fibrato com estatina, deve-se ficar atento ao maior risco de rabdomiólise.

C - Outros agentes: considerando-se a intensidade das alterações metabólicas, outros medicamentos podem ser usados de forma complementar ao trata-

mento. Entre eles, os ácidos graxos ômega-3 podem ser úteis na redução da hipertrigliceridemia nos pacientes soropositivos. A metformina também auxilia na redução dos triglicérides, mas com risco potencial de acidose láctica, especialmente na presença de uso contínuo de inibidores da transcriptase reversa. A colestiramina e o colestipol não são recomendados, por interferirem com a biodisponibilidade dos inibidores de protease e por aumentarem os níveis de triglicérides. A ezetimiba atua inibindo a absorção intestinal do colesterol exógeno e endógeno decorrente de sua excreção biliar e é um importante potencializador das estatinas. Seu uso associado permite emprego de doses menores das estatinas, sendo uma opção para os pacientes intolerantes às mesmas. As glitazonas não se demonstraram úteis no tratamento da dislipidemia nesses pacientes.

D - Outras estratégias: vários hipolipemiantes têm interação com os anti-retrovirais (ARV). Para evitá-la, algumas alternativas foram aventadas, tais como substituição do ARV suspeito (*switch therapy*). Embora a *switch therapy* tenha plausibilidade teórica, não tem acarretado benefícios consideráveis (desfechos clínicos) relevantes nos estudos clínicos em termos de redução efetiva do risco cardiovascular caracterizado pelo escore de Framingham.

Tabela 3

Doses dos fibratos que podem ser utilizados

Medicamento	Dose (mg/dia)
Bezafibrato	400 a 600
Genfibrozila	900 a 1200
Etofibrato	500
Fenofibrato	250
Ciprofibrato	100

Tabela 4

Doses das estatinas que podem ser utilizadas

Medicamento	Dose (mg/dia)	Comentário
Pravastatina	20 a 40	Pode haver interação com Darunavir
Atorvastatina	10 a 80	Pode haver interação com ARV
Rosuvastatina	10 a 40	Pode haver interação com ARV

Em conclusão, dadas as características do perfil de risco cardiovascular dessa população, as medidas não-farmacológicas parecem ter o efeito mais importante no tratamento preventivo do paciente infectado pelo HIV. Os pacientes devem ser aconselhados a controlar os fatores de risco, seguindo as orientações de estilo de vida como parar de fumar, seguir dieta, realizar exercício físico, controlar hipertensão arterial e diabetes

Tabela 4

Fenômenos tromboembólicos

Mesmo na ausência dos fatores de risco tradicionalmente conhecidos, têm sido descritos fenômenos tromboembólicos em pacientes infectados pelo HIV. Há relatos de casos de trombose acometendo diversos

territórios, incluindo veias periféricas, pulmões, retina, cérebro, veia porta e artérias mesentéricas.

O principal mecanismo fisiopatológico a ser investigado, em indivíduos que já apresentaram fenômenos tromboembólicos arteriais e venosos, é a presença de anticorpos antifosfolípides - anticardiolipina e anticoagulante lúpico. Em caso positivo, esses pacientes devem ser acompanhados por médicos com experiência na área ou por especialista.

Diabetes mellitus

Desde o início da década de 90 vem ocorrendo aumento na incidência de diabetes tipo 2 na população em geral, havendo relação principalmente com obesidade. Em pacientes portadores do HIV também tem sido observada maior incidência de diabetes, intolerância à glicose e resistência à insulina, após a instituição do tratamento anti-retroviral potente (TARV). Essas

Tabela 5

Medidas terapêuticas iniciais e reavaliação

Estrato	Medida terapêutica inicial	Reavaliação das metas
Baixo risco	MEV	6 meses
Risco intermediário	MEV	3 meses
Alto risco	MEV + tratamento farmacológico	3 meses
Aterosclerose manifesta	MEV + tratamento farmacológico	Individualizada

Metas para terapêutica preventiva com hipolipemiantes

	Risco em 10 anos	Meta terapêutica (mg/dL)	
		LDL-C *	Não-HDL-C
Baixo risco	<10%	<160	<190
Risco intermediário	10 a 20%	<130	<160
Alto risco ou diabéticos	>20%	<100 (opcional <70)	<130 (opcional <100)
Aterosclerose significativa	>20%	<70	<100
		HDL-C	TG
Homens		≥40	<150
Mulheres		≥50	<150
Diabéticos		≥50	<150

*Estimado pela equação de Friedewald

Obs.: quando não se conseguem as metas, recomenda-se obtenção da maior redução possível.

alterações do metabolismo da glicose são muitas vezes acompanhadas de alterações do metabolismo lipídico e podem levar ao maior risco de eventos cardiovasculares. Outros fatores que elevam o risco cardiovascular são a lipodistrofia com lipohipertrofia central e o processo inflamatório persistente associado à infecção pelo HIV, que pode estar relacionado à gênese primária da placa aterosclerótica no endotélio.

O diagnóstico de *Diabetes Mellitus* (DM), em portadores do HIV, não se diferencia em relação à população geral. São considerados critérios diagnósticos, duas glicemias de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, realizadas em dias diferentes. Outros critérios incluem: uma glicemia 2 horas após sobrecarga oral com 75 gramas de glicose superior ou igual a 200mg/dl ou valor superior ou igual a 200mg/dl em amostra coletada em qualquer hora do dia e em quaisquer condições, desde que acompanhada de sintomas característicos. Amostra coletada em qualquer hora do dia implica não haver relação com jejum.

Os sintomas clássicos de diabetes são os mesmos descritos na população geral: poliúria, polidipsia e perda de peso sem causa aparente. Para o diagnóstico de DM gestacional baseado na aplicação desse teste, classifica-se como DM gestacional uma glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl e/ou uma glicemia 2 horas após 75g maior ou igual a 140mg/dl, conforme tabela abaixo.

Critérios diagnósticos de *diabetes mellitus*:

- Duas glicemias de jejum > 126 mg/dl ou
- Uma glicemia duas horas após sobrecarga oral com 75 g de glicose > 200 mg/dl ou
- Glicemia > 200 mg/dl em amostra coletada em qualquer hora do dia com sintomas característicos.

A resistência à insulina é considerada estado de pré-diabetes. Não existe definição precisa sobre resistência à insulina. Sabe-se, porém, que ela está presente em todo o paciente obeso. Laboratorialmente, considera-se como portador de resistência à insulina todo paciente que apresenta intolerância à glicose no teste de tolerância à glicose. A medida de insulina plasmática não tem valor para definir esse problema.

Lipodistrofia associada à infecção pelo HIV

A partir do final dos anos 90, foram descritas alterações corpóreas significativas nos pacientes em uso de Terapia Anti-Retroviral (TARV).

Essas alterações caracterizam-se principalmente por uma redistribuição dos depósitos de gorduras - descritos como lipodistrofia ou síndrome lipodistrófica - associada à infecção pelo HIV e incluem:

- Lipohipertrofia

Tabela 6

Diagnóstico laboratorial de *diabetes mellitus*

Valores de glicemia	Interpretação	Conduta diagnóstica
Glicemia de jejum 75 a 99 mg/dl	Glicemia de jejum normal	-
Glicemia de jejum > 100 mg/dl e < 126 mg/dl	Glicemia de jejum limítrofe	Realizar teste de tolerância à glicose oral com 75 g de glicose
Glicemia de jejum > 126 mg/dl	Hiperglicemia de jejum (possível <i>Diabetes mellitus</i>)	Repetir glicemia de jejum em dia subsequente, caso > 126 mg/dl: <i>diabetes mellitus</i>
Glicemia duas horas após sobrecarga oral com 75 g de glicose > 200 mg/dl	<i>Diabetes mellitus</i>	-
Glicemia >140 mg/dl e < 200 mg/dl após 120 minutos de sobrecarga oral com 75 g de glicose	Tolerância à glicose diminuída *	-
Glicemia > 200 mg/dl em amostra coletada em qualquer hora do dia com sintomas característicos	<i>Diabetes mellitus</i>	-

- Acúmulo de gordura visceral no abdome
- Acúmulo de gordura subcutânea
- Acúmulo de gordura nas mamas
- Acúmulo de gordura na região cervical (giba)
- Lipomas
- Lipoatrofia
- Perda de gordura nas pernas
- Perda de gordura nos braços
- Perda de gordura glútea
- Perda de gordura na face

■ Evidenciação das veias em MMSS e MMII

Essas alterações foram inicialmente associadas ao uso dos Inibidores da Protease (IP). Posteriormente, a lipodistrofia foi descrita em pacientes sem uso de IP, ficando mais claro que sua gênese é multifatorial, incluindo fatores genéticos, idade, sexo, tempo de exposição aos ARV, alterações metabólicas, *nadir* do CD4 no momento do início dos ARV entre outros.

A etiologia da lipodistrofia parece estar associada com a toxicidade mitocondrial e alteração da diferenciação dos adipócitos induzidos pelos IP, ITRN e ITRNN, podendo ou não estar associada a alterações metabólicas, como alteração da homeostase da glicose e dislipidemias.

A prevalência da lipodistrofia é muito variável nas diversas publicações, podendo ocorrer entre 10 e 80% dos pacientes. Essa grande variação é devida à ausência de uma caracterização consensual da síndrome, determinando variadas interpretações com baixa reprodutibilidade e definições heterogêneas.

Para minimizar essa heterogeneidade conceitual, estabeleceu-se que uma das alterações típicas está presente quando o paciente e o médico(a) que o acompanha concordam com a presença da alteração. Essa é a melhor forma de definir a lipodistrofia, e as alternativas de tratamento devem ser discutidas evitando-se perda da auto-estima, repercussões sociais negativas e impacto desfavorável na adesão ao tratamento.

Entre as mudanças corpóreas, deve ser ressaltada a lipoatrofia facial que se apresenta com a perda progressiva da gordura da região malar (gordura de Bichat), temporal e pré-auricular. Surgem áreas de depressão, acentuação do arcabouço ósseo e aspecto de envelhecimento. Essa condição trouxe de volta o estigma da

aids, quebra do sigilo (pois permite identificação dos pacientes) e dificuldades de socialização.

Várias abordagens têm sido propostas para essa nova síndrome, sendo essencial em todas uma intervenção multiprofissional, que inclui:

- Realização de atividades físicas frequentes;
- Melhora da qualidade nutricional;
- Preenchimento facial;
- Lipoaspiração;
- Implante de próteses.

No Brasil, o preenchimento facial de pacientes com lipodistrofia está regulamentado pela Portaria nº2, de 27 de março de 2007, que indica a utilização de polimetilmetacrilato para esse fim.

Nefrotoxicidade

Nefropatias relacionadas ao HIV podem estar presentes, como doença renal aguda ou crônica. Podem ser causadas direta ou indiretamente pelo próprio vírus ou por efeito adverso de medicamentos nefrotóxicos, levando a alterações na função renal pela indução de vasculopatia metabólica e dano renal direto.

A insuficiência renal aguda é frequentemente causada pela toxicidade da terapia anti-retroviral ou por drogas nefrotóxicas antimicrobianas usadas no tratamento das infecções oportunistas.

Já a doença renal crônica pode ser causada por múltiplos mecanismos fisiopatológicos: nefropatia associada ao HIV, glomeruloesclerose focal colapsante, microangiopatia trombótica e diversas apresentações de glomerulonefrite por imunocomplexo.

Em um recente estudo ambulatorial com pacientes infectados com HIV, insuficiência renal aguda foi descrita em quase 10% dos pacientes, com uma taxa de incidência de 5,9 episódios de insuficiência renal aguda por 100 pessoas-ano. Medicamentos foram associados com aproximadamente um terço de todos os episódios, sendo a anfotericina B e outros antimicrobianos os mais frequentes. Entre os anti-retrovirais, o tenofovir e o indinavir estão entre os mais comumente associados à nefrotoxicidade.

A **Tabela 7** apresenta as recomendações para dose dos ARV em situações de insuficiência renal. O cálculo da depuração da creatinina deve ser estimado a partir da fórmula descrita a seguir.

Não há necessidade de ajustes de doses dos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), dos inibidores de protease (IP) e da enfuvirtida (T-20) nos pacientes com insuficiência renal.

Fórmula para cálculo estimado do *clearance* de creatinina através da medida da creatinina sérica.

Homem
$\frac{(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica}}$
Mulher
$\frac{(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso (kg)} \times 0,85}{72 \times \text{Creatinina sérica}}$

Tabela 7

Recomendações de dosagens dos anti-retrovirais em pacientes com insuficiência renal aguda

Anti-retrovirais	Dose diária	Dose na insuficiência renal	
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa			
ABACAVIR	300mg 12/12horas	Não necessita de ajuste de dose	
DIDANOSINA	>60 kg: 400mg/dia <60 kg: 250mg/dia	Dose	
		Dep.Cr.(ml/min)	>60kg <60kg
		30-59	200mg 125mg
		10-29	125mg 100mg
		<10	125mg 75mg
		Hemodiálise ou CAPD: considerar doses para ClCr <10ml/min	
LAMIVUDINA	150mg 12/12h ou 300mg 1x/dia	Dose	
		30-59	150mg cada 24 horas
		10-29	150mg na 1ª dose e a seguir 100mg 1 x/dia
		<10	150mg na 1ª dose e a seguir 50 mg 1 x/dia
		<5	50mg na 1ª dose e a seguir 25 mg 1 x/dia
		Pacientes em hemodiálise: 200mg cada 96 horas (dar a dose após diálise se estiver no dia da dose)	
ESTAVUDINA	30mg 2x/dia	Dose	
		Dep Cr.(ml/min)	>60kg <60kg
		26-50	20mg 2x/dia 15mg2x/dia
		10-25	20mg 1x/dia 15mg1x/dia
		Paciente em hemodiálise: usar a mesma dose do DepCr.mL/min. Dose após diálise no dia da diálise.	
TENOFОВIR	300mg VO 1x/dia	Dose ClCr.(ml/min)	
		30-49	300mg cada 48 horas
		10-29	300 mg 2x por semana

Referências bibliográficas

1. Clin Infect Dis. 2006 May 15;42(10):1488-95
2. Clin J Am Soc Nephrol 1: 117-129, 2006

Hepatotoxicidade

Existem quatro mecanismos primários de toxicidade hepática causada pelos ARV. De um modo geral, os ITRN podem causar dano hepático através da inibição da polimerase gama mitocondrial dos hepatócitos, podendo levar à esteatose, acidose láctica e até insuficiência hepática. Os casos mais graves de toxicidade hepática relacionada a essa classe, envolvem a interação de ddI e ribavirina.

Outro mecanismo de dano hepático é a toxicidade hepatocelular direta que está geralmente associada com os inibidores de protease (IP). O mecanismo é pouco conhecido, mas provavelmente tem relação com o desenvolvimento de metabólitos tóxicos, levando a alterações idiossincrásicas. Hepatotoxicidade dose-dependente está sendo atribuída apenas ao tipranavir, até agora.

Alterações hepáticas por reações de hipersensibilidade são vistas em todas as classes de ARV, principalmente com a nevirapina e o abacavir. A presença de eosinofilia, exantema e febre chamam a atenção para essa possibilidade e ocorrem nos primeiros três meses de terapia.

A síndrome da reconstituição imune, principalmente na presença de infecção crônica pelo vírus B, pode acarretar dano hepático.

O atazanavir e o indinavir podem causar elevação da bilirrubina, mas sem refletir dano hepático.

Referências bibliográficas

Hepatology, Vol. 45 nº. 6, 2007.

Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. *AIDS* 2002;16: 2165-2173.

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283:74-80.

Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, and others. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recom-

mendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 21(9): 1073-1089. May 31, 2007.

Efeitos adversos neuropsiquiátricos da terapia anti-retroviral

Sistema nervoso central

Efeitos neuropsiquiátricos associados ao efavirenz

Os efeitos adversos após o início do efavirenz foram discutidos no capítulo 7 e incluem tontura, cefaléia, insônia, sonhos vívidos, pesadelos, depressão, agitação, irritabilidade, despersonalização, alucinações, dificuldade de concentração, ansiedade, depressão e idéia suicida (Staszewski S, et al., 1999; Moyle G. 1999; Treisman GJ et al., 2002). Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam pelo menos uma manifestação neuropsiquiátrica, embora poucos interrompam o medicamento por esse motivo.

Essas manifestações costumam ter início nas primeiras quatro semanas, geralmente são transitórias e de leve a moderada intensidade. A incidência desses efeitos adversos parece ser maior em pacientes com antecedentes neuropsiquiátricos; por outro lado, não impõe maior proporção de interrupção do medicamento (Goldenberg D et al., 2000; Marzolini C et al., 2001). O tratamento da depressão permite, muitas vezes, manter o esquema com efavirenz.

As estratégias para minimizar os efeitos adversos do efavirenz podem ser:

- A) Não-farmacológicas: informar o paciente sobre os possíveis efeitos adversos a fim de evitar interrupções desnecessárias, orientar tomada do medicamento à noite, considerar técnicas de relaxamento; ou
- B) Farmacológicas: considerar o uso de benzodiazepínicos, antidepressivos ou antipsicóticos e acompanhamento do profissional de saúde mental (Phair JP et al., 2006).

Caso os efeitos adversos sejam intoleráveis ou interfiram na qualidade de vida e adesão, o medicamento deverá ser substituído.

Sistema nervoso periférico

A) Neuropatia periférica

A neuropatia periférica está diretamente relacionada ao uso de ITRN, particularmente os dideoxynucleosídeos, como o d4T e o ddI, com menor frequência

pode estar associada ao AZT e 3TC. A associação de drogas neurotóxicas, como o d4T e o ddI, aumenta a incidência.

Clinicamente, manifestam-se por hipoestésias, parestésias, disestésias e dor neuropática. A neuropatia tóxica é principalmente sensorial, distal e simétrica, com comprometimento predominante dos membros inferiores (Brew BJ, 2001). Em muitos casos, a neuropatia tóxica está associada à neuropatia causada pelo próprio HIV. A confirmação do diagnóstico pode ser feita por estudo eletroneuromiográfico (ENMG).

A presença de associação temporal dos sintomas com o início dos nucleosídeos, a melhora clínica ou eletrofisiológica depois da interrupção do medicamento, a presença de hiperlactatemia e o efeito *coasting*, definido como uma piora transitória, duas a quatro semanas após a interrupção, sugerem a etiologia medicamentosa (Brew et al., 2003).

O tratamento inclui a interrupção do medicamento suspeito, quando possível. Em torno de dois terços dos pacientes apresentam expressiva melhora dos sintomas. A presença de sintomas residuais pode se dever a lesão tóxica irreversível, concomitante neuropatia pelo HIV ou outras co-morbidades (diabetes, deficiência vitamínica, outras drogas neurotóxicas etc.).

O tratamento da neuropatia tóxica é fundamentalmente sintomático e segue as recomendações da OMS para o manejo da dor crônica, incluindo analgésicos, antiinflamatórios, medicações tópicas, narcóticos e outras drogas adjuvantes (Grond S et al., 1991). Alguns ensaios clínicos demonstraram o benefício da gabapentina (Hahn K et al., 2004) ou lamotrigina (Simpson DM et al., 2000), bem como as tradicionais amitriptilina e carbamazepina (para indicação, consultar capítulo 10). Em casos refratários, o uso de narcóticos (metadona ou morfina) (Simpson DM 2002) e de adesivos de capsaicina podem ser úteis (Simpson D et al., 2004).

Tabela 8

Doses dos medicamentos para dor neuropática

Medicamento	Dose (mg/dia)
Gabapentina	300 a 1800
Lamotrigina	50 a 400
Carbamazepina	200 a 1200
Amitriptilina	25 a 150

B) Síndrome de fraqueza neuromuscular ascendente

A síndrome de fraqueza neuromuscular ascendente foi inicialmente associada ao uso do d4T; porém, outros medicamentos como o ddI, também podem estar implicados. A apresentação clínica é similar à Síndrome de Guillain-Barré, caracterizando-se pela presença de sintomas sensitivos e paraparesia flácida arreflexica ascendente. A maioria de pacientes apresenta hiperlactatemia, com ou sem outras manifestações de toxicidade mitocondrial, incluindo acidose láctica.

O tratamento recomendado inclui a imediata interrupção do análogo de nucleosídeo e correção das alterações metabólicas. Apesar de pouco freqüente, merece destaque pela mortalidade superior a 20%, após a presença de expressivo déficit motor, associado à acidose metabólica (Neuromuscular Syndrome Study Group, 2004).

Toxicidade mitocondrial

A toxicidade mitocondrial é atualmente reconhecida como o mais importante efeito adverso do tratamento com ITRN, podendo levar à miopatia, neuropatia periférica, lipoatrofia, esteatose hepática e acidose láctica. Mesmo após vários anos de exposição aos ITRN, a maioria dos pacientes não desenvolve toxicidade mitocondrial.

Os fatores de risco para toxicidade mitocondrial incluem gênero feminino, gravidez, d4T e associação de ribavirina com d4T.

Os ITRN inibem a replicação do HIV devido à sua alta afinidade com a enzima transcriptase reversa (uma DNA polimerase viral). No entanto, os ITRN podem também se ligar a outras DNA polimerases humanas, como a DNA polimerase gama e a DNA polimerase mitocondrial gama, que é responsável exclusivamente pela replicação do DNA mitocondrial (mt DNA). A inibição da polimerase gama e a conseqüente diminuição do mt-DNA resultam em disfunção com prejuízo da fosforilação oxidativa, que é a responsável pela produção de energia celular na forma de adenosina trifosfato (ATP).

As conseqüências dessa toxicidade mitocondrial incluem baixa produção de energia e aumento da produção de lactato.

O padrão ouro para o diagnóstico de toxicidade mitocondrial relacionada aos ITRN é a biópsia muscular ou hepática.

Todos os ITRN possuem graus diferentes de afi-

nidade com a DNA polimerase mitocondrial gama, explicando os diferentes graus de toxicidade de cada uma das drogas. Assim sendo:

DDI > D4T
AZT > TDF = 3TC = FTC = ABC.

Miopatia

O AZT é o principal anti-retroviral associado à presença de miopatia, com incidência de 8 a 18%. A fisiopatogenia está relacionada ao dano na mitocôndria muscular por inibição da DNA polimerase gama, resultando em diminuição da cadeia de DNA e depleção do DNA mitocondrial muscular.

Usualmente, ocorre de nove a doze meses após o início da medicação e caracteriza-se pelo comprometimento predominante da musculatura proximal dos membros inferiores (Brew, 2001). As manifestações clínicas incluem fraqueza muscular e mialgia. A maioria dos pacientes tem níveis elevados de CPK e ocasionalmente níveis de lactato elevados. A eletromiografia pode mostrar sinais de miopatia proximal mesmo com enzimas normais, mas o diagnóstico definitivo é estabelecido por achados característicos no estudo histopatológico após a biópsia muscular (Dalakas et al., 1990).

O tratamento inclui, quando possível, a interrupção do AZT e, habitualmente, a melhora dos sintomas ocorre após quatro a seis semanas. A inexistência de resposta à interrupção do AZT sugere a presença de dano permanente ou de outra afecção muscular como, por exemplo, polimiosite ou hipotireoidismo (Morgello et al., 1995).

Lipoatrofia

A lipoatrofia, ou atrofia gordurosa, apresenta, à biópsia, depleção do DNA mitocondrial. Como a

mitocôndria está intimamente envolvida nas vias apoptóticas, acredita-se que a lipoatrofia seja secundária à apoptose de adipócitos e não decorrente de necrose.

Esteatose hepática

A esteatose hepática associada à insuficiência hepática com acidose láctica são raros e graves efeitos dos ITRN. Os casos relatados, em sua maioria, estão relacionados ao uso associado de d4T com ddI.

A esteatose hepática microvesicular está quase sempre presente e está relacionada à disfunção mitocondrial.

Sem intervenção, a acidose láctica tem desfecho fatal devido às insuficiências hepática e renal, além de arritmia cardíaca. A suspensão imediata dos anti-retrovirais é obrigatória.

Hiperlactatemia e acidose láctica

A acidemia láctica é definida como toda dosagem de lactato > 2 mmol/l e a acidose láctica ocorre quando o pH arterial é < 7,35 (Tabela 9), refletindo um sério distúrbio metabólico de toxicidade mitocondrial, com desfecho quase sempre fatal.

A alteração da função hepática é um pré-requisito importante para o acúmulo de lactato, pois o fígado é o órgão mais importante para sua depuração. Geralmente ocorre após um período de seis meses de tratamento com ITRN, particularmente o d4T e em uso combinado com ddI.

As manifestações clínicas mais frequentes são fadiga, dispnéia ou taquipnéia, náuseas, vômitos, dor abdominal e perda de peso, na presença de altos níveis de lactato no sangue arterial.

Ainda não existem estudos conclusivos quanto aos benefícios de monitorar os níveis de lactato para diagnóstico de disfunção mitocondrial e a hiperlactatemia crônica encontrada nos pacientes assintomáticos tem valor preditivo pobre.

Tabela 9

Correlação entre grau de acidose, manifestações e mortalidade

Grau de acidose	Lactato mmol/l	Acidose	Sintomas	Mortalidade (%)
Grave	>10	Freqüente	Sempre	50-80%
Moderado	5-10	Rara	Às vezes	0
Leve	2-5	Não	Raros	0

Referências bibliográficas

- 1 - Carr, A, Cooper, DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356:1423.
- 2 - Brinkman, K, Kakuda, TN. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: a looming obstacle for long-term antiretroviral therapy? *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13:5 http://www.utdol.com/utd/content/abstract.do?topicKey=hiv_infe/13582&refNum=2&title=2.
- 3 - Martin, JL, Brown, CE, Matthews-Davis, N, Reardon, JE. Effects of antiviral nucleoside analogs on human DNA polymerases and mitochondrial DNA synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2743.
- 4 - Johnson, AA, Ray, AS, Hanes, J, et al. Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. *J Biol Chem* 2001; 276:40847.
- 5 - Coughlan, M, Sommadossi, J, Jhala, N, et. al. Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1914.
- 6 - Green, DR, Reed, JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281:1309.
- 7 - Moyle, GJ, Datta, D, Mandalia, S, et al. Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. *AIDS* 2002; 16:1341.
- 8 - Imhof, A, Ledergerber, B, Gunthard, HF, et al. Risk factors for and outcome of hyperlactatemia in HIV-infected persons: is there a need for routine lactate monitoring? *Clin Infect Dis* 2005; 41:721.

Interações medicamentosas entre anti-retrovirais, outros medicamentos, fitoterápicos, álcool e outras drogas

As interações entre anti-retrovirais (ARV) e outros fármacos têm grande importância na abordagem de pacientes submetidos à Terapia Anti-retroviral (TARV), particularmente com o uso dos IP e ITRNN. A associação de fármacos para o tratamento de infecções oportunistas, das co-infecções (como tuberculose e hepatite C), o uso de medicamentos antilipemiantes e medicamentos “naturais” (fitoterápicos), entre outros, devem ser considerados pelo clínico para evitar interações indesejáveis entre essas substâncias. Por outro lado, o uso de drogas recreacionais e álcool também devem ser avaliados com cautela, face a potenciais interações, incremento na toxicidade e/ou interferência na adesão.

A maioria das interações envolvendo anti-retrovirais ocorre devido aos mecanismos de sua metabolização no fígado e intestino por meio de um sistema enzimático conhecido como Sistema Citocromo P450 Monooxigenase. As enzimas do citocromo P450 são uma superfamília de proteínas largamente distribuídas nos seres vivos e estão envolvidas na metabolização de uma variedade de compostos químicos, tanto endógenos quanto exógenos. Aproximadamente 1000 componentes do citocromo P450 são conhecidos e cerca de 50 são ativos em seres humanos; são classificadas em 17 famílias e diversas subfamílias de acordo com sua similaridade da sequência de aminoácidos.

A abreviatura CYP é usada para sua identificação. Cerca de 8 a 10 isoformas nas famílias CYP1, CYP2

e CYP3 são envolvidas na maioria dos mecanismos de metabolização de drogas em humanos, embora outras famílias sejam importantes na biossíntese e degradação de esteróides, ácidos graxos, vitaminas e outros compostos endógenos. Cada isoforma CYP parece ter uma especificidade para um substrato, porém existe considerável sobreposição entre eles. CYP3A4 e CYP3A5 estão envolvidos na metabolização de cerca de 50% das substâncias, sendo expressos também no intestino e rim, além do fígado. As várias isoformas também têm características de inibição ou indução com grande variabilidade individual.

Inibição do metabolismo – A inibição de enzimas que metabolizam fármacos determina aumento da concentração plasmática e redução dos seus metabólitos, com exagerado e prolongado efeito farmacológico, aumentando a probabilidade de ocorrer toxicidade induzida por drogas. Frequentemente a inibição ocorre por causa da competição entre dois ou mais substratos para o mesmo sítio ativo da proteína, dependendo da concentração relativa do substrato e da afinidade pela enzima. Agentes antifúngicos, como o cetoconazol e itraconazol, inibidores da protease (especialmente o ritonavir) e alguns macrolídeos são exemplos de inibidores da CYP3A.

Indução do metabolismo – A sobre-regulação da metabolização das drogas ocorre por um aumento da produção de proteínas e prolongada exposição ao agente indutor levando a um aumento das vias de

metabolização, diminuição da biodisponibilidade e diminuição da concentração plasmática da droga. Essa atividade é bem documentada com a rifampicina, que reduz a atividade de uma série de outras drogas com efeitos variáveis. Os indutores são seletivos para certos CYP subfamílias e isoformas, mas também envolvem receptores de outras enzimas que fazem igualmente uma sobre-regulação. O receptor pregnane X (PXR) está envolvido na indução do CYP3A por uma grande variedade de produtos químicos incluindo medicamentos como rifampicina e rifabutina, barbitúricos e outros anticonvulsivantes, alguns glicocorticóides e mesmo drogas naturais como a “erva de São João”. Outros CYP isoformas também podem ser afetados por essas drogas; por exemplo, rifampicina e carbamazepina induzem CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19.

As consequências potenciais dessas interações podem ser positivas, como no aumento significativo do nível sérico de IP quando associado a baixas doses de ritonavir, devido à inibição da CYP3A4 ocasionada pelo mesmo. Entretanto, as interações podem ser negativas, acarretando risco de toxicidade medicamentosa (seja dos ARV ou da substância co-administrada) e/ou redução de níveis séricos (quando dos ARV, acarretando falha virológica).

Interações entre anti-retrovirais

A maioria das interações entre os anti-retrovirais são mediadas pela inibição ou indução do sistema enzimático P450. IP e ITRNN são metabolizados por esta via, particularmente pela isoenzima CYP3.

O ritonavir em baixas doses é um potente inibidor da isoenzima CYP3A4 e tem sido utilizado como um coadjuvante farmacológico dos outros IP, exceto para o nelfinavir. A associação de IP com ritonavir (IP/r) proporciona níveis séricos mais elevados, estáveis e duradouros do IP, aumentando sua potência de inibição viral e reduzindo com isso a ocorrência de mutações de resistência. Essas evidências têm determinado que os IP sempre sejam utilizados em associação com baixas doses de ritonavir (100 a 200 mg), aumentando a supressão da replicação viral.

Os ITRNN também são substratos para o CYP3A4 e podem agir como indutores (nevirapina), ou de forma mista, como indutores e inibidores (efavirenz) do sistema. De forma distinta, os ITRN não sofrem metabolização hepática via CYP 450, embora alguns ITRN utilizem outras vias de metabolização hepática.

Portanto, os agentes anti-retrovirais podem interagir entre si de múltiplas maneiras; em raros casos, essa interação pode resultar em aumento na morbidade e até mesmo na mortalidade.

Principais interações entre anti-retrovirais Tabela 1

Quando há associação de ARV, devem ser avaliados os riscos de toxicidades e de interações droga-droga, muitas delas desfavoráveis. Importantes interações ocorrem entre os ITRNN e IP, e entre a didanosina e o tenofovir, que por sua vez também podem interagir com outros ARV.

Nas tabelas a seguir são apresentadas as principais interações entre os ARV e a recomendação para situações especiais.

Referências bibliográficas

- 1 - Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med*, 2001. 344(13):984-96.
- 2 - Acosta EP. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 29 (Suppl 1): S11-8.
- 3 - Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of the inhibitors of the immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997. 41(3): 654-60.
- 4 - Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: Assessment of didanosine dose reduction. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, MA. Abstract 533.
- 5 - Dear health Care Provider letter. Important new pharmacokinetic data for REYATAZ (Atazanavir sulfate) in combination with Viread (Tenofovir disoproxil fumarate). Bristol-Myers Squibb Company. August 8, 2003.
- 6 - Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir/ritonavir and tenofovir in heavily pre-treated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004. 48(6):2091-6.
- 7 - Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - October 10, 2006.
- 8 - Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição e eliminação dos fármacos. In: Goodman, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. Editores Joel G Handman e Le E Limbind, Mc Graw Hill. 9A edição 1996:3-20.

Tabela 1

Associação do TDF com IP e didanosina e recomendações

	ddl	ATV	DRV	IDV	LPV/r
Tenofovir	Aumento AUC e Cmax do ddl. Quando associar ddl EC 250mg (> 60 Kg) e 200mg (< 60 Kg)	Queda AUC e Cmax e do ATV, e aumento AUC do TDF	Aumento AUC e Cmax do TDF	Aumenta Cmax do IDV	Aumento AUC do TDF
Recomendação	Monitorar toxicidade, evitar o uso	Usar somente com ATV/r (300/100)	Monitorar toxicidade do TDF	Manter doses	Monitorar toxicidade do TDF

Tabela 2

Associação do EFZ e NVP com IP e recomendações

	LPV/r	SQV	FAPV	ATV	DRV	IDV
EFZ	Diminui Cmin e AUC do LPV/r	Diminui concentração de SQV	Dose única 1400/200 (RTV) diminuição Cmin	Diminui AUC do ATV	Diminui AUC e Cmin do DRV e aumenta AUC e Cmin EFZ	Diminui concentração do IDV
Recomendações	LPV/r 2-3 cp 2 vezes/dia*	Usar somente na dose: SQV 400 + RTV 400	Aumentar dose RTV para 300mg	Usar somente com RTV Evitar	Significado pouco conhecido; usar doses habituais de ambos	Usar somente com reforço do ritonavir
NVP	Diminuição Cmin e AUC do LPV/r	Diminui concentração de SQV	Não estudado	Sem estudos; redução nível ATV	Aumento da concentração de nevirapina	Diminuição concentração do IDV
Recomendações	LPV/r 2-3 cp 2 vezes/dia*	Usar somente na dose: SQV 400 + RTV 400	Não estudado	Não associar	Usar doses habituais de ambos	Usar somente com o reforço do ritonavir

* A dose de LPV/r comprimidos associado a EFZ não está bem estabelecida na literatura. Recomenda-se que pacientes multifalhados utilizem 3 comprimidos a cada 12 horas. Caso ocorra intolerância, a dose deve ser reduzida para 2 comprimidos a cada 12 horas.

Tabela 3

Associação do LPV/r com outros IP

	SQV	IDV	FAPV	NFV	DRV	ATV
LPV/r	Aumento AUC e Cmin SQV	Aumento AUC e Cmin IDV	Diminuição acentuada AUC e Cmin FAPV	Diminuição níveis NFV e LPV/r	Diminuição níveis DRV e aumento LPV/r	Aumento da Cmin do ATV
Recomendações	Dose habitual LPV/r com SQV 1000 mg 2x/dia	Dose habitual LPV/r com IDV 600mg 2x/dia	Associação não recomenda-da	Não necessita modificação de doses, manter habitual	Não devem ser associados	Poucos dados. Dose habitual de LPV/r e 300mg/dia de ATV

Tabela 4

Associação do ATV com outros IP

	SQV	IDV	LPV/r	FAPV	DRV
ATV	Aumento AUC do SQV	Risco aumentado de hiperbilirrubinemia	Aumento da C _{min} do ATV	Aumento AUC e C _{min} FAPV e diminuição ATV	Sem alterações consideráveis nos níveis de ambos os IP
Recomendações	Não co-administrar, doses não estudadas	Não co-administrar	Usar dose 300mg de ATV com dose habitual LPV/r	Não co-administrar doses não estudadas	Usar dose habitual de DRV com ATV 300mg 1x/dia

Interações entre anti-retrovirais e outros medicamentos

Diversos medicamentos, como estatinas, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, antidepressivos, rifampicinas, derivados do ergot, antifúngicos, antiácidos, inibidores da bomba de prótons, antagonistas de re-

ceptores H₂, medicamentos para disfunção erétil, entre outros são, em geral, metabolizados pela isoenzima CY3A4. As consequências dessas interações dependem da inibição ou indução que estes medicamentos e os ARV determinam no sistema, conforme demonstrado na **Tabela 5**.

Tabela 5

Interação entre ARV e outras drogas que determinam mudança de doses ou cuidado quando co-administradas – IP

	ATAZANAVIR	FOSAMPRENAVIR
ANTIFÚNGICO		
Cetoconazol Itraconazol	↑ toxicidade	Risco de maior toxicidade. Evitar co-administrar.
Voriconazol	Estudos <i>in vitro</i> sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease.	Estudos <i>in vitro</i> sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina	Não co-administrar.	Não co-administrar.
Rifabutina	(↓ ATV e ↑ rifabutina): reduzir dose de rifabutina para 150 mg em dias alternados ou 3x/semana.	(↓ APV e ↑ rifabutina): ajustar dose de rifabutina para 150 mg/dia ou 300 mg 2 a 3x/semana.
Claritromicina	Aumento da concentração sérica em 94% e prolongamento do intervalo QT (reduzir dose da claritromicina em 50% ou usar medicação alternativa).	

CONTRACEPTIVO HORMONAL

Etinilestradiol	Potencial risco de maior toxicidade pelo aumento dos níveis séricos (considerar alternativas).	(↓ níveis séricos de etinilestradiol): usar método contraceptivo alternativo ou adicional.
Noretindrona	Potencial risco de maior toxicidade pelo aumento dos níveis séricos (considerar alternativas).	

ANTILIPEMIANTE

Atorvastatina	Permitido o uso, monitorar toxicidade.	Aumento da concentração sérica em até 150%. Monitorar toxicidade.
Pravastatina Rosuvastatina	Permitido o uso, monitorar toxicidade.	Permitido o uso, mas há risco de maior toxicidade.
Sinvastatina Lovastatina	Não co-administrar.	Não co-administrar.

ANTICONVULSIVANTES

Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Risco de redução níveis de ambas as classes de drogas. Considerar alternativas terapêuticas.	Redução de níveis séricos das drogas com risco de perda de eficácia do anti-retroviral e dos anticonvulsivantes (monitorar concentrações séricas ou não associar).
--	--	--

ANTIDISFUNÇÃO ERÉTIL

Sildenafil	Risco de maior toxicidade (dose máxima 25 mg cada 48h).	↑ níveis séricos (não exceder a dose de 25 mg em 48 horas).
Tadalafil	Risco de maior toxicidade (dose máxima 10 mg cada 72h).	Não exceder a dose de 10 mg em 72 horas.
Vardenafil	Risco de maior toxicidade.	Não exceder a dose de 2,5 mg em 72 horas.

OUTROS

Apomorfina: risco potencial de maior toxicidade.

Benzodiazepínicos: aumento dos níveis séricos e da toxicidade dos diazepínicos (evitar co-administração ou monitorar efeitos).

Cisaprida: não co-administrar.

Diltiazem: aumento da concentração sérica (↑125%): reduzir dose do diltiazem em 50% e monitorar com ECG.

Ergotamina: não usar.

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

Fentanil: redução do *clearance* do fentanil (maior toxicidade): monitorar ou reduzir dose do fentanil.

Flecainida, propafenona: não co-administrar.

Quinidina: maior toxicidade (não usar ou avaliar redução de dose)

Varfarina: aumento do efeito anticoagulante (monitorar e considerar redução de dose da varfarina).

Amiodarona: maior risco de toxicidade (monitorar níveis séricos).

Antiácidos: pode reduzir níveis séricos do amprenavir (intervalo mínimo de duas horas).

Antidepressivos tricíclicos: ↑ toxicidade (monitorar).

Bepiridil: não co-administrar.

Cisaprida: não co-administrar.

Clozapina, lidocaína, quinidina, dissulfiram: maior toxicidade.

Eritromicina: ↑ níveis séricos de ambas as drogas (maior risco de toxicidade).

Erva de São João, cápsulas de alho, echinacea: não co-administrar.

Fentanil: redução do *clearance* do fentanil (maior toxicidade): monitorar ou reduzir dose do fentanil.

Metronidazol: não usar com a solução oral de amprenavir.

Varfarina: aumento do efeito anticoagulante (monitorar e considerar redução de dose da varfarina).

Vitamina E: maior risco de hemorragia (não co-administrar).

	DARUNAVIR	LOPINAVIR/R
ANTIFÚNGICOS		
Cetoconazol Itraconazol	Precaução com uso de cetoconazol e de itraconazol (não exceder dose de 200 mg/dia).	Aumento níveis séricos do cetoconazol. Evitar co-administração. Aumento dos níveis séricos de itraconazol (não usar dose acima de 200mg/dia).
Voriconazol	Estudos <i>in vitro</i> sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease. Evitar co-administração.	Estudos <i>in vitro</i> sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease. Evitar co-administração.
Fluconazol		Não necessita de ajuste de doses.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina	Não associar.	Redução de níveis séricos do LPV (não há dados suficientes para recomendar esta associação).
Rifabutina	Reduzir dose da rifabutina para 150 mg em dias alternados.	↑ rifabutina. Reduzir dose de rifabutina para 150mg em dias alternados ou 3x/semana.
Claritromicina	Não é necessário ajuste da dose, exceto em caso de insuficiência renal.	Aumento níveis séricos da claritromicina com risco de toxicidade, especialmente quando há alterações renais.
CONTRACEPTIVO HORMONAL		
Etinilestradiol	Redução da concentração do etinilestradiol em 50% (usar outro método contraceptivo).	Redução de cerca de 40% dos níveis séricos de etinilestradiol (não associar).
ANTIPIEPIANTES		
Atorvastatina	Aumento dos níveis séricos dos inibidores da HMG-coA-redutase levando a maior toxicidade (iniciar com dose menor e monitorar).	Aumento importante dos níveis de atorvastatina com risco de toxicidade elevada (evitar co-administrar ou monitorar).
Pravastatina Rosuvastatina	Não usar pravastatina com darunavir. Ausência de dados sobre uso de rosuvastatina e darunavir.	Permitido o uso de pravastatina e de rosuvastatina, mas há risco de maior toxicidade.
Sinvastatina Lovastatina	Não co-administrar.	Não co-administrar.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina	Não associar.	↓ LPV e aumentam os níveis séricos da carbamazepina com aumento da toxicidade: não co-administrar ou monitorar níveis séricos de ambas as classes de drogas.
Fenobarbital	Não associar.	Redução níveis do LPV (não associar).
Fenitoína	Não associar.	Redução níveis de fenitoína (não co-administrar ou monitorar níveis séricos).

ANTIDISFUNÇÃO ERÉTIL

Sildenafil	Não exceder dose, 25 mg em 48 horas.	Não exceder dose, 25 mg em 48 horas.
Tadalafil	Não exceder dose, 10 mg em 72 horas.	Não exceder dose, 10 mg em 72 horas.
Vardenafil	Não exceder dose, 2,5 mg em 72 horas.	Não exceder dose, 2,5 mg em 72 horas.

OUTROS

Amiodarona, bepridil, quinidina, lidocaína, flecainida, propafenona: não associar.

Astemizol, ergotamina, pimozida: não co-administrar.

Ciclosporina e outros imunossupressores: monitorar clinicamente (aumento dos níveis séricos dos imunossupressores).

Cisaprida: não co-administrar.

Diltiazem, felodipina, nicardipina, verapamil: precaução (monitorar clinicamente).

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

Felodipina, nifedipina, nicardipina: aumento da concentração plasmática destas drogas (maior toxicidade; considerar redução de doses e monitorar).

Glimepirida, Pioglitazona, Tolbutamida: monitorar glicemia (poucos dados sobre associação).

Meperidina: evitar uso prolongado (maior toxicidade).

Metadona: ocorre redução de 50% da concentração plasmática da metadona (necessário aumento da dose).

Midazolam, triazolam: não associar.

Ranitidina, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol e similares: sem interação significativa.

Sertralina, paroxetina: monitorar resposta do antidepressivo pela redução de níveis.

Trazodona: maior toxicidade (reduzir dose da trazodona).

Varfarina: monitorar níveis séricos.

Ácido Valpróico: redução de níveis séricos do ácido valpróico com risco de perda de eficácia do mesmo.

Alprazolam, clonazepam e diazepam: aumento dos níveis séricos (maior toxicidade).

Amiodarona: aumento dos níveis séricos de amiodarona com risco de hipotensão, bradicardia e arritmia (monitorar ou ajustar dose).

Bepridil: aumento importante do risco de toxicidade (não co-administrar).

Bupropiona: maior toxicidade pelo aumento dos níveis séricos da bupropiona (pode ser necessária redução de dose).

Cannabis (maconha): pode reduzir eficácia do IP (monitorar).

Cisaprida: não co-administrar.

Ergotamina: não co-administrar.

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

Fentanil: redução do *clearance* do fentanil (maior toxicidade – monitorar e ajustar dose).

Fluoxetina: risco de alterações cardíacas e neurológicas por mecanismo pouco conhecido (monitorar).

Meperidina: não co-administrar.

Metronidazol: efeito antabuse com solução oral pela presença de álcool.

Midazolam, triazolam: não usar.

Paroxetina e sertralina: aumento níveis séricos com risco de toxicidade da paroxetina e da sertralina.

Tramadol: aumento níveis séricos e de toxicidade do tramadol (pode necessitar de redução de dose).

Varfarina: maior risco de perda de eficácia da varfarina.

Zolpidem: maior toxicidade (pode ser necessário reduzir dose do zolpidem).

	SAQUINAVIR/R	NELFINAVIR
ANTIFÚNGICOS		
Cetoconazol Itraconazol	Não necessita de ajuste de doses.	Não necessita de ajuste de doses.
Voriconazol	Os estudos <i>in vitro</i> sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease.	Os estudos <i>in vitro</i> sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease.
Fluconazol	Não necessita de ajuste de doses.	
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina	Recentemente foi contra-indicada a associação (ver texto).	Contra-indicada a associação.
Rifabutina	Ajustar dose de rifabutina para 150mg dias alternados ou 3x/semana (associar ritonavir ao saquinavir).	↓ NFV e ↑ rifabutina (ajustar dose de rifabutina para 150mg/dia ou 300 mg 3x/semana).
CONTRACEPTIVO HORMONAL		
Etinilestradiol Noretindrona	↓ níveis séricos dos hormônios (evitar co-administrar; usar método contraceptivo alternativo ou adicional).	↓ níveis séricos dos hormônios (evitar co-administrar; usar método contraceptivo alternativo ou adicional).
ANTIPIEMIANTES		
Atorvastatina	Grande aumento dos níveis séricos, evitar co-administração.	Maior toxicidade (monitorar com cautela).
Pravastatina Rosuvastatina	Permitido o uso, mas há risco de maior toxicidade.	permitido o uso, mas há risco de maior toxicidade).
Sinvastatina Lovastatina	Contra-indicado o uso.	Contra-indicada a associação.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	↓ níveis séricos de ambas as classes. Considerar alternativas terapêuticas.	↓ níveis séricos de ambas as classes.
ANTIDISFUNÇÃO ERÉTIL		
Sildenafil	Risco toxicidade, dose máxima 25 mg cada 48h.	Risco toxicidade, dose máxima 25 mg cada 48h.
Tadalafil	Risco toxicidade, dose máxima 10 mg cada 72h.	Risco toxicidade, dose máxima 10 mg cada 72h.
Vardenafil	Risco toxicidade, dose máxima de 2,5mg cada 72h.	Risco toxicidade, dose máxima de 2,5mg cada 72h.

OUTROS

Alprazolam: aumento dos níveis séricos de alprazolam (monitorar).

Amiodarona: contra-indicado o uso.

Bepridil: não usar.

Cisaprida: não co-administrar.

Dapsona: aumento dos níveis séricos da dapsona (maior toxicidade; pode ser necessário ajuste da dose).

Ergotamina: não associar.

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

Fentanil: aumento dos efeitos do fentanil (monitorar ou reduzir dose).

Midazolam, triazolam: não usar.

Alimentos: aumentam os níveis séricos (administrar sempre com alimentos).

Amiodarona: aumento da toxicidade da amiodarona (não co-administrar).

Apomorfina: risco potencial de maior toxicidade.

Azitromicina: maior toxicidade (monitorar função auditiva; não necessita de ajuste de dose).

Bloqueadores de cálcio: aumento de níveis séricos dos bloqueadores (monitorar toxicidade).

Cannabis (maconha): reduz níveis séricos dos IP (monitorar eficácia do nelfinavir). Considerar alternativas terapêuticas.

Cisaprida: não co-administrar.

Ergotamina: não co-administrar.

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.

Fentanil: aumento dos efeitos do fentanil (monitorar ou reduzir dose).

Midazolam, triazolam: não usar.

	RITONAVIR	INDINAVIR/R
ANTIFÚNGICOS		
Cetoconazol	Aumento níveis séricos do cetoconazol (evitar associação).	Evitar co-administrar.
Itraconazol	Aumento dos níveis séricos de itraconazol, não usar dose acima de 200mg/dia).	Evitar co-administrar.
Voriconazol	O efeito de baixas doses de ritonavir na concentração de voriconazol ainda não é conhecido.	Estudos <i>in vitro</i> sugerem que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease.
Fluconazol	Não necessita de ajuste de doses.	Redução de níveis séricos de IDV em cerca de 20% (não necessita de ajuste de dose).
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina	Redução de níveis séricos do RTV e maior toxicidade hepática (não co-administrar).	Não co-administrar
Rifabutina	↑ rifabutina, reduzir dose de rifabutina para 150mg em dias alternados ou 3x/semana.	
Claritromicina	Aumento níveis séricos da claritromicina em 77% com risco de toxicidade, especialmente na presença de alterações renais.	↓ IDV e ↑ rifabutina, ajustar dose de IDV para 1g 3x/dia e de rifabutina para 150mg/dia ou 300mg 3x/semana.
CONTRACEPTIVO HORMONAL		
Etinilestradiol	Redução considerável dos níveis séricos de etinilestradiol (não usar).	Aumento níveis séricos do hormônio (evitar co-administração e monitorar).
ANTILIPEMIANTES		
Atorvastatina	Aumento importante dos níveis de atorvastatina, risco de toxicidade, evitar co-administrar ou monitorar.	Aumento importante dos níveis de atorvastatina, risco de toxicidade, evitar co-administrar ou monitorar.
Pravastatina Rosuvastatina	Permitido o uso, mas há risco de maior toxicidade).	Permitido o uso, mas há risco de maior toxicidade).
Sinvastatina Lovastatina	Não co-administrar.	Não co-administrar.
ANTICONSULSIVANTES		
Carbamazepina	↓ LPV e aumenta níveis séricos da carbamazepina, aumento dos efeitos adversos: não co-administrar ou monitorar níveis séricos de ambas as classes.	↓ AUC de ambas as classes (considerar alternativas terapêuticas).
Fenobarbital	Redução níveis do IP (não associar).	↓ AUC de ambas as classes (considerar alternativas terapêuticas).
Fenitoína	Redução níveis de fenitoína (não co-administrar ou monitorar).	↓ AUC de ambas as classes (considerar alternativas terapêuticas).

ANTIDISFUNÇÃO ERÉTIL		Sildenafil: risco de maior toxicidade.
Sildenafil	Risco toxicidade, dose máxima 25 mg cada 48h.	Risco toxicidade, dose máxima 25 mg cada 48h.
Tadalafil	Risco toxicidade, dose máxima 10 mg cada 72h.	Risco toxicidade, dose máxima 10 mg cada 72h.
Vardenafil	Risco toxicidade, dose máxima de 2,5mg cada 72h.	Risco toxicidade, dose máxima de 2,5mg cada 72h.
OUTROS		
Ácido Valpróico: redução de níveis séricos do ácido valpróico (monitorar perda de eficácia do ácido valpróico). Alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam: aumento dos níveis séricos dos sedativos (maior toxicidade). Amiodarona: aumento dos níveis séricos de amiodarona com risco de hipotensão, bradicardia e arritmia (não usar). Bepiridil: aumento importante do risco de toxicidade (não co-administrar). Bupropiona: maior toxicidade pelo aumento dos níveis séricos da bupropiona (monitorar; pode ser necessária redução de dose). Cannabis (maconha): pode reduzir eficácia do IP (monitorar). Cisaprida: não co-administrar. Citalopram: aumento dos níveis séricos (pode ser necessária redução da dose de citalopram). Codeína: possível redução dos níveis séricos da codeína. Digoxina: aumento dos níveis séricos da digoxina (monitorar toxicidade). Diltiazem: redução dos níveis de diltiazem (buscar alternativas ou monitorar possível perda de eficácia). Ergotamina: não co-administrar. Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar. Fentanil: redução do <i>clearance</i> do fentanil (aumento do nível sérico; monitorar). Pode necessitar de redução de dose. Fluoxetina: risco de alterações cardíacas e neurológicas (monitorar). Meperidina: não co-administrar por tempo prolongado. Metronidazol: efeito antabuse com solução oral pela presença de álcool. Midazolam, triazolam: não usar. Paroxetina e sertralina: aumento da toxicidade da paroxetina e da sertralina (pode ser necessário reduzir dose). Varfarina: risco de perda da eficácia da varfarina (monitorar). Zolpidem: maior toxicidade (pode ser necessário reduzir dose do zolpidem).		
Aciclovir: maior risco de nefrolitíase. Apomorfina: risco potencial de maior toxicidade. Cisaprida: não co-administrar. Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar. Ergotamina, ergonovina: maior toxicidade (não co-administrar). Midazolam, triazolam: não co-administrar. Varfarina: aumento do efeito anticoagulante (monitorar e considerar redução de dose da varfarina).		

Tabela 6

Interação entre ARV e outras drogas que determinam mudança de doses ou cuidado quando co-administradas – ITRNN

	EFAVIRENZ	NEVIRAPINA
ANTIFÚNGICOS		
Cetoconazol Itraconazol	Não devem ser co-administrados.	Cetoconazol: não co-administrar (reduz concentração sérica de cetoconazol em mais de 60%). Itraconazol: maior toxicidade, não usar dose acima de 200mg/dia.
Voriconazol	Voriconazol: não co-administrar (redução da Cmax e da AUC do voriconazol em média de 61% e 77%, respectivamente, e aumento da Cmax e da AUC do efavirenz em média de 38% e 44%, respectivamente).	Embora pouco estudado, o metabolismo do voriconazol pode ser induzido pela nevirapina e o voriconazol pode inibir o metabolismo dos ITRNN. Monitorar cuidadosamente pelo risco de toxicidade e/ou falta de eficácia.
Fluconazol	Fluconazol: não há dados que contraindiquem a associação (não necessita de ajuste de doses).	Fluconazol: aumento da concentração máxima de NVP em 100% (risco de hepatotoxicidade). Se o uso for imprescindível, monitorar enzimas hepáticas.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina	↓ níveis de EFZ em 26%, usar dose padrão de 600 mg/dia.	Reduz níveis séricos da nevirapina com risco de falha virológica. Aumento da hepatotoxicidade.
Rifabutina	↓ rifabutina). Ajustar a dose de rifabutina para 450 a 600mg/dia ou 600 mg 2 a 3x/semana.	Não é necessário ajuste de dose de rifabutina (300mg/dia). Há risco de maior toxicidade hepática.
Claritromicina	Redução dos níveis séricos de claritromicina em cerca de 40% (evitar co-administrar).	Redução dos níveis séricos de claritromicina em 30% (evitar co-administrar pelo risco de falha).
CONTRACEPTIVO HORMONAL		
Etinilestradiol	Aumento dos níveis séricos do hormônio.	Redução de níveis séricos do hormônio (usar método contraceptivo alternativo ou adicional).
Progesterona	Não necessita de ajuste de doses.	Aumento dos níveis de nevirapina sem aparente significado clínico (não necessita de ajuste de doses).
ANTIPIEMIANTES		
Atorvastatina	Risco de maior toxicidade, controlar toxicidade.	Sem informação.
Pravastatina Rosuvastatina	Sem informação.	Sem informação.
Sinvastatina Lovastatina	Não co-administrar.	Sem informação.

ANTICONVULSIVANTES

Carbamazepina	Potencial risco: ↓ níveis séricos de EFZ e dos anticonvulsivantes (considerar alternativas terapêuticas).	Sem informação
Fenobarbital		
Fenitoína		

OUTROS

Alimentos: aumentam a biodisponibilidade em até 50% (pode haver aumento de efeitos adversos).
Bupropiona: redução de cerca de 50% da concentração sérica de bupropiona, mas sem evidência de síndrome de abstinência em dependentes de heroína em tratamento.
Ergotamina e outros derivados do ergot: não co-administrar.
Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo-biloba, echinacea: não associar.
Metadona (↓ metadona): considerar ajuste da dose de metadona pelo risco de síndrome de abstinência.
Midazolam e triazolam: não co-administrar.
Varfarina: monitorar níveis séricos do anticoagulante (maior toxicidade).

Metadona (↓ metadona): considerar ajuste da dose de metadona pelo risco de síndrome de abstinência.
Varfarina: interação complexa com risco tanto de aumento como de redução do efeito anticoagulante (monitorar com grande cautela o tempo de protrombina).

Tabela 7

Interação entre ARV e outras drogas que determinam mudança de doses ou cuidado quando co-administradas – ITRN

ABACAVIR	DIDANOSINA	ESTAVUDINA
Aminoglicosídeos: aumento da nefrotoxicidade e/ou neurotoxicidade Entecavir: risco de acidose láctica Etanol: pode aumentar risco de efeitos adversos. Significado clínico desconhecido, não sendo necessário ajuste de dose. Fenitoína, fenobarbital: podem reduzir a concentração plasmática do abacavir Ribavirina: risco de acidemia ou acidose láctica. Tenofovir: mesmo sem alterações de níveis séricos, há poucos dados sugerindo risco de desenvolvimento de resistência precoce (evitar co-administração sem IP/r no esquema) e de maior toxicidade (pancreatite, acidose láctica, neuropatia periférica).	Álcool: ↑ toxicidade (pancreatite, neuropatia periférica). Alimentos: tanto o ddl tamponado como o ddl entérico devem ser administrados 1 hora antes ou 2 horas após alimentos sólidos ou líquidos. Alopurinol: aumento considerável dos níveis séricos e da concentração máxima de ddl com elevado risco de toxicidade: não co-administrar ou reduzir dose do ddl em 50%. Cetoconazol e itraconazol: redução de níveis séricos dos antifúngicos se administrados com ddl tamponado (intervalo mínimo de duas horas). Ciprofloxacina: administrar seis horas após ou duas horas antes do ddl tamponado. Dapsona: perda de eficácia da dapsona se administrada com ddl tamponado (intervalo mínimo de duas horas) Efavirenz/Nevirapina: elevado risco de falha precoce com o uso da associação tenofovir/ddl/efavirenz (ou nevirapina) em pacientes virgens de terapia Estavudina: maior toxicidade (neurotoxicidade, pancreatite, acidose láctica, lipoatrofia). Evitar co-administrar (proibida associação em gestantes) Etambutol e Etionamida: maior toxicidade (neuropatia periférica) Fenitoína: maior toxicidade (neuropatia periférica). Fluconazol: redução de níveis séricos de fluconazol por possível alteração da absorção (monitorar resposta clínica). Ganciclovir (↑ níveis de ddl): maior toxicidade (pancreatite, neuropatia periférica) Hidroxiuréia: maior risco de pancreatite (casos fatais) e de hepatotoxicidade. Inibidores da Protease: administrar com intervalo mínimo de duas horas, especialmente atazanavir. Isoniazida: maior toxicidade (neuropatia periférica) Pentamidina: maior risco de pancreatite (monitorar). Ribavirina: não co-administrar (risco elevado de toxicidade mitocondrial). Tetraciclina: não co-administrar. Tenofovir: ↑ AUC ddl (maior toxicidade do ddl; reduzir ddl para dose única diária de 250 mg). Há dados sugerindo maior risco de resistência quando associados (não usar sem IP/r no esquema). Vincristina: maior toxicidade (neuropatia periférica)	Doxorrubicina: reduz eficácia da estavudina (evitar co-administração pelo risco potencial de falha). Etambutol e etionamida: maior toxicidade (pancreatite, neuropatia periférica). Fenitoína: maior toxicidade (neuropatia periférica). Ganciclovir: maior toxicidade (pancreatite, neuropatia periférica). Isoniazida: maior toxicidade (neuropatia periférica). Ribavirina: risco de acidose láctica e redução de eficácia da estavudina (não co-administrar). Vincristina: maior toxicidade (neuropatia periférica). Zidovudina: potencial redução da atividade anti-retroviral por antagonismo. Proibido uso concomitante

LAMIVUDINA	TENOFOVIR	ZIDOVUDINA
Não há interações importantes, exceto com zalcitabina (não co-administrar)	Abacavir: mesmo sem alterações de níveis séricos, há dados sugerindo risco de desenvolvimento de resistência quando associados (não associar sem IP/r no esquema). Aciclovir, ganciclovir, foscarnet, valaciclovir e valganciclovir: aumento da toxicidade (monitorar). Amicacina: maior toxicidade (não co-administrar). Anfotericina B: maior toxicidade (não co-administrar). Cidofovir: maior toxicidade (não co-administrar). ddl: ↑ AUC ddl (maior toxicidade do ddl; reduzir ddl para dose única diária de 250 mg). Há dados sugerindo maior risco de desenvolvimento de resistência precoce (não associar sem IP/r no esquema). Entecavir: maior toxicidade de ambos e risco de acidose láctica Gentamicina: maior toxicidade (não co-administrar). Inibidores da protease: TDF pode reduzir AUC de diversos IP. Usar sempre com ritonavir no esquema (IP/r) e monitorar maior risco de toxicidade renal. Pentamidina (IV): maior toxicidade (não co-administrar). Tobramicina: maior toxicidade (não co-administrar).	Acetaminofen: maior risco de neutropenia e hepatotoxicidade (evitar co-administração freqüente ou em doses elevadas). Ácido valpróico: ↑ níveis séricos de AZT (monitorar). Anfotericina B: maior risco de mielotoxicidade (monitorar). Claritromicina: reduz níveis séricos de AZT (considerar intervalo mínimo de duas horas). Clotrimoxazol: mielotoxicidade (monitorar). Dapsona: mielotoxicidade (monitorar). Doxorrubicina: reduz eficácia e aumenta mielotoxicidade (evitar co-administrar). Estavudina: Contra-indicado uso concomitante (antagonismo). Fenitoína: pode haver redução de níveis séricos de ambas as drogas. Fluconazol: risco de maior toxicidade de ambas as drogas. Ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, pirimetamina, citostáticos, sulfadiazina: ↑ mielotoxicidade (monitorar). Interferon: maior mielotoxicidade (não associar). Metadona: aumenta níveis séricos de AZT (maior toxicidade). Probenecida: ↑ níveis séricos de AZT (monitorar ou evitar co-administrar). Ribavirina: inibe a fosforilação do AZT (não co-administrar).

Tabela 8

Drogas que não devem ser usadas juntamente com anti-retrovirais Inibidores de Protease (IP) ou Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN) - Parte 1/2

Medicamento (1)	Bloqueador do canal de cálcio	Cardíaco	Agentes redutores de lipídios	Anti-mico-bacterianos (2)	Anti-histamínicos (7)	Medicamentos gastrintestinais (7)
Inibidores de Protease						
Amprenavir(8) e Fosemprenavir	Bepridil	(Nenhum)	Sinvastatina Lovastatina	Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Atazanavir	Bepridil	(Nenhum)	Sinvastatina Lovastatina	Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida Inibidores da bomba de prótons
Darunavir	(Nenhum)	(Nenhum)	Sinvastatina Lovastatina	Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Indinavir	(Nenhum)	Amiodarona	Sinvastatina Lovastatina	Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida

Lopinavir + Ritonavir	(Nenhum)	Flecainida Propafenona	Sinvastatina Lovastatina	Rifampicina (4)	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Nelfinavir	(Nenhum)	(Nenhum)	Sinvastatina Lovastatina	Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Ritonavir	Bepridil	Amiodarona Flecainida Propafenona Quinidina	Sinvastatina Lovastatina	Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Saquinavir	(Nenhum)	(Nenhum)	Sinvastatina Lovastatina	Rifampicina Rifabutina(3)	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Tipranavir	Bepridil	Amiodarona Flecainida Propafenona Quinidina	Sinvastatina Lovastatina	Rifampicina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos						
Delavirdina	(Nenhum)	(Nenhum)	Sinvastatina Lovastatina	Rifampicina Rifabutina	Astemizol Terfenadina	Cisaprida Bloqueadores de H2 Inibidores da bomba de prótons
Efavirenz	(Nenhum)	(Nenhum)	(Nenhum)	Rifapentina(2)	Astemizol Terfenadina	Cisaprida
Nevirapina	(Nenhum)	(Nenhum)	(Nenhum)	Rifampicina	(Nenhum)	(Nenhum)

Tabela 8

Drogas que não devem ser usadas juntamente com anti-retrovirais Inibidores de Protease (IP) ou Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN) - Parte 2/2

Medicamento(1)	Neurolépticos	Psicotrópicos	Alcalóides ergot (vasoconstritores)	Ervas	Outros
Inibidores de Protease					
Amprenavir(8) e Fosamprenavir	Pimozida	Midazolam(5) Triazolam	Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Delavirdina Fluticasona Contraceptivos orais
Atazanavir	Pimozida	Midazolam(5) Triazolam	Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Fluticasona Indinavir Irinotecan
Darunavir	Pimozida	Midazolam(5) Triazolam	Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Fluticasona(9)
Indinavir	Pimozida	Midazolam(5) Triazolam	Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Atazanavir

Lopinavir + Ritonavir	Pimozida	Midazolam(5) Triazolam	Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Fluticasona(9)
Nelfinavir	Pimozida	Midazolam(5) Triazolam	Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	
Ritonavir	Pimozida	Midazolam(5) Triazolam	Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Voriconazol (com RTV ≥ 400mg BID) Fluticasona(9) Alfuzosin
Saquinavir	Pimozida	Midazolam(5) Triazolam	Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João Suplementos de alho	
Tipranavir	Pimozida	Midazolam(5) Triazolam	Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Fluticasona(9)
Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos					
Delavirdina	(Nenhum)	Alprazolam Midazolam(5) Triazolam	Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Amprenavir Fosamprenavir Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína
Efavirenz	(Nenhum)	Midazolam(5) Triazolam	Dihidroergotamina (DHE 45) Ergotamina(6) (várias formas) Ergonovina Metilergonovina	Erva-de-São-João	Voriconazol
Nevirapina	(Nenhum)	(Nenhum)	(Nenhum)	Erva-de-São-João	

(1) Certos medicamentos listados são contra-indicados com base em considerações teóricas. Portanto, medicamentos com baixos índices terapêuticos e suspeita de envolvimento metabólico com P450-3A, 2D6, ou reações desconhecidas estão incluídos nesta tabela. Interações efetivas podem ou não ocorrer entre os pacientes.

(2) Pacientes com HIV tratados com rifapentina têm uma taxa mais alta de reincidência de TB dos que os tratados com outros esquemas baseados na rifamicina; recomenda-se um agente alternativo.

(3) A rifabutina somente pode ser usada com saquinavir quando combinada com ritonavir.

(4) Em um pequeno estudo, doses mais altas de RTV (300mg BID adicionais) ou uma dose dupla de LPV/RTV compensam a atividade indutora de rifampina do LPV. Observou-se que 28% dos sujeitos descontinuaram o uso devido a aumentos em LFTs. A segurança dessa combinação ainda está sob avaliação. São necessários estudos posteriores.

(5) O midazolam pode ser usado com cautela como dose única e ministrado em uma situação monitorada para procedimento de sedação.

(6) Este é provavelmente um efeito de classe.

(7) O astemizol e a terfenadina não são mais comercializados nos EUA. O fabricante da cisaprida tem um protocolo de acesso limitado para pacientes que preenchem critérios clínicos específicos de elegibilidade.

(8) Cada ml de solução oral de amprenavir contém 46 UI de vitamina E. Os pacientes devem ser orientados a evitar doses suplementares de vitamina E. Produtos polivitamínicos contendo doses mínimas de vitamina E são aceitáveis.

(9) O uso concomitante de fluticasona e ritonavir resulta em concentrações significativamente reduzidas de cortisol sérico. A co-administração de fluticasona e ritonavir ou qualquer esquema contendo IP com incremento de ritonavir não é recomendado, a menos que o potencial benefício compense o risco de efeitos colaterais sistêmicos do corticosteroide. A fluticasona deve ser usada com cuidado, devendo-se considerar alternativas mesmo quando ministrada com IP não incrementado.

Interações entre anti-retrovirais, álcool e outras drogas

É comum que pessoas que estão em Terapia Anti-Retroviral (TARV) façam uso de substâncias psicoativas (álcool ou drogas) e medicamentos utilizados sem orientação médica.

Embora a interrupção do uso de álcool e de outras drogas seja desejável para quem usa TARV, nem sempre isso acontece. Portanto, para adequado manejo da TARV nessas circunstâncias é necessário não negligenciar esse tema junto ao paciente, abordando-o diretamente.

Para uma adequada orientação, é necessário conhecer os riscos das possíveis interações com a TARV. Para isso, assim como em relação aos medicamentos em geral, é necessário conhecer a metabolização de álcool, maconha, cocaína e outras drogas, embora os dados existentes sobre o tema ainda sejam escassos. Alguns estudos têm demonstrado que usuários de álcool e outras drogas estão sub-representados nas amostras da maioria dos ensaios clínicos que envolvem pacientes em terapia anti-retroviral.

Além disso, é necessário estar atento para os riscos do uso abusivo de drogas e para a importância de disponibilizar insumos para sexo seguro e uso menos danoso possível de drogas (como seringas e agulhas para usuários de drogas injetáveis), protegendo o paciente e seus parceiros dos riscos da transmissão e/ou de reinfecção.

Outras informações relacionadas à interação entre TARV, álcool e outras drogas podem ser obtidas na seguinte página web: (http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7526&nbr=4452)

Álcool

Sua principal via de metabolização não está associada ao sistema Citocromo P450. Não existem evidências de que o uso concomitante de álcool reduza o efeito dos ARV. Por outro lado, os problemas do uso de álcool com TARV são relacionados à adesão ao tratamento e à hepatotoxicidade.

Os problemas mais frequentemente relacionados à adesão ao tratamento estão associados a falhas na tomada de medicamentos ou à percepção de que os anti-retrovirais não podem ser utilizados em horários próximos da ingestão de bebidas alcoólicas. Como o uso de álcool é muito comum na população em geral,

o médico deve discutir esse tema ativamente para que o paciente tenha informações corretas e confiáveis, evitando prejuízos em seu tratamento.

Na abordagem do tema, além das informações sobre o risco de má adesão, é necessário alertar o paciente para a possibilidade de resistência anti-retroviral, caso sejam frequentes as falhas na administração das doses de ARV.

O álcool por si só ocasiona hepatotoxicidade, que pode levar à hepatopatia crônica e mesmo cirrose, particularmente em pessoas co-infectadas com hepatite C.

Em pacientes que utilizam outros medicamentos, principalmente didanosina (ddI) ou estavudina (d4T), o uso de álcool adiciona risco de pancreatite, especialmente na presença de outras condições, como por exemplo hipertrigliceridemia. Tanto o álcool como o ddI e o d4T estão associados ao risco de neuropatia periférica.

Outro efeito que pode ser potencializado pelo uso concomitante de álcool são as manifestações neuropsiquiátricas do efavirenz, provocando uma sensação de “embriaguez”.

Em síntese, é necessário sempre abordar com o paciente os seus hábitos cotidianos, incluindo o uso de álcool. É essencial informar sobre os efeitos do álcool na adesão ao tratamento e estar alerta para a potencial hepatotoxicidade do seu uso concomitante a TARV, particularmente se o paciente for co-infectado com HCV ou HBV.

Cocaína

Não parece haver interação farmacocinética importante entre a cocaína e a TARV, já que o metabolismo da cocaína não depende da via CYP450. Todavia, há relatos de potencialização da neurotoxicidade do HIV pelo uso da cocaína. Assim como acontece com o uso de álcool, a utilização de cocaína também pode comprometer a adesão à TARV.

Embora não existam dados de efeitos tóxicos dessa interação na literatura, a utilização de inibidores da CYP3A4, como os ITRNN, pode elevar os níveis séricos de cocaína, aumentando o risco de hepatotoxicidade.

Maconha

Um estudo observacional mediu os níveis séricos de indinavir (IDV) e de nelfinavir (NFV) em 67 pacientes que fumavam maconha, identificando reduções das áreas sob as curvas (AUC) e das concentrações máximas de ambas as drogas. A queda foi de 14% no caso do IDV, tanto da AUC como da concentração máxima, e de 10% e 17%, respectivamente, para o NFV. Não foram documentadas repercussões nem na contagem de linfócitos T-CD4 nem na carga viral. Entretanto, as alterações na memória e na atenção ocasionadas pela maconha podem acarretar em prejuízos para a adesão e risco potencial de falha terapêutica, devido ao possível esquecimento das doses.

MDMA (ecstasy)

A isoenzima CYP2D6 parece ser responsável pelo metabolismo do *ecstasy* (N-methyl-3,4-methylenedioxymetamphetamine ou MDMA). O *ecstasy* também pode ocasionar anemia hemolítica em pacientes em uso de TARV.

Foram relatados casos fatais atribuídos à inibição da metabolização do MDMA pelo ritonavir. Portanto, os pacientes devem ser alertados para os riscos do uso concomitante de *ecstasy* e TARV, principalmente se o esquema for composto por IP/r.

Anfetaminas

Assim como ocorre com o MDMA, as anfetaminas também são metabolizadas pela isoenzima CYP2D6, que é inibida pelo ritonavir. Essa inibição pode ocasionar níveis séricos elevados e potencialmente fatais de anfetamina.

Deve ser evitado o uso de anfetaminas concomitantemente à TARV, particularmente com esquemas com ritonavir como adjuvante farmacológico.

Referências bibliográficas

- 1 - Goorney BP, Scholes P. Transient haemolytic anaemia due to ecstasy in a patient on HAART. *Int J STD AIDS*. 2002 Sep;13(9):651.
- 2 - Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, et al. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 1999;159:2221-2224.
- 3 - Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998;352:1751-1752.55.
- 4 - Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* 2002;16:543-550).
- 5 - Kreth K, Kovar K, Schwab M, et al. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "ecstasy"-related designer drugs. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1563-1571 Pellinen P, Honkakoski P, Stenback, et al. Cocaine N-demethylation and the metabolism-related hepatotoxicity can be prevented by cytochrome P4503A inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;270:35-43) Pellinen P, Honkakoski P, Stenback, et al. Cocaine N-demethylation and the metabolism-related hepatotoxicity can be prevented by cytochrome P4503A inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;270:35-43).
- 6 - Lin LY, Kumagai Y, Hiratsuka A, et al. Cytochrome P4502D isoenzymes catalyze the 4-hydroxylation of methamphetamine enantiomers. *Drug Metab Dispos* 1995;23:610-614.
- 7 - Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80).
- 8 - Wit FW, Weverling GJ, Weel J, et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002;186:23-31.

Co-morbidades e co-infecções

Como já discutido, a modificação do perfil da epidemia, devido à queda na mortalidade e morbidade relacionadas à infecção pelo HIV, vem determinando convívio por maior tempo com agravos co-existent, como as co-infecções com hepatite B (HBV) e C (HCV), o que impede a maior redução da morbimortalidade.

Já no caso da tuberculose, esta persiste como uma importante causa de morte em países endêmicos como o Brasil, particularmente devido à maior transmissão do HIV para populações de baixa renda. A propagação da epidemia para a área rural, pequenos centros e regiões norte e nordeste, determinou sua concomitância com outras endemias, como por exemplo, leishmaniose e malária.

Por outro lado, a condição de conviver com deficiência imunológica durante um tempo maior compõe sua caracterização como doença crônico-degenerativa e permitiu a emergência (e reemergência) de agravos, como por exemplo, as neoplasias.

A investigação de co-morbidades em pacientes infectados pelo HIV impõe, em diversas situações, a realização de procedimentos invasivos. Independentemente da hipótese diagnóstica, sempre que forem feitas biópsias de tecido, devem ser realizados exame direto do fragmento, cultivo para bactérias, fungos e micobactérias, bem como exame histopatológico para estabelecer o diagnóstico etiológico e/ ou estágio da doença.

Co-infecção HIV e Hepatite B e C

O amplo emprego da terapia anti-retroviral acarretou diminuição na ocorrência de infecções oportunistas, resultando em aumento da sobrevida. Nesse contexto, as co-infecções com os vírus hepatotrópicos HCV e HBV passaram a adquirir ainda maior impacto na sobrevida de pacientes com HIV.

Segundo uma coorte envolvendo pacientes norte-americanos infectados pelo HIV, as taxas de causas de morte relacionadas à aids nos anos de 1996 (quando

da adoção da TARV altamente ativa) e 2004, tiveram uma queda de 3,7 para 0,32/100 pessoas ao ano^a, demonstrando um importante impacto da TARV na sobrevida. Por outro lado, verifica-se um aumento das causas de morte associadas a eventos não relacionados diretamente à aids, como, por exemplo, as causas hepáticas, incluindo a co-infecção com hepatite B e C, configurando um novo perfil da infecção pelo HIV em populações que têm acesso ao tratamento anti-retroviral¹.

No Brasil, o aumento da sobrevida de pessoas vivendo com HIV resulta da ampliação do acesso universal à terapia anti-retroviral (TARV), o que determinou uma queda na taxa de mortalidade por aids em 49% e uma diminuição nas admissões hospitalares em 7,5 vezes, entre os anos de 1997 a 2001, em decorrência da diminuição da ocorrência de doenças oportunistas². Há necessidade, em nosso meio, de estudos que dimensionem as doenças hepáticas, incluindo as hepatites C e B, a sua relação com morbidade e mortalidade.

Aspectos epidemiológicos e progressão de doença na co-infecção

Co-infecção HIV/HCV

Pessoas infectadas pelo HIV apresentam maior prevalência de HCV que a população geral. No Brasil, as taxas de prevalência da co-infecção, obtidas de amostras provenientes de serviços de saúde, situam-se entre 9,2% e 54,7%, conforme distribuição geográfica³.

4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11.

A maior prevalência ocorreu em usuários de drogas injetáveis (UDI), observadas nos estudos que relacionaram fatores de exposição para a aquisição de HCV e HIV^{7, 8, 12, 13}.

Alguns estudos demonstraram uma importante associação entre uso de drogas injetáveis e a co-infecção HIV/HCV, apontando o compartilhamento de seringas como um dos mais importantes fatores de risco para aquisição de HCV^{7, 8, 9, 11}.

A proporção de casos de aids entre UDI no Brasil

vem caindo progressivamente na última década: no ano de 1996, foram notificados 3.961 casos (correspondendo a 23,6% do total das notificações) no sexo masculino e 853 casos (10,6% das notificações) no sexo feminino. Já em 2006, foram notificados 1.078 casos (9,3%) no sexo masculino e 241 casos (3,5%) no sexo feminino, indicando uma tendência à queda de casos novos de aids nesta categoria de exposição¹⁴. Esses dados podem ter impacto na incidência de co-infectados HIV/HCV.

A influência da infecção pelo HIV sobre a infecção pelo HCV faz com que a viremia do HCV aumente, elevando o risco de transmissão vertical e possivelmente o risco de transmissão sexual. Além disso, há intensificação do processo necroinflamatório, com desenvolvimento de fibrose hepática e a ocorrência de cirrose em tempo inferior aos monoinfectados somente pelo HCV.

A taxa de progressão para cirrose no co-infectado HIV/HCV foi três vezes maior que no monoinfectado em metanálise publicada em 2001 e de seis vezes quando o desfecho era doença hepática descompensada¹⁵. Adicionalmente, a infecção crônica por vírus C aumenta o risco de hepatotoxicidade dos anti-retrovirais, dificultando o manejo da infecção do HIV¹⁶.

Co-infecção HIV/HBV

A prevalência desta co-infecção no Brasil é variável conforme a região e população estudadas. As taxas de prevalência da co-infecção, obtidas de amostras proveniente de serviços de saúde, situam-se entre 5,3 a 24,3%^{3, 4, 6, 17, 18}.

No Brasil, os genótipos A, D e F do HBV são os mais prevalentes tanto entre co-infectados como nos demais^{19, 20}.

Indivíduos infectados pelo HIV, que desenvolvem hepatite aguda pelo HBV, têm risco cinco a seis vezes maior de se tornarem portadores crônicos do HBV, quando comparados a pessoas soronegativas para HIV^b. Em pacientes co-infectados, o HIV aumenta a replicação do HBV, levando a formas mais graves de doença hepática. Uma vez portadores do HBV, tendem a evoluir com menores taxas de soroconversão espontânea do HBeAg para anti-HBe, de negatificação do HBsAg e com maiores níveis de replicação viral, com taxas mais elevadas de HBV DNA. Como consequência, há risco de desenvolver doença hepática mais grave^{22, 23}. Também têm emergido, como causa comum de morbi-mortalidade, formas mais graves de doença

hepática, em função da síndrome de reconstituição imune após a TARV²⁴, ocasionando piora nas provas de função hepática, possivelmente pelo aumento do processo inflamatório²⁵. Pacientes co-infectados HIV/HBV podem evoluir com “HBV oculto”, caracterizado por carga viral baixa de HBV DNA e HBsAg negativo^{26, 27}.

A co-infecção HIV/HBV está associada à pior resposta do HBV ao tratamento com alfa-interferon e ao aumento de hepatotoxicidade com a TARV. Por outro lado, estudo recente demonstrou que o uso de TARV e níveis indetectáveis do HIV estão associados à maior taxa de aparecimento de anticorpos anti-HBe e/ou anti-HBs²⁸. O real impacto da infecção crônica do HBV sobre a evolução do HIV é pouco compreendido, embora essa co-infecção esteja associada à maior mortalidade²⁹.

Princípios gerais do manejo das co-infecções

- Enfatizar orientações para prevenção da transmissão do HIV, HBV e/ou HCV. Os pacientes devem receber insumos e orientações para sexo seguro e uso seguro de drogas, quando pertinente;
- Orientar para não utilizar álcool, evitando possível dano hepático adicional;
- Recomendar vacinação contra hepatite A e/ou B para pacientes não-imunes e considerar a relação custo-benefício da realização de sorologia para HVA antes da vacinação contra hepatite A, para regiões de alta prevalência da hepatite A;
- Quando possível, o início concomitante do tratamento anti-retroviral e da hepatite C deve ser evitado, devido à toxicidade e potenciais interações farmacológicas entre anti-retrovirais, ribavirina e interferon;
- Quando houver indicação de iniciar TARV, é preferível iniciá-la e postergar o tratamento da hepatite C para após a restauração imunológica;
- Em pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ > 350 cel/mm³, é preferível tratar a hepatite C antes de iniciar tratamento anti-retroviral;
- Para iniciar o tratamento da hepatite C em pacientes já em tratamento do HIV, é necessário apresentar estabilidade clínica (ausência de infecção oportunista

nos últimos seis meses), contagem de linfócitos T CD4+ > 200 cel/mm³ e não estar em falha terapêutica;

- Evitar o uso simultâneo de ribavirina e DDI, pelo risco de acidose láctica e pancreatite; já a nevirapina está associada à hepatite medicamentosa, particularmente em mulheres;
- Quando do uso concomitante de zidovudina e ribavirina é necessário monitorar a toxicidade hematológica com hemograma, pelo risco acrescido de anemia e leucopenia, e considerar a substituição precoce da zidovudina;
- Na co-infecção HIV/HBV deve-se adotar a combinação de pelo menos duas drogas ativas contra o HBV, quando do uso de inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo.

Tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HCV

Os objetivos da terapia da hepatite C são obtenção e manutenção de uma resposta virológica sustentada (RVS) do HCV (definida como RNA-HCV indetectável na 24ª semana após o término do tratamento) e supressão da carga viral do HIV.

Na co-infecção HIV/HCV, o tratamento corrente consiste na associação do Interferon alfa peguilado à ribavirina, pois ensaios clínicos comparando-o com o interferon convencional têm demonstrado a superioridade do primeiro na obtenção de melhores taxas de RVS. As melhores respostas ao tratamento foram encontradas em pacientes portadores dos genótipos 2 e 3 do HCV, variando entre 33 a 62%. Nos infectados pelo genótipo 1 esta taxa varia de 14 e 29%^{30, 31, 32, 33, 34}.

A ocorrência de efeitos adversos limita um maior impacto clínico do tratamento em alguns pacientes com doença hepática induzida pelo vírus da hepatite C³⁵.

A Portaria nº. 34/SVS/MS³⁶ dispõe sobre o tratamento em co-infectados HIV/HCV. São candidatos ao tratamento, além dos critérios de estabilidade clínica e imunológica já comentados, indivíduos que apresentem qualquer grau de fibrose (de F1 a F4), com contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³ e neutrófilos acima de 1.500/mm³. Um critério de exclusão, que deve sempre ser observado, é a ocorrência de falha da terapia anti-retroviral.

Antes do início do tratamento deve ser realizado exame quantitativo de detecção de ácido ribonucleico por tecnologia biomolecular (HCV RNA), com o objetivo de monitorar a resposta terapêutica.

Esquemas de tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HCV

O tratamento deve ser realizado com peginterferon-alfa associado à ribavirina durante 48 (quarenta e oito) semanas, independentemente do genótipo, desde que documentada uma resposta virológica precoce (na 12ª semana de tratamento), ou seja, negatificação ou redução de pelo menos 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação à contagem pré-tratamento. As posologia e periodicidade estão descritas a seguir.

- Interferon alfa-2a peguilado, 180mcg, SC, 1 vez por semana;
- Interferon alfa-2b, peguilado, 1,5 mcg/kg, SC, 1 vez por semana;
- Ribavirina, 1.000mg (peso < 75 Kg) ou 1.250mg (> ou = 75 Kg), via oral, por dia. A dose de ribavirina, na medida do possível, deve ser no mínimo de 11 mg/kg de peso.

Tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HBV

O desfecho esperado com o tratamento do HBV é a diminuição da progressão da fibrose, o que reduz o risco de complicações como cirrose, descompensação hepática, hepatocarcinoma e morte. Do ponto de vista laboratorial, espera-se a normalização da ALT, negatificação do HBeAg, soroconversão para o anti-HBe, negatificação da carga viral do HBV e soroconversão do HBsAg para anti-HBs. Todavia, o mais comum é atingir alguns desses desfechos, mas não todos.

Segundo Consenso Europeu³⁷, o tratamento deve ser considerado para todo o paciente co-infectado que apresente evidência de doença hepática, com qualquer nível de elevação das aminotransferases, ou mesmo para pacientes que têm ALT normal, desde que apresentem fibrose ou atividade necro-inflamatória ≥ 2 (score Metavir).

Não é mandatória a realização de biópsia hepática, embora esta estabeleça o grau de dano hepático e o possível envolvimento de outros agravos, devendo ser considerada a) em pacientes HBeAg reagentes, com

flutuações na ALT ou alterações mínimas, principalmente naqueles com mais de 40 anos, e b) em pacientes HBeAg não reagentes, com ALT normal, ou menor do que duas vezes o limite inferior, com HBV DNA $< 10^4$, independentemente da idade³⁸.

Os níveis de HBV DNA costumam ser inferiores àqueles vistos no paciente monoinfectado. No co-infectado devem ser tratados:

- Pacientes HBeAg reagentes com HBV DNA $\geq 10^4$ cópias/ml;
- Pacientes HBeAg não reagentes com HBV DNA $\geq 10^3$ cópias/ml;
- Pacientes que desenvolveram cirrose com HBV DNA em qualquer nível maior que 200 cópias.

Assim, o co-infectado deve ser tratado, mesmo quando apresenta menores níveis de DNA-HBV quando comparado aos monoinfectados pelo HBV.

Esquemas de tratamento e monitoramento da co-infecção HIV/HBV

Em pacientes monoinfectados pelo HBV, a taxa de resistência à lamivudina é de 20% após um ano de tratamento, chegando a 70% no quarto ano^{39,40,41,42}. Em indivíduos co-infectados com HIV esta taxa é de cerca de 20% em dois anos de tratamento, aumentando até 90% no quarto ano de uso⁴³. Portanto, a monoterapia com inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo em pacientes co-infectados com HIV deve ser evitada.

Rotina ambulatorial para o acompanhamento do tratamento de hepatite C

Procedimento	Antes do tratamento	1º mês	2º ao 12º mês	6º mês	6º ao 12º mês	18º mês
Consulta clínica	X	X	Mensal		Mensal	
Exames gerais*	X	X	Mensal		Mensal	
Coagulograma	X				Mensal	
Hemograma	X	15/15 dias	Mensal		Mensal	
Plaquetas	X	15/15 dias	Mensal		Mensal	
T4 livre/TSH	X			X	Mensal	
Teste de gravidez	X	A critério clínico				
ECG	X					
Ultra-sonografia abdome	X					
Biópsia hepática	X					
Carga viral HIV	X	A cada 3 meses				
RNA-HCV Quali	X	No final do tratamento e 6 meses após o final				
RNA-HCV Quanti	X	No início do tratamento e na 12ª semana				
Contagem CD4	X	A cada 3- 4 meses , ou a critério clínico				
Lactato e amilase	X	A critério clínico				

*aminotransferases, gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações

Tenofovir e lamivudina são anti-virais com atividade contra o HIV e o vírus da hepatite B, diminuindo o risco de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular³⁷.

Na co-infecção HIV/HBV, quando indicada terapia anti-retroviral, esta deve incluir tenofovir (TDF) associado à lamivudina (3TC) como dupla de nucleosídeos (ITRN), estando ou não indicado tratar o HBV.

Em pacientes com indicação de tratamento apenas do HBV, recomenda-se o uso de interferon alfa 2a ou 2b nas dosagens de 5MU diários ou 10 MU em dias alternados por 16 a 24 semanas.

Para pacientes que já vêm fazendo uso de TARV e que necessitem iniciar tratamento para o HBV, recomenda-se adequar a TARV associando o tenofovir ao 3TC. Para maiores detalhes no manejo do HBV, consultar protocolo do Programa Nacional de Hepatites Virais.

Rotina ambulatorial para tratamento de hepatite B

Procedimento	Antes do tratamento	1º mês	2º - 6º mês	6º mês
Consulta clínica	X	X	Mensal	
Exames gerais*	X	X	Mensal	
Coagulograma	X			
Hemograma	X	15/15 dias	Mensal	
Plaquetas	X	15/15 dias	Mensal	
T4 livre/TSH	X			X
Teste de gravidez	X	A critério do médico assistente		
ECG	X			
Ultra-sonografia Abdome	X			
Biópsia hepática**	X			
Carga viral HIV	X	A cada três meses		
DNA-VHB	X	HBeAg + nos respondedores** parciais ou não respondedores*** ao 1º esquema terapêutico		
	X	HBeAg – anterior ao 1º tratamento		
Contagem CD4	X	A cada 3- 4 meses, ou a critério clínico		
Lactato, amilase	X	A critério do médico assistente		

*aminotransferases, gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações

** Respondedor parcial - obteve negatificação do HBeAg, mas não soroconverteu para o anti-HBe.

***Não respondedor - obteve negatificação do HBeAg, mas não soroconverteu para o anti-HBe.

Referências bibliográficas

1. Palella FJ Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD: Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study. *J Acquir Immune Deficiency Syndrome* 2006; 43:27-34.
2. www.aids.gov.br/final/biblioteca/resposta/resp_ingles.pdf
3. Treitinger A, Spada C, Silva EL, Miranda AF, Oliveira OV, Silveira MV, Verdi JC, Abdalla DS, 1999. Prevalence of serologic markers of HBV and HCV infection in HIV-1 seropositive patients in Florianópolis, Brazil. *Braz J Infect Dis* 1999; 3:1-5.
4. Mendes-Correa MC, Barone AA, Cavalheiro N, 2000. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42:81-5.
5. Mendes-Corrêa MCJ, Barone, AA ; Cavalheiro, NP ; Tengan, FM ; Guastini, C. Prevalência e fatores de risco da hepatite C em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2001; 43 (1):15-19.
6. Carmo, RA. Co-infecção HIV-HCV como fator determinante da morbi-mortalidade de infecção pelo HIV e das respostas imunológicas e virológicas à terapia anti-retroviral e de alta potência. Tese de doutorado. Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais; 2003.
7. Pavan MH, Viral hepatitis in patients infected with immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis* 2003; 7 (4): 253-61.
8. Monteiro M R C C et al. Hepatite C: prevalência e fatores de risco entre portadores do VIH/SIDA em Belém, Pará, na Amazônia brasileira. *Rev Soc Bras Med Tropical* 2004; 37 (SII) 40-46.
9. Segurado A C et al. Hepatitis C virus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. *AIDS Patient Care STDS* 2004; 18 (3): 135-43.
10. Pio Marins, R et al Characteristic and survival of aids patients with hepatitis C: the Brazilian National Cohort of 1995 – 1996. *AIDS* 2005; 19 (S4): S27-S30.
11. Pereira GA, Stefani MM, Martelli CM, Turcqi MD, Siqueira EM, Carneiro MA, Martins RM. Human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis virus co-infection and viral subtypes at an HIV testing center in Brazil. *J Med Virol* 2006; 78 (6): 719-23.
12. Mendes-Corrêa, Risk factors associated with hepatitis C among HIV co-infected patients. a case-control study. *Am J Trop Med and Hyg* 2005; 72 (6), 762-7.
13. Rodrigues, SMC. Co-infecção HIV HCV em pacientes de Botucatu, Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2005.
14. Brasil, Ministério da Saúde, Programa Nacional de DST/Aids, Boletim Epidemiológico – Aids e DST, ano IV n°1, 2007.
15. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clinical Infect Dis* 2002; 2002, 100 (5): 1584-8.
16. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 238 (1):74-80
17. Monteiro M R C C et al. Estudo Soroepidemiológico do vírus da Hepatite B entre portadores da imunodeficiência humana/SIDA na Cidade de Belém, Pará – Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2004; 37 (S II) 27-32.
18. Pio Marins R. Estudo de sobrevivência dos pacientes com Aids segundo escolaridade e co-infecção por Hepatite C e Tuberculose. Coorte Brasileira de 1995-96. Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas UNICAMP, áreas de concentração em Saúde Coletiva, 2004.
19. Niel C, Moraes MT, Gaspar AM, Yoshida CF, Gomes SA. Genetic diversity of hepatitis B virus strains isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Med Virol* 1994;44(2):180-6.
20. Lai, C; Ratziu V; Yen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet*; 362 (9401): 2089-94, 2003.
21. Bodsworth NJ, Cooper D, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991; 163:1138-40
22. Housset C, Pol S, Carnot F, Dubois F, Nalpas B, Housset B, et al. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992;15:578-583.
23. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360:1921-1926
24. Bodsworth NJ, Cooper D, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991; 163:1138-40.
25. Lascar RM, Lopes AR, Gilson RJ, et al. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses in patients who have resolved HBV infection. *J Infect Dis* 2005. 191 (7):1169-79.
26. Hofer, M Joller-Jemelka H; Grob P; Luthy R; Opravil M. Fre-

- quent chronic hepatitis B virus infection in HIV- infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 6-13.
27. Neau D; Winnock M; Jouncencel A-C et al. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen: Acquitane cohort, 2002-2203. *Clin Infect Dis* 2005; 40:750-3.
 28. Mialhes P, Traubad MA, Pradat P, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the natural history of hepatitis b virus (HBV) and HIV coinfection: relationship between prolonged efficacy of HAART and HBV surface and early antigen seroconversion. *Clin Infect Dis* 2007; 45:624-32.
 29. Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE. Hepatitis B and C in HIV-infected patients: prevalence and prognostic value. *J Hepatol* 1997; 27:18-24.
 30. Chung, R. Peginterferon alfa -2^a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected person. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351 (5): 451-459.
 31. Perronne C et al. Final results of ANRS HC02-RIBAVIC: A Randomized Controlled Trial of Pegylated-Interferon-alfa-2b plus Ribavirin vs Interferonalfa- 2b plus Ribavirin for the Initial Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV Co-Infected Patients. Abstract 117LB. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2004. San Francisco, CA.
 32. Moreno L. Pegylated INF- alfa 2b plus Ribavirina as therapy for treatment of chronic hepatitis C in HIV infected patients, *AIDS* 2004; 18 (1):67-73.
 33. Torriani F. Pegyinterferon alfa-2a plus Ribavirina versus interferon alfa -2a plus Ribavirina for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients, *The New England Journal Of Medicine* 2004; 351(5):438-50.
 34. Crespo, et al. Pegylated INF- alfa 2b plus Ribavirina vs alfa-interferona alfa 2b plus ribavirina for chronic hepatitis C in HIV-coinfected. *Journal Viral Hepatology* 2006.
 35. M Deutsch and SJ Hadziyannis. Old and emerging therapies in chronic hepatitis C: an update. *Journal of Viral Hepatitis* 2008; 15: 2-15.
 36. Brasil, Ministério da Saúde, Portaria nº. 34, de 28 de setembro de 2007.
 37. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42:615-624.
 38. Lok ASF; McMahon BJ. AASLD practices guidelines. *Hepatology* 2007;45: 507-539.
 39. Lai, C; Ratziu V; Yen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 20. 362 (9401): 2089-94.
 40. Liaw YF. Impact of YMDD mutation during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Chem Chemother* 2001; 12 Suppl 1: 67-71.
 41. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Dent JC, Edmundson S, Condeay LD, Chien RN. Asia Hepatis Lamivudine Study Group. *Hepatology* 2001; 33 (6):1527-32.
 42. Chang TT; Lai CL; Chien RN, Guan R; Lim SG; Lee CM; Ng KY; Nicholls GJ; Dent JC; Leung, NW. Four Years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (11): 1276-82.
 43. Benhamou Y; Bochet M; Thiabault V; Di Martino V; Caumes E; Bricaire F; Opolon P; Katiana C; Poynard T. Long- term incidence of hepatitis B virus resistance to maivucine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999; 30 (5): 1302-6.

CO-INFEÇÃO HIV/TB

Epidemiologia

A convergência das epidemias de tuberculose e HIV é um dos maiores desafios para a saúde pública no mundo. De acordo com as estimativas da OMS, o Brasil tem 110.000 casos novos a cada ano, sendo o país com o maior número de casos na América Latina. Encontra-se entre os dezesseis países no mundo com mais casos de TB. Em 2004, 91.855 casos de TB foram notificados no Brasil, com taxa de incidência de 49,4 casos/100.000 habitantes.

A principal estratégia de profilaxia realiza-se por meio da utilização de isoniazida (acompanhada de TARV quando indicado), pois diminui a ocorrência de TB e a mortalidade relacionada à infecção pelo HIV, devendo ser discutida com detalhes no capítulo 12.

Diagnóstico

De maneira geral, o diagnóstico de tuberculose na co-infecção é semelhante ao diagnóstico na população geral. Entretanto, sua apresentação clínica em pessoas infectadas pelo HIV se distingue devido à maior frequência de formas extra-pulmonares e disseminadas. Portanto, a investigação adequada requer uma estrutura diagnóstica que envolve, em algumas situações, a realização de procedimentos invasivos para coleta de espécimes clínicos como líquido pleural e biópsia de pleura, líquido e biópsia de órgãos sólidos (como por exemplo de linfonodos e pleura).

O diagnóstico bacteriológico é ainda mais importante na co-infecção para confirmar a presença de TB ativa, visando realizar o diagnóstico diferencial com outros agravos e conhecer o perfil de sensibilidade aos tuberculostáticos.

A coleta de escarro para baciloscopia, cultura, identificação da espécie e realização de Teste de Sensibilidade Antimicrobiano (TSA) deve ser insistentemente realizada como rotina de investigação de casos suspeitos de TB, utilizando, quando necessário, o escarro induzido ou broncoscopia.

As hemoculturas para micobactérias e fungos, bem como a punção aspirativa e a biópsia de medula óssea, devem ser realizadas como parte da rotina de investigação, principalmente nos casos de TB disseminada.

Independentemente da hipótese diagnóstica, sempre que for realizada biópsia de tecido devem ser feitos exame direto do fragmento e cultivo para bactérias, fungos e micobactérias, bem como estudo histopatológico para estabelecer o diagnóstico de

certeza. Não é incomum a presença concomitante de outra condição definidora de aids, o que justifica a insistência para identificar o *M. tuberculosis* e excluir outros diagnósticos.

Nas formas pulmonares em pacientes com T-CD4+ > 350 células/mm³, a radiografia de tórax pode mostrar imagens sugestivas de TB, como a presença de cavitação ou derrame pleural, que pode ser mensurado pela ultra-sonografia de tórax.

A apresentação pulmonar atípica é freqüente na co-infecção e é um sinal sugestivo de imunodeficiência avançada, sendo comum a presença apenas de infiltrado em segmento(s) inferior(es) e/ou linfadenomegalias no hilo pulmonar. Nesse caso, as lesões podem ser melhor definidas pela tomografia computadorizada.

No caso das formas extrapulmonares, os exames de imagem, tais como ultra-sonografia e tomografia computadorizada, podem contribuir para a identificação de hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenomegalias abdominais, orientando a coleta de materiais e fortalecendo o diagnóstico de TB disseminada.

É sempre necessário realizar o diagnóstico diferencial com outras doenças oportunistas, tais como linfomas, micobacterioses atípicas e micoses (como histoplasmose e criptococose).

Uso de anti-retrovirais na co-infecção HIV/TB

É freqüente a descoberta da soropositividade para HIV durante o diagnóstico de tuberculose e - na grande maioria dos casos - o tratamento anti-retroviral está indicado. A decisão terapêutica mais complexa diz respeito ao momento de iniciá-lo. Se por um lado a TARV resulta em uma redução da mortalidade, seu início muito precoce durante o tratamento da tuberculose aumenta o risco de eventos adversos (relacionados aos tuberculostáticos e aos anti-retrovirais) e de reações paradoxais⁵.

A tuberculose, assim como outras infecções, incluindo as não-oportunistas e as imunizações, freqüentemente promove o fenômeno de transativação heteróloga do HIV, levando à elevação transitória da carga viral e diminuição da contagem de T-CD4+; a queda na contagem de T-CD4+ é descrita em pessoas não infectadas com HIV e ocorre por ação direta do *M. tuberculosis*^{39,14}. As alterações mencionadas dificultam a interpretação desses parâmetros para início e/ou seleção do esquema anti-retroviral. Além disso, o tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados reduz, por si só, a carga viral plasmática, mesmo nos pacientes que não estão recebendo TARV¹⁰.

De modo geral, deve-se realizar a contagem de linfócitos T-CD4+ antes do início de TARV independentemente da apresentação clínica da TB, seja para subsidiar a decisão de iniciá-la, seja para monitorar as contagens T-CD4+. Nas formas extrapulmonar e pulmonar atípica é indicado o início da TARV independentemente do resultado da contagem de linfócitos T-CD4+.

Recomenda-se, na tuberculose pulmonar cavitária, a realização da contagem de linfócitos T-CD4+ após os primeiros 30 dias do início do tratamento para avaliar a indicação de TARV, seguindo os critérios de início de terapia, conforme discutido no capítulo 6.

Como os ARV e os tuberculostáticos são medicamentos com reconhecida toxicidade e exigências de adesão, o início concomitante dos dois esquemas aumenta o risco de intolerância medicamentosa e impõe dificuldades de identificar qual droga está associada a uma possível toxicidade.

Recomenda-se iniciar a TARV em torno de 30 dias após o início do tratamento para tuberculose, pois o início após este período está associado à maior letalidade^{22,35}.

O tratamento da tuberculose na co-infecção HIV/TB é o mesmo que na população geral, embora a taxa de falha terapêutica e recorrência da tuberculose seja maior em pacientes co-infectados². Com relação aos efeitos adversos, alguns estudos sugerem que a ocorrência de eventos adversos graves seja igual nos dois grupos^{7,13}; contudo, outros estudos encontraram diferenças significativamente mais elevadas no grupo de co-infectados^{36,5}.

Recomendações para o manejo da falha terapêutica, manejo da recorrência e da TB multirresistente são similares para os dois grupos².

O esquema preconizado pelo Ministério da Saúde consiste na combinação de rifampicina, isoniazida e pirazinamida por dois meses, seguidos de quatro meses de rifampicina e isoniazida (RHZ), com seis meses de tempo total de tratamento¹¹.

A rifampicina é um potente indutor do citocromo P450; por esse motivo, reduz dramaticamente as

concentrações plasmáticas dos inibidores da protease (IP) e inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), uma vez que essas drogas utilizam a mesma via de metabolização²⁰.

Os inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, administrados conjuntamente com a rifampicina, não interferem nas concentrações plasmáticas desse fármaco. Por outro lado, a rifabutina (não disponível no Brasil) pode ter oscilação em seus níveis séricos, determinados pelos IP e ITRNN, aumentando o risco de toxicidade ou subdosagem dependendo da droga anti-retroviral escolhida^{19,20}.

A rifampicina deve, preferencialmente, fazer parte do esquema de tratamento da TB, já que esquemas alternativos têm eficácia terapêutica reduzida, resultam em retardo na negatificação da baciloscopia, prolongam a duração da terapia e têm maiores taxas de falha e de letalidade, além de em alguns casos, necessitarem de administração injetável^{28,19,2}.

A seleção de um esquema ARV potente com as drogas atualmente disponíveis implica poucas opções reais frente à oscilação dos níveis séricos de ITRNN e IP provocada pelo uso de rifampicina. Estudos farmacocinéticos e clínicos com dados de resposta virológica, imunológica e clínica, sugerem que o efavirenz pode ser usado com segurança na dosagem habitual de 600 mg^{27,18,21}.

Esquemas anti-retrovirais compostos por 2 ITRN + efavirenz constituem a opção de primeira escolha de TARV para pacientes em uso de rifampicina.

Nas situações em que o efavirenz for contra-indicado em pacientes virgens de TARV, por exemplo, na gravidez, pode-se considerar a opção por esquemas contendo nevirapina²⁹, ou pela associação de 3 ITRN, como por exemplo a combinação zidovudina + lamivudina + tenofovir (AZT + 3TC + TDF) ou zidovudina + lamivudina + abacavir (AZT + 3TC + ABC). A combinação de 3 ITRN tem capacidade de supressão viral menos duradoura, particularmente em pacientes com carga viral elevada, devendo ser modificada no término do tratamento da tuberculose (conforme capítulo 7).

Nas mulheres, especialmente naquelas com CD4 > 250 cel/mm³, pode ocorrer redução na metabolização da nevirapina¹⁵, aumentando as concentrações plasmáticas da droga e o risco de hepatotoxicidade^{34,1}.

Manejo de pacientes experimentados em TARV

Os pacientes previamente experimentados em terapia anti-retroviral, e que apresentaram falha ou intolerância aos ITRNN, possuem poucas opções terapêuticas. Uma alternativa é o emprego de esquemas com inibidores da protease. A adição de ritonavir potencializando um outro IP é uma estratégia que vem sendo utilizada na prática clínica, uma vez que o ritonavir inibe o CYP3A4 e a glicoproteína P, o que resulta em um antagonismo parcial do efeito indutor da rifampicina¹².

O uso de ritonavir (RTV) com e sem saquinavir (SQV) foi explorado em alguns estudos²³, e os melhores resultados foram observados nas doses de 400 mg de RTV associados a 400 mg de SQV^{37,31}.

O esquema SQV/RTV 400/400 mg foi avaliado no Brasil e a intolerância gastrointestinal foi o maior limitante para a adesão ao tratamento, pois os eventos adversos graus 3 e 4 foram relatados por 70% dos voluntários incluídos nesse estudo³¹. Como a população estudada era composta de pacientes virgens de tratamento anti-retroviral, os resultados apresentados mostram

que a associação de dois IP não é a melhor opção para pacientes com tuberculose infectados pelo HIV virgens de TARV. Já nos pacientes previamente tratados, outro estudo brasileiro mostrou uma boa tolerância e melhores desfechos virológicos quando comparados aos pacientes que utilizaram efavirenz³².

Em 2005, o laboratório Roche, produtor do SQV, contra-indicou a associação de rifampicina com saquinavir/ritonavir (1000/100 mg), devido à hepatotoxicidade observada em voluntários saudáveis. Esse estudo foi realizado utilizando uma nova formulação (comprimidos de 500 mg) e não as cápsulas disponíveis no Brasil.

Outra alternativa, ainda com escassas evidências de seu real risco e benefício, é a associação lopinavir/ritonavir com dose adicional de ritonavir (300 mg a cada 12 horas), já explorada na formulação cápsulas¹⁶, a qual faz parte das recomendações da OMS para países de poucos recursos³⁸. Entretanto, a dose de lopinavir/r comprimidos não foi ainda avaliada em pacientes com TB-HIV e não está definida na literatura.

A utilização de IP na população co-infectada deve ser mais amplamente investigada, para definir sua segurança e efetividade do seu uso concomitante com rifampicina.

Os quadros a seguir resumem os esquemas e doses recomendadas para o tratamento da tuberculose.

Quadro 1

Recomendações terapêuticas para pacientes HIV+ com tuberculose

Situação	Recomendação
Paciente virgem de tratamento para tuberculose e para HIV, com TB cavitária	Tratar TB por seis meses com RHZ ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde. Determinar a contagem de linfócitos T-CD4+ e carga viral para avaliar necessidade de TARV ^(2, 3) . Caso indicada TARV, iniciar com um dos seguintes esquemas ^(4, 5) : ■ 2 ITRN + EFZ (preferencial) ■ 3 ITRN (alternativo)
Paciente virgem de tratamento para tuberculose e para HIV, com TB pulmonar não cavitária ou formas extrapulmonares	Iniciar tratamento para TB com RHZ e iniciar TARV a partir de 30 dias. Iniciar com um dos seguintes esquemas ^(4, 5) : ■ 2 ITRN + EFZ (preferencial) ■ 3 ITRN (alternativo)
Pacientes experimentados em terapia anti-retroviral, virgens de tratamento para tuberculose	Tratar TB por seis meses com RHZ ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde. Caso necessário, adequar TARV, individualizando a avaliação conforme histórico de uso de ARV e falhas terapêuticas anteriores, substituindo drogas incompatíveis com o uso de rifampicina, considerando um dos seguintes esquemas ^(4, 5, 6, 7) : ■ 2 ITRN + EFZ ■ 2 ITRN + SQV/RTV ■ 3 ITRN (8)

Meningoencefalite tuberculosa	Tratar TB por nove meses com RHZ + corticoterapia recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir a TARV por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina ^(4, 5, 6) : ■ 2 ITRN + EFZ ■ 2 ITRN + SQV/RTV ■ 3 ITRN
Retratamento para tuberculose	Tratar TB por seis meses, com esquema I reforçado – IR (E-1R), recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral por esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ^(4, 5, 6) : ■ 2 ITRN + EFZ ■ 3 ITRN ■ 2 ITRN + SQV/RTV
Falha ao tratamento para tuberculose (esquema I e I-R)	Tratar TB por 12 meses, com esquema III (E-3) recomendado pelo Ministério da Saúde. Caso necessário indicar TARV considerar o potencial de toxicidade concomitante e adesão ao tratamento, além das considerações dos capítulos 5,6,7 e 8.
Tuberculose multidrogarresistente	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais.

1. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguidos de quatro meses com R+H (2RHZ/4RH). Ajustar a dose dos tuberculostáticos conforme o peso de cada paciente.
2. A tuberculose frequentemente promove elevação da carga viral e diminuição da contagem de células T-CD4+ em pacientes HIV+, portanto há recomendação de aguardar 30 dias para a avaliação imunológica e virológica.
3. Indicações de início de TARV são discutidas no capítulo 6.
4. A dupla preferencial de ITRN é o AZT associado a 3TC. As opções de 3 ITRN são AZT + 3TC + TDF ou AZT + 3TC + ABC.
5. Em caso de necessidade absoluta de manutenção de droga anti-retroviral incompatível com uso concomitante de rifampicina (intolerância, resistência ou outra contra-indicação), deve-se substituir a rifampicina por etambutol e estreptomicina, mantendo a isoniazida e a pirazinamida.
6. Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e coletar material para teste de sensibilidade aos tuberculostáticos.
7. A opção por esquemas com EFZ ou SQV/RTV dependerá da história de uso prévio e falha terapêutica com essas drogas.
8. Em pacientes experimentados em TARV, excepcionalmente as combinações recomendadas de 3 ITRN serão factíveis.

Quadro 2 - ESQUEMA I (Básico) – 2RHZ / 4RH

Indicado nos casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar.

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20 kg	Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses - RHZ)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
2ª fase (4 meses - RH)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Siglas: Rifampicina = R Isoniazida = H Pirazinamida = Z

Quadro 3 - ESQUEMA II - 2 RHZ/7RH

Forma meningoencefálica da tuberculose					
Fases do tratamento	Drogas	Doses para todas as idades mg/kg/dia	Peso do doente		
			Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
			mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses - RHZ)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
2ª fase (7 meses - RH)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Quadro 3 - ESQUEMA IR - 2RHZE/4RHE

Casos de recidiva após cura ou retorno após abandono do esquema 1					
Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20 kg	Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses - RHZE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
	E	25	600	800	1.200
2ª fase (4 meses - RHE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	E	25	600	800	1.200

Siglas: Rifampicina = R Isoniazida = H Pirazinamida = Z Etambutol = E

Quadro IV - ESQUEMA III - 3SZEet/9EEt

Casos de falha de tratamento do esquema I e esquema IR					
Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20 kg	Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (3 meses - SZEet)	S	20	500	1.000	1.000
	Z	35	1.000	1.500	2.000
	E	25	600	800	1.200
	Et	12	250	500	750
2ª fase (9 meses - EEt)	E	10	600	800	1.200
	Et	10	250	500	750
		25			

Siglas: Estreptomicina = S Pirazinamida = Z Etambutol = E Etionamida = Et

Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SRI) ou reação paradoxal

Embora já tenha sido descrito desde 1955⁸ em pacientes com TB, esse fenômeno tornou-se extremamente freqüente na era da terapia anti-retroviral altamente ativa. Estima-se sua prevalência entre 29 e 36% em pacientes co-infectados que recebem TARV^{24,25,33,17,21}.

Durante o início do tratamento da tuberculose, a reconstituição do sistema imune pode levar à resposta TH1 exacerbada, que estimula a formação de granulomas, resultando em agravamento de lesões preexistentes ou aparecimento de novos sinais, sintomas ou achados radiológicos de novas lesões, tais como linfadenomegalias com sinais flogísticos, que podem evoluir para fistulização e compressão de estruturas nobres ou levar à perfuração de órgãos (por exemplo, intestino). Esse fenômeno ocorre em resposta a antígenos micobacterianos⁴ e não caracteriza falha do tratamento da TB²⁵.

A reação paradoxal é um diagnóstico que pressupõe a exclusão de resistência aos tuberculostáticos, de baixa adesão ao tratamento e de outros diagnósticos. Ainda não foram realizados estudos randomizados para definir o melhor tratamento desta reação, incluindo tempo e dosagem das drogas. Bons resultados têm sido descritos com o uso de antiinflamatórios não-hormonais nas formas leves e moderadas e corticosteróides (prednisona) nas formas graves^{25,33}. A dose de prednisona mais freqüentemente utilizada é de 1 mg/kg dia, por um período de pelo menos 30 dias (Nível de Evidência 5, Grau de Recomendação D); a retirada da prednisona deve ser lenta e após melhora significativa das lesões. Não existe indicação para interromper a TARV em função dessa síndrome.

Referências bibliográficas

- Barnes PF, Lakely DL, Burman WJ. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Inf Clin North Am* 2002; 16:107-26
- Blumberg et al. 2003. ATS CDC/Infectious Diseases Society of América. *Am J Resp Crit Care Med* 167:603-62
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Situação da tuberculose, avanços e desafios. Brasília; 2005
- Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V. et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS* 2006;20(2):F1-7
- Breen RAM, Miller RF, Gorsuch T et al. 2006. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 61:791-794
- Breen RA, Swaden L, Ballinger J, Lipman MC. Tuberculosis and HIV co-infection. A practical therapeutical approach. *Drugs* 2006; 66(18):2299-2308.
- Chaisson RE et al. Six months supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian with and without HIV infection. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154:1034-38
- Choremis CB, Padiatellis C, Zou Mbou Lakis D, Yannakos D. Transitory exacerbation of fever and roentgenographic findings during treatment of tuberculosis in children. *Am Rev Tuberc* 1955; 72 (4): 527-536.
- Corbet EL et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interaction with HIV epidemic. *Arch. Intern. Méd* 2003; 163: 1009-21,
- Dean GL et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:75-83
- Il Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J. Bras. Pneumol* 2004; 30(1), S26-7
- Edward A P. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29 Suppl 1:S11-8. Review.
- El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP et al. Evaluation of a intensive intermittent induction regimen and duration of short course treatment for HIV related pulmonary tuberculosis. *Clin Inf Dis* 1998; 26:1148-58
- Goletti D et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996; 157(3):1271-8.
- Kappelhoff BS et al. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? *Antivir Ther.* 2005;10(4):489-98
- la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, Koopmans PP, Hekster YA, Burger DM. Pharmacokinetics of adjusted dose Lopinavir-Ritonavir combined with rifampicin in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemotherapy* 2004; 48(5):1553-60
- Lawn SD, Bekker LG, Miller RF: Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(6):361-73.
- López-Cortés LF et al. Pharmacokinetics interactions between efavirenz and rifampicin in HIV infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(9):681-90
- MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT 1998. Report of the NIH panel to define principles of therapy of

- HIV infection and guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *MMWR*, 24, 47/RR5.
20. MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT 2004. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors version 1.20 04
 21. Manosuthi W et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS* 2005;19(14):1481-6.
 22. Manosuthi W et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV infected patients with tuberculosis receiving rifampicin. *J. Acquire Immune Def Syndrom* 2006; 20, 1: 131:132
 23. Moreno S et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampicin. *AIDS* 2001; 15(9):1185-6
 24. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* 2007; 8;4:9.
 25. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1):157-61.
 26. Pedral-Sampaio DB et al. Efficacy and Safety of Efavirenz in HIV patients on rifampicin for tuberculosis *BJID* 2004; 8:211-15;
 27. Pedral-Sampaio DB, Netto EM, Brites C, Badaró R; Treating tuberculosis and AIDS patients: when to start and how long to keep giving drugs? *AIDS* 2002; 16(13): 18451846
 28. Pozniak AL, Ormerod LP, Miller R, Reply: Treatment of tuberculosis in HIV infected patients. *AIDS* 1999;13(4):435-45
 29. Ribera E et al. Pharmacokinetics interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Def Synd* 2001; 28:450-53
 30. Ribera E, Azuaje C, Lopes, RM et al. Once Daily regimen of saquinavir ritonavir didanosine and lamivudine in HIV infected patients with standard tuberculosis therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40 (3), 317-323.
 31. Rolla VC et al. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ritonavir 400mg/Saquinavir 400mg Twice Daily plus Rifampicin Combined Therapy in HIV Patients with Tuberculosis. *Clin Drug Invest* 2006; 26 (8), 469-479.
 32. Sant'Anna F et al. HIV/TB concomitant therapy with rifampicin: factors associated with a favorable virologic response. XVI International AIDS Conference 2006; Toronto, Canada.

33. Serra F et al. Immune Reconstitution Syndrome in Patients treated for HIV and Tuberculosis in Rio de Janeiro *BJID* 2007; 11 (5), 458-461.
34. Sanne I et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis.* 2005; 191(6):825-9.
35. Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS. *J. Acquire Immune Def Syndrom* 2007; 44(2):229-34
36. Small PM et al. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324:289-94;
37. Veldkamp AI et al. Ritonavir enables combined therapy with rifampicin and saquinavir. *Clin Infect. Dis.* 1999; 29:1586
38. WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006. Geneva
39. Zhang Y, Nakata K, Weiden M, Rom WN. Mycobacterium tuberculosis enhances human immunodeficiency virus-1 replication by transcriptional activation at the long terminal repeat. *J Clin Invest.* 1995; 95(5):2324-31.

Doenças cardiovasculares preexistentes, dislipidemias primárias e diabetes

Independentemente dos achados relacionados à aids ou ao seu tratamento, a ocorrência de co-morbidades cardiovasculares preexistentes (doença coronariana, infarto, angina, acidente vascular cerebral) confere ao paciente maior risco de complicações ou de eventos cardiovasculares. Por esse motivo, as estratégias de prevenção secundária para tais pacientes são diferentes e devem ser mais rigorosas, incluindo valores desejáveis mais baixos de lipídeos séricos, controle rigoroso e freqüente da pressão arterial e do diabetes.

Em virtude da forte associação com doenças cardiovasculares, os pacientes com dislipidemias primárias e com *Diabetes Mellitus* devem ser também incluídos nos programas de prevenção secundária.

Co-infecção HIV/HTLV (I-II)

O HTLV (*human T lymphotropic vírus* type I and II) foi o primeiro retrovírus humano a ser descoberto e infecta entre 10 e 20 milhões de pessoas em todo o mundo.

O HTLV-I tem muitas similaridades com o HIV-1, apesar de diferir no espectro de doenças causadas, principalmente em função de sua baixa taxa de replicação, sua alta fidelidade na replicação genômica e por não induzir morte celular, mas sim proliferação e transformação celular. Está associado à leucemia/linfoma de células T do adulto e à mielopatia conhecida como paraparesia espástica tropical. Indivíduos que se infectam pelo HTLV-1 antes dos 20 anos têm risco de 4% de desenvolver leucemia/linfoma de células T do adulto¹ e de 0,1 a 5% de desenvolver paraparesia espástica tropical².

O HTLV-II tem 60% de seu genoma em comum com o HTLV-I e parece estar, raramente, associado com doença neurológica degenerativa.

O HTLV se multiplica por expansão clonal (proliferação) de pró-vírus integrado em linfócitos infectados e produz poucas partículas virais extracelulares³, restando apenas pequena proliferação dependente da transcriptase reversa. Do ponto de vista teórico, ela pode ser bloqueada pelos ITRN utilizados para o tratamento da infecção pelo HIV⁴. Estudos *in vitro* mostram que o HTLV não é sensível aos ITRNN e aos IP⁵.

A combinação de zidovudina com o interferon-alfa tem sido investigada em portadores da leucemia/linfoma de células T do adulto⁶, não demonstrando benefícios significativos em longo prazo; portanto, não está recomendada até este momento. Na paraparesia espástica tropical, nenhum benefício foi observado com uso da combinação de zidovudina e lamivudina⁷.

O manejo de pessoas assintomáticas limita-se ao diagnóstico precoce de manifestações clínicas e prevenção da transmissão do vírus (evitar amamentação, promover sexo seguro e não compartilhamento de seringas e agulhas)⁸.

Co-infecção HIV/HTLV

Alguns estudos em pacientes co-infectados sugerem progressão mais lenta da infecção pelo HIV⁹⁻¹¹.

Contagens mais elevadas de linfócitos T-CD4 + e menor velocidade de queda ao longo do tempo são descritas em pessoas co-infectadas^{9,12}. Por outro lado,

pacientes co-infectados HIV/HTLV (I e II) parecem mais predispostos à plaquetopenia, infecções respiratórias e do trato urinário, além de complicações neurológicas, sugerindo comprometimento qualitativo dos linfócitos T-CD4+⁹.

Assim, a decisão sobre o melhor momento para iniciar terapia anti-retroviral na co-infecção HIV/HTLV permanece controversa; estudos adicionais ainda são necessários para esclarecer essa dúvida.

Atualmente, a sorologia para HTLV está indicada para portadores do HIV oriundos de regiões endêmicas, usuários de drogas injetáveis (UDI) ou indivíduos com manifestações neurológicas compatíveis.

Referências bibliográficas

- Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, Goedert JJ, Blattner WA. Modeling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer*. 1989 Feb 15;43(2):250-3.
- Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion*. 1991 Jan;31(1):67-75. Review.
- Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Hobson S. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol*. 1995 May;69(5):2863-8.
- Zhang J, Balestrieri E, Grelli S, Matteucci C, Pagnini V, D'Agostini C, Mastino A, Macchi B. Efficacy of 3'-azido 3'-deoxythymidine (AZT) in preventing HTLV-1 transmission to human cord blood mononuclear cells. *Virus Res*. 2001 Oct 30;78(1-2):67-78. PMID: 11520581 [PubMed - indexed for MEDLINE].
- Murphy EL, Grant RM, Kropp J, Oliveira A, Lee TH, Busch MP. Increased human T-lymphotropic virus type II proviral load following highly active retroviral therapy in HIV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Aug 15;33(5):655-6.
- Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, Ribeiro RC, Bennett JM, Liebman HA, Bernstein-Singer M, Espina BM, Cabral L, Allen S, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med*. 1995 Jun 29;332(26):1744-8.
- Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, Green H, Barfield A, Mosley A, Nose H, Babiker A, Rudge P, Usuku K, Osame M, Bangham CR, Weber JN. Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology*. 2006 Sep 19;3:63.
- Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). Centers for Disease Control and Prevention and the USPHS Working Group. *Ann Intern Med* 1993;118:448.
- Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, Clayton JL, Benjamin SM, Winsor EL, Kissinger PJ. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):256-63.
- Bassani S, Lopez M, Toro C, Jimenez V, Sempere JM, Soriano V, Benito JM. Influence of human T cell lymphotropic virus type 2 coinfection on virological and immunological parameters in HIV type 1-infected patients.
- Turci M, Pilotti E, Ronzi P, Magnani G, Boschini A, Parisi SG, Zipeto D, Lisa A, Casoli C, Bertazzoni U. Coinfection with HIV-1 and human T-Cell lymphotropic virus type II in intravenous drug users is associated with delayed progression to AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Jan 1;41(1):100-6.
- Schechter M, Harrison LH, Halsey NA, Trade G, Santino M, Moulton LH, Quinn TC. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV.

Doença de Chagas

A doença de Chagas, também conhecida como Tripanossomíase americana, é causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um protozoário flagelado transmitido por diversas espécies de insetos triatomídeos, que se espalha amplamente do México à Argentina.

A transmissão ocorre fundamentalmente em áreas rurais por meio da picada de um triatomídeo contaminado que se esconde em cantos de moradias precárias. Nas zonas urbanas, a transmissão pode ocorrer por transfusão de sangue a partir de um doador contaminado e não testado e por acidentes em laboratório. Por fim, a grande migração da população rural para áreas urbanas trouxe consigo a ocorrência de eventos agudos inusitados relacionados à transmissão do *T. cruzi* por via oral.

A doença de Chagas apresenta, nas formas naturalmente adquiridas de infecção, um "chagoma" no local de inoculação (caso seja a conjuntiva, é conhecido como sinal de Romana). A disseminação do parasita, na fase aguda de doença, pode ser acompanhada de febre, mal estar, edema de face e de extremidades, exantema, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, e tem duração de quatro a oito semanas. A partir daí,

o quadro entra em fase crônica caracterizada pela ausência de sintomas, anticorpos anti-*T. cruzi* detectáveis e parasitemia subclínica. A doença de Chagas crônica pode se tornar evidente anos ou décadas após a infecção inicial. Os sintomas desenvolvem-se em apenas 10 a 30% dos portadores crônicos da infecção^{1,2}.

Os achados predominantes no curso da doença crônica sintomática, em mono-infectados pelo *T. cruzi*, são a insuficiência cardíaca congestiva e as arritmias e trombozes decorrentes da miocardiopatia chagásica³. O trato gastrointestinal também está frequentemente afetado pela doença de Chagas, apresentando-se como megaesôfago (dor no peito, disfagia, odinofagia, tosse e regurgitação) ou megacólon (constipação e dor abdominal que pode evoluir para obstrução, perfuração e sepse).

Atualmente, as evidências têm-se acumulado, demonstrando uma interação bidirecional entre doenças parasitárias e a infecção pelo HIV, assim como a influência de mudanças na história natural de ambas as infecções.

As doenças parasitárias costumam promover uma ativação imunológica crônica, cursando com redução dos linfócitos CD4+ e CD8+, atividades reduzidas das células NK, apoptose celular aumentada e anergia celular. Essas alterações estão relacionadas com a ativação da resposta Th2, que reduz a resposta Th1, dificultando a atividade dos macrófagos e a resposta das células T citotóxicas e exacerbando a imunodeficiência².

Em 1990, foi descrito o primeiro caso de co-infecção da doença de Chagas e HIV⁴.

As manifestações clínicas da doença de Chagas, no contexto da infecção pelo HIV, ocorrem predominantemente em fases avançadas de doença (linfócitos CD4+ < 200/mm³ em mais de 80% dos casos). O sistema nervoso central é o sítio mais comumente afetado (75% dos casos), classicamente apresentando-se com sintomas de meningoencefalite: febre, vômitos, cefaléia, convulsões e sinais neurológicos focais. O LCR pode mostrar aumento de proteínas e células com predomínio de linfócitos e presença de *trypomastigotes* do *T. cruzi*. A tomografia computadorizada mostra lesões subcorticais hipodensas, com ou sem impregnação de contraste, podendo ser únicas ou múltiplas.

O coração é o segundo órgão mais afetado (25 a 44% dos casos)³, habitualmente acompanhando as manifestações neurológicas; raramente são encontradas de forma isolada na co-infecção.

A transmissão vertical do *T. cruzi* parece estar

aumentada em gestantes portadoras de ambas infecções.

O diagnóstico, nos casos de reativação, pode ser feito pela identificação do parasita por métodos diretos no sangue, LCR e outros fluidos corporais. A positividade do xenodiagnóstico, a hemocultura e a PCR não devem ser consideradas como evidência de reativação, uma vez que, mesmo em imunocompetentes, nas fases crônicas de doença, esses testes são positivos.

A avaliação sorológica, padrão-ouro para o diagnóstico de doença de Chagas crônica, não é diagnóstico de reativação. A recomendação do Ministério da Saúde¹ é que toda a pessoa infectada pelo HIV com história epidemiológica compatível com infecção por *T. cruzi* deve ser avaliada com provas sorológicas padronizadas (hemaglutinação, imunofluorescência indireta e ELISA).

A parasitemia elevada, em estudos prospectivos, mostrou-se importante fator preditivo de reativação (50% dos casos).

Tratamento da reativação

Sem tratamento, ou com tratamento tardio, a mortalidade da meningoencefalite por reativação da doença de Chagas em pacientes co-infectados é muito alta (praticamente 100%). A utilização precoce de benzonidazol (5 a 7 mg/kg/dia em adultos e 7 a 10 mg/kg/dia em crianças) mostrou-se efetiva na redução da parasitemia, na estabilização do quadro clínico e no controle do dano tecidual resultante da presença do parasita, reduzindo a letalidade para 20% nos pacientes que completam 30 dias de tratamento. O tempo total de tratamento da doença de Chagas é de 60 a 90 dias.

Em pacientes sem reativação documentada, mas com parasitemia persistentemente elevada (mais de 20% de ninfas positivas) por xenodiagnóstico semiquantitativo ou PCR quantitativa, o tratamento específico pode ser considerado.

A profilaxia secundária com 2,5 a 5 mg/kg de benzonidazol, três vezes por semana, deve ser considerada para pacientes tratados por reativação da doença de Chagas e que alcançaram a remissão clínica e a negatividade da parasitemia, principalmente naqueles com linfócitos T-CD4+ < 200/mm³.

Os principais efeitos adversos do benzonidazol são o exantema por hipersensibilidade, toxicidade da medula óssea, trombocitopenia e neuropatia periférica. O benzonidazol não deve ser instituído em gestantes, em pacientes em estado grave (como, por exemplo, sepse,

insuficiência cardíaca, renal ou hepática), portadores de doenças hematológicas, neoplasias avançadas e em pacientes idosos.⁵

O Ministério da Saúde disponibiliza na página http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/notificacao_prof.pdf

uma ficha para notificação da co-infecção e da reativação da doença de Chagas em co-infectados.

Referências bibliográficas

1. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Trypanosoma cruzi* – vírus da imunodeficiência humana – Relatório técnico. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2006;39:392-415.
2. Vaidian AK, Weiss LM, Tanowitz HB. Chagas' disease and AIDS. Kinetoplastid Biology and Disease. 2004;3:1-6.
3. Kirchhoff LV, Weiss LM, Wittner M, et al. Parasitic disease of the heart. Frontiers in Bioscience 2004;9:706-723.
4. del Castilho M, Mendoza G, Oviedo J, et al. AIDS and Chagas disease with central nervous system tumor-like lesion. Am J Med. 1990;88:693-694.
5. Coura JR, de Castro SL. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002;97:3-24.

Leishmânia

Leishmaniose Visceral

No Brasil, o aumento da transmissão do HIV na população de baixa renda que habita a área rural, associada à urbanização da leishmaniose visceral (LV), tem resultado em aumento progressivo da co-infecção HIV/LV.

Em áreas endêmicas de LV, a infecção pelo HIV aumenta entre 100 e 1000 vezes a possibilidade de desenvolvimento de leishmaniose clinicamente manifesta. A maioria dos casos ocorre em adultos, ao contrário do que se observa em indivíduos soronegativos para HIV.

A leishmaniose visceral, em indivíduos co-infectados HIV/LV, adquire características de doença oportunista, com apresentação clínica atípica, elevada taxa de letalidade, associação com contagem de linfócitos CD4, habitualmente, abaixo de 200 cél/mm³ e freqüentes recaídas após término do tratamento específico. Por outro lado, a leishmaniose pode também levar à transativação heteróloga do HIV, promovendo elevação transitória da carga viral, além de diminuição da contagem de linfócitos T-CD4+, dificultando a

Quadro 1

Tratamento e acompanhamento da leishmaniose visceral em pacientes com co-infecção *Leishmânia*-HIV

Droga	Dose	Via	Duração	Monitora-mento durante o tratamento	Acompanhamento após tratamento
Escolha					
Desoxicolato de anfotericina B	-1 mg/kg/d - Dose máxima diária de 50 mg	EV	14 a 20 doses aplicadas em período variável dependendo da tolerância	Diário	Mensal pelo menos por 6 meses
Anfotericina B lipossomal ¹	3 mg/kg/d	EV	7 a 10 dias	Diário	Mensal pelo menos por 6 meses
Alternativas					
Antimoniato de N-metil glucamina	20 mg/kg/d de Sb ^V	EV ou IM	30 dias	Duas vezes por semana com ênfase na avaliação da toxicidade pancreática	Mensal pelo menos por 6 meses
Isotionato de pentamidina	4 mg/kg/d do sal dias alternados	IM ou EV	10 a 20 aplicações	Semanal	Mensal por 6 meses

interpretação desses parâmetros para a decisão sobre o início do esquema anti-retroviral.

Nos indivíduos co-infectados com HIV/LV, a TARV está indicada, mas como o início do tratamento anti-retroviral não é emergência médica, este poderá ser instituído após o início do tratamento da LV, quando já houver melhora dos parâmetros clínicos (febre, esplenomegalia, por exemplo) e laboratoriais (melhora da citopenia, por exemplo). No entanto, a profilaxia primária para infecções oportunistas, especialmente para toxoplasmose e pneumocistose, deve ser imediatamente instituída.

À semelhança da tuberculose, a leishmaniose visceral pode ocorrer em indivíduos infectados pelo HIV ainda sem comprometimento imunológico significativo. Esses pacientes devem ter seus parâmetros imunológicos e virológicos reavaliados após o término do tratamento, além da resolução dos sinais e sintomas da LV, para definir a necessidade ou não de introdução da TARV.

Os esquemas recomendados para o tratamento da LV na co-infecção pelo HIV são os mesmos utilizados em pacientes mono-infectados **Quadro 1**. Recidivas da LV, após o término de um tratamento bem sucedido, são freqüentes. Por essa razão, profilaxia secundária tem sido utilizada, com relativo sucesso, especialmente em indivíduos com contagem de linfócitos T-CD4 abaixo de 200/mm³ **Quadro 2**. Devido ao risco potencial de toxicidade e de seleção de leishmanias resistentes, seu uso indiscriminado deve ser evitado. Alguns autores recomendam a suspensão da profilaxia secundária, quando a contagem de linfócitos T-CD4+ se mantiver estável e acima de 350/mm³ durante pelo menos três a seis meses. Entretanto, não existe estudo controlado que responda a essa questão.

Quanto à escolha da TARV, os seguintes cuidados devem ser observados:

- Evitar o uso de zidovudina em pacientes que apresentem anemia e neutropenia;
- O uso de tenofovir apresenta risco potencial de diminuição na excreção renal do antimoniat pentavalente (glucantime) e de aumento de nefrotoxicidade da anfotericina B, sendo recomendado, sempre que possível, evitar estas associações.

Nos casos em que a LV for diagnosticada em pacientes já em uso dessa associação e, quando a substituição dos ARV não for possível, esta deverá ser mantida com rigorosa monitorização da função renal e/ou avaliação hematológica, conforme o caso.

A anfotericina B lipossomal na LV está indicada nas seguintes situações: transplante renal, insuficiência renal, refratariedade ao desoxicolato de anfotericina B, toxicidade incontrolável ao desoxicolato de anfotericina B, rim único, sepse, *diabetes mellitus*, uso concomitante de drogas nefrotóxicas e cardiopatias em classe funcional III ou IV.

QUADRO 2:

Esquemas recomendados para profilaxia secundária da leishmaniose visceral em pacientes infectados pelo HIV

1. Antimoniat de N-metil glucamina 810mg/Sb^v, uma vez por mês
2. Anfotericina B desoxicolato 1mg/kg a cada duas semanas ou quatro semanas
3. Anfotericina B lipossomal 3mg/kg a cada duas semanas ou quatro semanas
4. Isotionato de pentamidina 4mg/kg do sal a cada duas ou quatro semanas

Leishmaniose Tegumentar

Na concomitância de leishmaniose tegumentar em pacientes infectados pelo HIV, a decisão de iniciar TARV seguirá os mesmos parâmetros definidos no capítulo 6.

Diante de uma possível transativação heteróloga na vigência de LT, como manifestação clínica isolada, recomenda-se primeiro tratar a leishmaniose e repetir a avaliação laboratorial (virológica e imunológica) 30 dias após a resolução clínica para avaliação mais fidedigna da indicação de TARV.

Referências bibliográficas

- 1- Israel Cruz, Javier Nieto, Javier Moreno, Carmen Cañavate, Philippe Desjeux & Jorge Alvar. Leishmania/HIV co-infections in the second decade. Indian J Med Res 123, March 2006, pp 357-388.
- 2- Medrano FJ, Hernández-Quero J, Jiménez E, Pineda JA, Rivero A, Sánchez-Quijano A, et al. Visceral leishmaniasis in HIV-1-infected individuals: a common opportunistic infection in Spain? AIDS 1992; 6:1499-503
- 3- Rosenthal E, Marty P, Poizot-Martin I, Reynes J, Pratlong F, Lafeuillade A, et al. Visceral leishmaniasis and HIV-1 coinfection in southern France. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89: 159-62.
- 4- Alvar J, Canavale C, Guitierrez-Solar B, et al. Leishmania and

- human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:298–319.
- 5- Berenguer J, Cosín J, Miralles P, López J, Padilla B, 2000. Discontinuation of anti-Leishmania prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 14: 2946–2948.
- 6- Center for Diseases Control and Prevention. Treating Opportunistic Infections among HIV Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:S131–23.

Neoplasias mais freqüentes em HIV e aids

As neoplasias associadas à infecção pelo HIV são consideradas “definidoras de aids” e “não definidoras de aids”. Entre as neoplasias definidoras de aids estão o sarcoma de Kaposi, os linfomas não-Hodgkin, o linfoma primário do sistema nervoso central e o carcinoma cervical invasivo.

Já entre as neoplasias não definidoras de aids, mas que se tornaram mais freqüentes nesta população, encontram-se as neoplasias anogenitais, o câncer de pulmão, o carcinoma basocelular, de células escamosas, o melanoma e o câncer de Merkel na pele, o carcinoma de células escamosas de pescoço e cabeça, as neoplasias testiculares, o mieloma múltiplo e o câncer colo-retal.

A relação entre HIV e certos tipos de câncer ainda não está completamente clara; no entanto, acredita-se que a imunodeficiência tenha relação direta com a causa de algumas neoplasias, que são mais freqüentes em portadores do HIV, associação esta relatada tanto no estudo D:A:D⁽¹⁾ quanto no FIRST⁽²⁾.

Do ponto de vista epidemiológico, o advento da terapia anti-retroviral (TARV) aumentou a sobrevivência dos portadores do HIV, resultando em um número cada vez maior de indivíduos com idade mais avançada vivendo com HIV, expostos à sua condição crônico-degenerativa, o que torna o desenvolvimento de neoplasias, um aspecto preocupante para os que prestam assistência a essa população. Segundo alguns estudos, até 30% das mortes em portadores do HIV está relacionada com câncer⁽³⁾.

Na Europa e América do Norte, cerca de quatro em cada dez pessoas com diagnóstico de aids desenvolviam alguma neoplasia durante toda a sua vida; a utilização mais ampla de terapia anti-retroviral altamente ativa

vem modificando esse risco⁽⁴⁾. Enquanto a incidência de infecções oportunistas e de sarcoma de Kaposi declinou consideravelmente, o mesmo não ocorreu com os linfomas não-Hodgkin e outras neoplasias “não definidoras de aids”. Todavia, a relação entre o amplo emprego da TARV e o risco de desenvolver neoplasias ainda é pouco conhecido.

Outra particularidade relativa à infecção pelo HIV e neoplasias está associada à interação entre os anti-retrovirais e os quimioterápicos, determinando um incremento de risco de toxicidade⁽⁴⁾. Por exemplo, o uso de AZT concomitante à quimioterapia acarreta maior risco de toxicidade hematológica.

Quando necessário tratar ambas condições, recomenda-se, sempre que possível, iniciar o tratamento anti-retroviral, buscando melhorar o estado imunológico antes do início do tratamento quimioterápico. Além da definição do melhor momento para iniciar o tratamento, é necessário considerar as possíveis interações medicamentosas entre os anti-retrovirais e as drogas anti-neoplásicas na definição de ambos os esquemas, já que alguns anti-neoplásicos (como a ciclofosfamida, vincristina, vimblastina e o paclitaxel) podem apresentar interações com a maioria dos IP e com os ITRNN disponíveis.

Sarcoma de Kaposi (SK)

O sarcoma de Kaposi é uma neoplasia de baixo grau que atinge tecidos de origem vascular, associado ao vírus HHV8 (*Human Herpesvirus 8*)⁽⁵⁾. O SK foi uma das condições associadas aos primeiros casos de aids relatados na década de 80. Embora sua incidência tenha declinado significativamente com o uso da terapia anti-retroviral, a razão de incidência do SK, entre portadores do HIV, permanece mais de três mil vezes maior do que na população em geral⁽⁶⁾.

As lesões características de sarcoma de Kaposi (SK) são pápulas eritematovioláceas que evoluem para placas arroxeadas com halo amarelo acastanhado ao redor. O SK é considerado condição definidora de aids, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+⁽⁷⁾.

Seu aparecimento é mais freqüente em pessoas infectadas pelo HIV do sexo masculino, principalmente em homens que fazem sexo com outros homens (HSH). Por outro lado, a imunodeficiência determinada pela infecção pelo HIV é associada ao desenvolvimento do SK⁽⁸⁾.

O comprometimento cutâneo é o mais freqüente; inicialmente as lesões são indolores, podendo evoluir

para formação de placas, de dimensões variáveis, tornando-se algumas vezes dolorosas e incômodas.

Pode ocorrer acometimento de outros órgãos, tais como pulmões, trato gastrointestinal e cavidade oral, entre outros. A biópsia das lesões deve ser realizada sempre que a localização o permitir.

Na suspeita de comprometimento pulmonar ou digestivo, exames de imagem e endoscópicos devem ser realizados para definir a localização do tumor.

O tratamento de escolha do SK associado à infecção pelo HIV é a TARV, que se associa a uma resposta em 60 a 80% dos casos, mesmo em quadros avançados⁽⁹⁾.

Além da TARV, o manejo inclui quimioterapia intralesional, radioterapia, aplicação de laser, crioterapia, aplicação tópica de ácido 9-cis-retinóico, além da quimioterapia sistêmica (QT) com doxorrubicina, bleomicina e vincristina, entre outros possíveis.

A QT associa-se a resposta variável entre 25 e 88%, mas com considerável mielotoxicidade, o que dificulta sua utilização por períodos prolongados. O paclitaxel é utilizado como segunda linha em pacientes que apresentaram falha com o tratamento de primeira linha.^(4,10)

Referências bibliográficas

- Monforte AD, Abrams D, Pradier C et al. HIV-induced immunodeficiency and risk of fatal AIDS defining and non-defining malignancies: results from the D:A:D study. In 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, CA, 25-28 February 2007. Abstract 84.
- Baker J, Peng G, Rapkin J et al. HIV-related immunosuppression after ART predicts risk of nonopportunistic diseases: results from the FIRST study. In 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, CA, 25-28 February 2007. Abstract 37.
- Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Malignancy-related causes of death on human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2004;101:317-324.
- American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2007.
- Macroft A, Youle M, Gazzard B, Marcinet J, Halai R, Phillips AN. Anti herpes virus treatment and risk of Sarcomas Kaposi in HIV infection. *AIDS* 1996, 10, 1101-1105.
- Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006;20:1645-1654.
- Macroft A, Kirk O, Clumeck N. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2004. *Cancer*. 2004;100:2644-2654.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *In J Cancer*. 2006;119:1108-1124.#).
- Tavio M, Nasti G, Spina M, et al. Highly active anti-retroviral therapy in HIV related Kaposi's sarcoma. *Ann Oncol* 1998;9:923.
- Levine AM. The treatment of AIDS-related cancers. *Lancet Oncol* 2003;4:576-581.

Linfoma não-Hodgkin (LNH)

O risco de uma pessoa infectada pelo HIV apresentar linfoma não-Hodgkin é 50 a 600 vezes maior do que na população geral. Na ausência de TARV, até 5% dos indivíduos com infecção pelo HIV o desenvolvem⁽¹⁻³⁾. Quanto à diferenciação, aproximadamente 70 a 90% dos LNH são de grau intermediário ou alto e predominantemente da variante imunoblástica (células grandes, difusas) ou "tipo Burkitt"⁽⁴⁾.

Mais comumente envolve medula óssea, trato gastrointestinal, fígado e sistema nervoso central; aproximadamente 75% dos casos têm apresentação extranodal. Todo o trato gastrointestinal pode ser acometido, da cavidade oral à região anorretal, o que ocorre em 45% dos casos.

As manifestações clínicas são diversas e dependem da localização das lesões; os sinais e sintomas mais frequentes são sangramento, disfagia, dor abdominal, dor retal e queixas digestivas crônicas e inespecíficas. Nesse caso, exames de imagem como tomografia computadorizada indicam o sítio da lesão, orientando a realização de biópsia. Febre, sudorese e emagrecimento estão presentes em até 65% dos casos⁽⁵⁾.

O tratamento quimioterápico mais comumente utilizado é o esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, adriamicina, vincristina e prednisona), em baixas doses. O uso de TARV tem melhorado a tolerância à quimioterapia e favorece a chance maior de remissão completa e sobrevida mais prolongada em relação ao uso de CHOP sem anti-retrovirais⁽⁶⁾.

Referências bibliográficas

1. Becal V, Petergman L, AIDS associated non Hodgkin Lymphoma. *Lancet* 1991, 337 803-809.
2. Hessel NA, Seaberg EC, Preston-Martin S, et al. Cancer Risk Among Participants in the Women's Interagency HIV Study. *JAIDS* 2004;36:978-985.
3. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg OS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 1997;73:645-50.
4. Engels EA, Rosenberg PS, Frisch M, et al. Cancers associated with Kaposi's sarcoma (KS) in AIDS : a link between KS herpesvirus and immunoblastic lymphoma. *Br J Cancer* 2001;85:1298.
5. Gascoyne RD, Thieblemont C, Freedman AS. Indolent non-Hodgkin lymphoma. *Hematology* 2005:299-320. American Society of Hematology.
6. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1483-91.

Linfoma Primário Cerebral (LPC)

O linfoma primário do sistema nervoso central (LPC) é definido como um Linfoma não-Hodgkin restrito ao eixo crânio-espinhal sem comprometimento sistêmico.

O risco relativo de um paciente de aids apresentar um LPC é 3.600 vezes maior que o risco encontrado na população em geral ⁽¹⁾. A prevalência do LPC antes da era HAART situava-se em torno de 2% a 13%. Os linfomas primários do SNC ocorrem quase que exclusivamente em indivíduos com imunodeficiência importante, que apresentam contagem de linfócitos T-CD4+ < 50 células/mm³ ⁽²⁾. A presença do vírus Epstein-Barr é um fator constante em LPC associado à infecção pelo HIV, o que não ocorre em outros casos de LPC ^(3,4).

A doença comumente se manifesta com confusão mental, letargia, perda de memória, cefaléia e sinais focais (afasia, hemiparesia e/ou convulsões). O diagnóstico é estabelecido com exames de imagem, como tomografia computadorizada de crânio (TCC) contrastada ou ressonância magnética (RM), que, classicamente, identificam lesão única ou múltiplas, geralmente homogêneas, com imagem em "duplo anel". O principal diagnóstico diferencial é de neurotoxoplasmose, que costuma se apresentar com múltiplas

lesões. Portanto, o achado de uma lesão solitária sugere o diagnóstico de linfoma ^(5,6). O SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) com tálio – 201 é usualmente negativo na toxoplasmose e positivo nos linfomas ⁽⁵⁾.

A detecção do vírus Epstein-Barr por PCR no líquido apresenta grande sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de linfoma do SNC⁽⁷⁾. Entretanto, a confirmação diagnóstica é feita por biópsia cerebral, muitas vezes após duas a três semanas de tratamento anti-toxoplasma sem melhora clínica ou tomográfica.

Logo após a introdução da TARV, foi observado um declínio significativo na ocorrência de LPC em pessoas infectadas pelo HIV ⁽⁸⁾.

O manejo do linfoma primário do SNC inclui radioterapia, quimioterapia (CHOP) e corticosteróides ⁽⁵⁾.

Referências bibliográficas

1. Cote TR, Manns A, Hardy CR, et al. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:675-9.
2. Bower M, Powlws T, Nelson M, et al. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 :1-88-91.
3. Mac Mahon EM, Glass JD, Hayward SD, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 2001;338:969-73.
4. Cinque P, Brytting M, Vago L, et al. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 1993;342:398-401.
5. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2007.
6. Schechter, M, Rachid, M, Manual de HIV/AIDS 2005.
7. Arribas J, Clifford D, Fichtenbaum C, Roberts, R, et al. Detection of Epstein Barr virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of AIDS-related central nervous system lymphoma. *J Clin Microbiol* 1995;33:1580-3.
8. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral Therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1823-30.

Neoplasia anal

Assim como o carcinoma cervical, o carcinoma anal (carcinoma anal invasivo de células escamosas)

também está associado à infecção causada pelo HPV. Devido à característica oncogênica do HPV, lesões de baixo grau de diferenciação celular frequentemente progridem para alto grau de diferenciação e a citologia parece ser um método eficaz de rastreamento ⁽¹⁾.

A prevalência do HPV entre homens que fazem sexo com outros homens (HSH) infectados pelo HIV é de 60 a 70%, e a frequência de carcinoma anal entre HSH infectados pelo HIV é aproximadamente 80 vezes maior em relação àquela da população geral. O risco relativo de desenvolver câncer anal entre portadores do HIV chega a ser 37 vezes maior que o risco na população em geral ⁽²⁾. Por isso, alguns especialistas recomendam a realização de citologia anal para HSH a cada dois ou três anos. Estudos mais recentes sugerem que esse risco seja extrapolado a todos os homens com HIV, sugerindo a realização de citologia anal de rotina independentemente da orientação sexual. Quando a citologia anal for alterada, o paciente deve ser encaminhado para anuscopia e biópsia. ^(1,3,4)

Além da infecção pelo HPV, outros fatores de risco para o carcinoma anal devem ser considerados:

múltiplos parceiros sexuais, cigarro e a imunodeficiência causada pelo HIV ⁽¹⁾.

Referências bibliográficas

1. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2007.
2. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1500-10.
3. Goldie SJ, et al. Cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions and anal cancer in human immunodeficiency virus-negative homosexual and bisexual men. *Am J Med*. 2000;108:634-41.
4. Piketty C, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med*. 2003;138:453-9. Summary for patients in: *Ann Intern Med*. 2003;138:144.

Câncer cervical invasivo

O Brasil ainda convive com elevadas taxas anuais de incidência de câncer genital: 20,48/100.000 (Fisher 1994) e taxa de mortalidade 4,25/100.000, sendo a terceira causa de morte por câncer na população feminina brasileira.

Os fatores de risco reconhecidos para neoplasia cervical são: a) imunossupressão (Porreco, 1975), especialmente pós-transplante de órgãos (Penn 1986, Penn 1988, Alloub 1989) e portadores de linfoma de Hodgkin (Katz 1987); b) presença de HPV e c) infecção pelo HIV (Serraino 1999).

O câncer cervical invasivo foi introduzido na definição de caso de aids do CDC em 1993, tendo sido a primeira doença gênero-específica a ser incluída. Um estudo identificou maior prevalência de câncer cervical invasivo em mulheres infectadas pelo HIV, particularmente em mulheres negras e hispânicas (Chin 1998).

Entretanto, o impacto do câncer cervical na morbidade e mortalidade em mulheres infectadas pelo HIV ainda não é conhecido, existindo escassas informações até o momento sobre a influência da infecção pelo HIV nas taxas de câncer cervical no mundo. Por outro lado, uma revisão nos dados do sistema de vigilância de aids de Nova York, no período entre 1990 a 1995, demonstrou aumento em duas a três vezes nos casos de câncer cervical após o aparecimento da epidemia de HIV/aids (Chiasson 1997).

Mulheres infectadas pelo HIV que desenvolvem apenas câncer cervical tendem a ser mais jovens e menos imunodeficientes que mulheres que já apresentaram alguma doença definidora de aids (Lomalisa 2000); além disso, estas apresentam um curso mais agressivo, com pior prognóstico (Maiman 1993; Holcomb 1998).

Mulheres que vivem com HIV em estágios clínicos mais avançados do câncer cervical invasivo apresentam pior resposta ao tratamento, maiores taxas de recorrência a curto prazo e menor sobrevida que mulheres não infectadas pelo HIV com o mesmo estadiamento (Rellihan 1990; Maiman 1990; Maiman 1993; Maiman 1994; Klevens 1996; Maiman 1997; Maiman 1998). É comum também a coincidência de imunodeficiência grave com lesões cervicais invasivas mais avançadas (Lomalisa 2000).

Em um estudo conduzido na Itália, observou-se que a incidência de câncer cervical invasivo manteve uma tendência crescente, mesmo após a introdução da TARV, ao contrário de outras doenças definidoras de aids (Dorrucci 2001).

A frequência de metástases também é maior quando comparada às mulheres não infectadas pelo HIV, com localizações pouco habituais, como por exemplo no músculo psoas, em meninges e no clitóris. Carcinomas invasivos de vulva, vagina e ânus também são

mais comuns nessa população (Heller 2000, Lee 2000, Palefsky 2000).

O rastreamento, diagnóstico e seguimento das pacientes infectadas pelo HIV é essencial para que lesões precursoras intra-epiteliais sejam tratadas, evitando sua progressão para doença cervical invasiva.

Referências bibliográficas

- 1 - Alloub MI, Barr BB, McLaren KM, Smith IW, Bunney MH, Smart GE. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. *BMJ* 1989 Jan 21;298(6667):153-6
- 2 - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2000. Rio de Janeiro, 2000
- 3 - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer-Pró-Onco. (1995) Câncer no Brasil- Dados de base populacional, VII, Rio de Janeiro, MS/INCa/Pro-Onco, 1995
- 4 - Chiasson MA. Declining AIDS mortality in New York City. New York City Department of Health. *Bull N Y Acad Med.* 1997 Summer, 74(1):151-2).
- 5 - Chin KM, Sidhu JS, Janssen RS, Weber JT. Invasive cervical cancer in human immunodeficiency virus-infected and uninfected hospital patients. *Obstet Gynecol.* 1998 Jul, 92(1):83-7
- 6 - Dorrucchi M; Suligoi B; Serraino D; Tirelli U; Rezza G. Italian HIVSeroconversion Study. Incidence of Invasive Cervical Cancer in a Cohort of HIV-Seropositive Women Before and After the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001, v.26, p.377-380.
- 7 - Fischer SG. Epidemiology: a tool for the study of Human Papillomavirus-related carcinogenesis. *Intervirology*; v.37, p.215-25, 1994
- 8 - Heller DS, Cracchiolo B, Hameed M, May T. Pregnancy-associated invasive squamous cell carcinoma of the vulva in a 28-year-old, HIVnegative woman. A case report. *J Reprod Med.* 2000 Aug; 45(8): 659-61
- 9 - Holcomb K, Maiman M, Dimaio T, Gates J. Rapid progression to invasive cervix cancer in a woman infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 1998 May; 91(5 Pt 2): 848-50
- 10 - Katz RL, Weiss KM et al. Human papillomaviruses infection and neoplasia of the cervix and anogenital region in women with Hodgkin's disease. *Acta Cytol* v.32, p.845, 1987
- 12 - Klevens RM, Fleming PL, Mays MA, Frey R. Characteristics of women with AIDS and invasive cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1996 Aug; 88(2): 269-73
- 12 - Lee YC, Holcomb K, Buhl A, Holden J, Abulafia O. Rapid progression of primary vaginal squamous cell carcinoma in a young HIV-infected woman. *Gynecol Oncol.* 2000 Sep;78(3 Pt 1):380-2
- 13 - Lomalisa P, Smith T, Guidozzi F. Human Immunodeficiency Virus Infection and Invasive Cervical Cancer in South Africa. *Gynecol Oncol.* 2000 Jun;77(3):460-463
- 14 - Lomalisa P, Smith T, Guidozzi F. Human Immunodeficiency Virus Infection and Invasive Cervical Cancer in South Africa. *Gynecol Oncol.* 2000 Jun;77(3):460-463
- 15 - Maiman M, Fruchter RG, Clarck M, Arrastia CD, Matthews R, Gates EJ. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *Obstet Gynecol.* 1997 Jan;89(1):76-80)
- 16 - Maiman M, Fruchter RG, Sedlis A, Feldman J, Chen P, Burk RD, Minkoff H. Prevalence, risk factors, and accuracy of cytologic screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol.* 1998 Mar; 68(3): 233-9
- 17 - Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Levine PA, Arrastia CD, Sedlis A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol.* 1993 Aug; 82(2):170-4.).
- 18 - Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Levine PA, Arrastia CD, Sedlis A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol.* 1993 Aug; 82(2):170-4.).
- 19 - Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G, Boyce J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1990 Sep;38(3):377-82
- 20 - Maiman M. Cervical neoplasia in women with HIV infection. *Oncology (Huntingt).* 1994 Aug; 8(8):83-9; discussion 89, 93-4
- 21 - Palefsky JM et al. Risk factors for anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV positive and HIV negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* v.7, p.599, 1994
- 22 - Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, Young M, Melnick S, Miotti P, Burk R. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Feb 3;91(3):226-36
- 23 - Palefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol.* 2000 Aug;27(4):471-9.
- 24 - Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant

recipients. *Cancer* v.58, p.611, 1986

- 25 - Penn, I. Tumors of the immunocompromised patient. *Ann Intern Med*, v.108, p.321, 1988.
- 26 - Porreco R, Penn I, Droegemueller W et al. Gynecologic Malignancies in immunosuppressed organ homograft recipients. *Obstetrics & Gynecology* 1975, v. 45, p.359.
- 27 - Rellihan MA, Dooley DP, Burke TW, Berkland ME, Longfield RN. Rapidly progressing cervical cancer in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Gynecol Oncol*. 1990 Mar; 36(3):435-8
- 28 - Serrano D, Carrieri P, Pradier C, Bidoli E, Dorrucci M, Ghetti E, Schiesari A, Zucconi R, Pezzotti P, Dellamonica P, Franceschi S, Rezza G. Risk of invasive cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection. *Int J Cancer*. 1999 Jul 30;82(3):334-7 Jul 30;82(3):334-7

Malária

No Brasil, o aumento da transmissão do HIV na população que habita a área rural, bem como sua propagação para regiões endêmicas de malária, tem aumentado a prevalência da co-infecção HIV/malária.

Estudos realizados na África têm demonstrado que indivíduos adultos infectados pelo HIV, quando desenvolvem malária por *Plasmodium falciparum*, tendem a apresentar parasitemia mais elevada e, por conseguinte, maior morbi-mortalidade.

Gestantes infectadas pelo HIV têm aumento na ocorrência de malária placentária. Além disso, alguns estudos têm associado a infecção pelo HIV ao maior risco de falha terapêutica do tratamento para malária, especialmente quando a contagem de linfócitos T-CD4 < 200 cel/mm³.

Por outro lado, a ocorrência de malária pode determinar elevação transitória da carga viral, embora sua relevância clínica ainda não esteja clara.

Potenciais interações entre medicamentos anti-maláricos e a terapia anti-retroviral ainda são pouco conhecidas. O lumefantrine, utilizado no tratamento da malária por *P. falciparum* e na malária mista, é metabolizado, em grande parte, pelo sistema enzimático CYP 3A4 e está contra-indicado em pacientes que fazem uso de IP, devendo ser evitado, ou administrado com cautela, em pacientes em uso de ITRNN. O quinino também sofre metabolização no CYP 3A4, tendo potencial interação com os IP - especialmente com ritonavir - e com os ITRNN. Entretanto, são necessários estudos para avaliar essas interações.

Referências bibliográficas

- 1- Mwapasa V, Rogerson SJ, Molyneux ME, Abrams ET, Kamwendo DD, Lema VM, et al. The effect of *Plasmodium falciparum* malaria on peripheral and placental HIV-1 RNA concentrations in pregnant Malawian women. *AIDS* 2004; 18:1051-1059.
- 2- Whitworth J, Morgan D, Quigley M, Smith A, Mayanja B, Eotu H, et al. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 2000; 356:1051-1056.
- 3- Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, et al. Effect of *Plasmodium falciparum* malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 365:233-239.
- 4- Saye K, David B, Peter W. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs *AIDS* 2005, 19:995-1005.

Profilaxia de infecções oportunistas

A prevenção de infecções oportunistas em indivíduos infectados pelo HIV é uma intervenção de grande efetividade e que proporciona redução significativa da morbimortalidade.

Essa prevenção tem diversos aspectos:

- a) Prevenção da exposição: é uma estratégia que reduz o risco do aparecimento de infecções oportunistas, consistindo no desenvolvimento de atitudes e estilo de vida capazes de diminuir o contato com patógenos oportunistas e agentes de co-infecções **Tabela 1**.
- b) Profilaxia primária: visa evitar o desenvolvimento de doenças em pessoas com exposição prévia estabelecida ou provável. A síntese dos critérios de início da profilaxia primária e os esquemas estão na **Tabela 2**.

- c) Profilaxia secundária: tem como objetivo evitar a recidiva de uma infecção oportunista que já tenha ocorrido. As recomendações de profilaxia secundária, incluindo os critérios de interrupção, estão na **Tabela 3**.

Pneumocistose

Pneumonia é a manifestação clínica mais comum da infecção pelo *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com aids.

A profilaxia primária da pneumocistose reduz o risco de sua ocorrência em aproximadamente nove vezes. A utilização de sulfametoxazol/trimetoprim na profilaxia primária da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* teve impacto na mortalidade por aids mesmo antes da utilização dos esquemas anti-retrovirais altamente ativos.

Tabela 1

Recomendações para prevenção da exposição a patógenos oportunistas

Agente infeccioso	Recomendação
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	■ Evitar contato direto com pessoas com pneumonia por <i>P. jirovecii</i> (evitar internação em quarto conjunto); ■ Utilização de filtro especial na nebulização profilática de pentamidina.
<i>Toxoplasma gondii</i>	■ Evitar carne vermelha mal passada e contato com gatos que se alimentam na rua; ■ Evitar limpar caixas de areia de gatos; ■ Lavar as mãos após jardinagem.
<i>Cryptosporidium</i>	Evitar ingestão de água de lagos ou rios; ■ Evitar contato domiciliar com animais domésticos com menos de 6 meses de idade, especialmente se adquiridos de criadores comerciais e que tenham sido anteriormente de rua.
<i>Criptococcus</i>	■ Evitar situações de risco, tais como entrar em cavernas, limpar galinheiros; ■ Evitar exposição a fezes de pássaros.
<i>Cytomegalovirus</i>	■ Evitar transfusão de sangue de doador IgG + para CMV, caso o receptor seja soronegativo.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	■ Em áreas endêmicas, evitar situações de risco, tais como: entrar em cavernas, limpar galinheiros; ■ Evitar exposição a fezes de pássaros silvestres.
<i>HPV e Herpes</i>	■ Evitar sexo não protegido.

Na infecção pelo HIV, a profilaxia primária para pneumocistose é recomendada:

- Para pacientes com T-CD4 < 200 células/mm³ ou < 15% de linfócitos totais;
- Presença de candidíase oral;
- Febre indeterminada com mais de duas semanas de duração.

O regime de escolha é cotrimoxazol: sulfametoxazol 400mg + trimetoprim 80 mg (2 comprimidos em dose única diária ou três vezes por semana). Quando utilizado diariamente também é eficaz para prevenir toxoplasmose. Tem ainda atividade sobre algumas bactérias que causam mais comumente infecções respiratórias,

tais como o *Pneumococcus* e o *H. Influenzae*.

Os regimes alternativos incluem a pentamidina (300mg) mensal por via inalatória ou a dapsona 100mg/dia.

Profilaxia secundária: indicada para pacientes que apresentaram história clínica de pneumocistose e tem alta eficácia para evitar recorrência da doença.

A profilaxia secundária poderá ser interrompida quando a contagem de linfócitos T-CD4+ aumentar para valores superiores a 200 células/mm³ como resultado da TARV, mantendo-se estável durante um período maior que três meses. Deve ser reintroduzida caso haja redução da contagem de linfócitos T-CD4+ para valores inferiores a 200 células/mm³.

Tabela 2

Indicações de profilaxia primária de infecções oportunistas para pacientes imunossuprimidos

Agente infeccioso	1a Escolha	Alternativas
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (CD4 < 200)	Sulfametoxazol-TMP 800/160 – um comprimido por dia	SMZ-TMP 800/160 em dias alternados ou 3x/ semana; Dapsona 100 mg VO por dia Pentamidina por aerossol 300mg mensalmente (Nebulizador Respigard II)
<i>Toxoplasma gondii</i> (CD4 < 100)	Sulfametoxazol-TMP 800/160 – um comprimido por dia	Dapsona 100 mg VO por dia + pirimetamina 50 mg + ácido fólico
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Pacientes com PPD ≥ 5 mm ou história de contato com bacilífero ou Raio-x com cicatriz pulmonar))	Isoniazida (5-10 mg/kg/dia) máximo de 300 mg VO por dia + piridoxina 50 mg VO/dia, por seis meses	
<i>Complexo Mycobacterium avium</i> (CD4 < 50)	Azitromicina – 1200 mg VO por semana OU Claritromicina – 500 mg duas vezes por dia	Evitar associação de claritromicina com efavirenz e com atazanavir
<i>Cytomegalovirus</i> (CD4 < 50)	Não é recomendado	
<i>Herpes simplex</i>	Não é rotineiramente recomendada. No caso de infecção recorrente (seis ou mais por ano) pelo Herpes simplex pode ser considerada a profilaxia secundária com doses menores de aciclovir 400 duas vezes/dia, fanciclovir 250 duas vezes/dia ou valaciclovir 500 mg/dia	
<i>HPV</i>	Não indicada	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Não indicada	
<i>Criptococcus</i>	Não indicado	

Tuberculose

A abordagem inicial de um paciente infectado pelo HIV deve incluir a intradermoreação com tuberculina (PPD). Quando não reator, deve ser repetido anualmente. As pessoas com contagem de linfócitos T-CD4+ menor que 200 na avaliação anterior deverão repeti-lo tão logo seja evidenciada reconstituição imune.

Enduração maior ou igual a 5 mm reflete infecção latente, para a qual deve ser iniciada quimioprofilaxia com isoniazida. Entretanto, a quimioprofilaxia só deve ser iniciada após a exclusão de tuberculose ativa, utilizando avaliação clínica e radiografia de tórax.

Vários estudos demonstraram que, em pacientes infectados pelo HIV e com PPD ≥ 5 mm, a quimioprofilaxia com isoniazida é efetiva para prevenir a TB. A não utilização da mesma está associada a risco de sete a 80 vezes maior de desenvolver tuberculose. A isoniazida é bem tolerada em pacientes infectados pelo HIV e não está associada a aumento significativo de efeitos adversos hepáticos.

A isoniazida deve ser utilizada para profilaxia na dose de 300 mg/dia, durante seis meses, nas seguintes situações:

- Pacientes com PPD ≥ 5 mm ou
- História de contato com paciente bacilífero ou
- Imagem radiológica com cicatriz pulmonar em pacientes sem história prévia de tratamento para TB.

Toxoplasmose

Profilaxia primária: objetiva evitar o desenvolvimento de neurotoxoplasmose. É recomendada para pacientes com IgG positiva para toxoplasma e contagem de linfócitos T-CD4+ < 200 células/mm³. O esquema de escolha na profilaxia primária é realizada com sulfametoxazol 800mg + 160mg de trimetoprim ao dia ou em dias alternados. Assim, pacientes que

Tabela 3

Critérios para interrupção e reinício da profilaxia de infecções oportunistas

Profilaxia para:	Contagem de CD4 maior que:	Tempo de elevação da contagem T-CD4	Critério de reinício
Pneumocistose Primária e Secundária	200 células/mm ³ (menor que 15%)	Três meses	CD4<200 células/mm ³
Toxoplasmose Primária	200 células/mm ³ (menor que 15%)	Três meses	CD4<100-200 células/mm ³
Toxoplasmose Secundária	200 células/mm ³ (menor que 15%)	Seis meses após o fim do tratamento na ausência de sintomas	CD4<200 células/mm ³
MAC Primária	100 células/mm ³	Três meses	CD4<50-100
MAC Secundária	100 células/mm ³	Seis meses (no mínimo um ano de tratamento na ausência de sintomas)	CD4<100
Criptococose Secundária	100-250 células/mm ³	Seis meses após o fim do tratamento na ausência de sintomas	CD4<100-150
CMV Secundária	100-150 células/mm ³	Seis meses na ausência de atividade. Avaliações oftalmológicas regulares	CD4<100-150
Histoplasmose	Não é recomendada a interrupção		

recebem profilaxia para pneumocistose estão também protegidos contra a toxoplasmose.

Esquema alternativo em caso de intolerância ou alergia pode ser realizado com dapsona VO 100mg/dia, combinada à pirimetamina VO 50mg/dia.

Profilaxia secundária ou terapia de manutenção: deve ser indicada após se completarem seis semanas de tratamento da toxoplasmose. A combinação de sulfadiazina + pirimetamina é mais efetiva para prevenção de recidivas do que a combinação clindamicina + pirimetamina.

Doses preconizadas: sulfadiazina 500 mg qid + pirimetamina 25mg/dia e clindamicina 1,2 g/dia + pirimetamina 25mg/dia.

A profilaxia pode ser interrompida quando ocorrer reconstituição imune sustentada por mais de seis meses, traduzida pela contagem de linfócitos T-CD4+ acima de 200 células /mm³.

Candidíase oroesofágica

Embora o fluconazol seja capaz de prevenir a candidíase oroesofágica, a profilaxia primária não é recomendada. A profilaxia secundária ou terapia de manutenção também não é indicada.

Criptococose

A doença causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans* é freqüente em pacientes com aids. A profilaxia secundária ou terapia de manutenção é essencial depois da terapia inicial, pois a recaída é inevitável caso a contagem de linfócitos T-CD4+ se mantenha baixa. Os medicamentos indicados para a profilaxia incluem o fluconazol VO 200-400mg ao dia ou a anfotericina B.

A profilaxia secundária pode ser interrompida se houver aumento sustentado da contagem de linfócitos T-CD4+ (acima de 200 células/mm³) por, pelo menos, seis meses após o início de TARV.

Não é indicado realizar profilaxia primária.

Citomegalovirose

A mais efetiva estratégia de prevenção da doença CMV é a restauração da função imunológica.

A escolha de regime profilático (ganciclovir ou foscarnet) para pacientes tratados para retinite por CMV deve ser feita em conjunto com o oftalmologista,

levando em consideração a localização anatômica da lesão retiniana, a presença ou não de acometimento contralateral da visão, a recuperação imunológica e a condição virológica.

A terapia de manutenção crônica não é rotineiramente recomendada para doença gastrointestinal, mas pode ser considerada se as recidivas forem freqüentes.

A interrupção da profilaxia secundária deve ser considerada para pacientes com elevação sustentada da contagem de linfócitos T-CD4+ superior a 100-150 células /mm³ durante pelo menos seis meses de TARV.

Histoplasmose

Não é indicada profilaxia primária. Pacientes que completaram o tratamento inicial da doença deverão receber terapia supressiva com itraconazol 200mg duas vezes ao dia, por período indeterminado.

Embora a recorrência da infecção por *Histoplasma capsulatum* seja baixa após o aumento sustentado na contagem de linfócitos T- CD4+ acima de 100 células/mm³ como resposta à TARV, não há ainda estudos comprovando a possibilidade de interrupção do itraconazol.

Complexo *Mycobacterium avium*

M.avium e *M.intracellulare* são duas espécies de micobactérias não-tuberculosas do grupo de organismos agrupados como Complexo *Mycobacterium avium* (MAC). A prevalência no Brasil de doença por MAC é bem inferior à de outros países, bem como a colonização por essas micobactérias (Gadelha et al, 2002).

Há relação direta entre a contagem de linfócitos T-CD4+ e a presença de doença disseminada por MAC, sendo que a maioria desses casos ocorre quando a contagem é menor que 50 células/mm³.

A profilaxia primária tem reduzido a incidência de MAC em alguns países em indivíduos em estágio avançado da infecção pelo HIV (T-CD4 < 50 células/mm³).

A azitromicina na dose semanal de 1.200mg VO pode ser utilizada; é melhor tolerada e tem menos interações medicamentosas que a claritromicina 500mg VO duas vezes ao dia (consultar o capítulo 10 - interações).

Antes de instituir a profilaxia para MAC, é mandatório excluir doença por MAC para evitar a possi-

bilidade de resistência ao antimicrobiano que estaria, nesse caso, sendo utilizado como monoterapia.

A profilaxia secundária para MAC deve ser mantida até que ocorra a reconstituição imunológica, ou seja, quando a contagem de T-CD4+ persistir acima de 100 células/mm³ por pelo menos três meses e com adequada supressão viral.

Vale lembrar que pode ocorrer queda na contagem de linfócitos T-CD4+ durante outras intercorrências infecciosas, após vacinação e pela possibilidade de variações interexame de até 25%. Nessas situações, o exame deve ser repetido 30 dias após a resolução da infecção ou do episódio vacinal antes de reintroduzir-se a profilaxia.

Referências bibliográficas

- 1- MMWR Dec17,2004/vol53- Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents.
- 2- Kovacs, JA, Masur, H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with Human Immunodeficiency Virus. NEJM 2000;342(19):1416-1419.
- 3- Thomas CF, M.D; Limper AH, M.D. Pneumocystis Pneumonia. NEJM 2004;(24):2487-2498
- 4- Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro. AIDS 2007, 21:1441-1448.
- 5- Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1):CD000171.
- 6- de Pinho AM, Santoro-Lopes G, Harrison LH, Schechter M. Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil. AIDS 2001; 15:2129-35.

Anexos

Doses e administração dos anti-retrovirais

INIBIDORES NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA - INTR					
Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida Plasmática	Interação com alimentos
ABACAVIR	ABC	Comprimido 300mg	300mg 2x/dia	1,5h	Administrar com ou sem alimentos.
DIDANOSINA	Ddl	Comprimidos tamponados 25 e 100mg	$\geq 60\text{kg}$: 200mg 2x/dia ou 400mg 1x/dia $< 60\text{kg}$: 125 mg 2x/dia ou 250-300mg 1x/dia	1,6h	Administrar ≥ 30 minutos antes ou ≥ 2 horas após alimentação. Deve ser dissolvido em água ou mastigado.
		Comprimidos revestidos para liberação entérica (EC = "enteric coated") de 250 e 400 mg	$\geq 60\text{kg}$: 400mg 1x/dia ou $< 60\text{kg}$: 250mg 1x/dia	1,6h	Administrar ≥ 30 minutos antes ou ≥ 2 horas após alimentação. Não precisa ser dissolvido nem mastigado.
ESTAVUDINA	d4T	Cápsula 30 e 40mg	$\geq 60\text{kg}$: 40mg 2x/dia $< 60\text{kg}$: 30mg 2x/dia	1,0 h	Administrar com ou sem alimentos.
LAMIVUDINA	3TC	Comprimido 150mg	150mg 2x/dia ou 300 mg 1x/dia $< 50\text{kg}$: 2mg/kg 2x/dia	3-6 h	Administrar com ou sem alimentos.
		Em associação: comprimido de AZT 300mg +3TC 150mg	1 cp 2x/dia		
TENOFOVIR	TDF	Comprimido 300mg	300mg/dia	17 h	Administrar com ou sem alimentos.
ZIDOVUDINA	AZT ou ZDV	Cápsula 100mg	300mg 2x/dia	1,1h	Administrar com ou sem alimentos.
		Em associação: comprimido de AZT 300 mg +3TC 150 mg	1 cp 2x/dia		

INIBIDORES NÃO-NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA - INNTR

Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida Plasmática	Interação com alimentos
EFAVIRENZ	EFV	Cápsulas de 600mg	600mg 1x/dia	40 – 55h	Administrar com ou sem alimentos, evitando somente refeições muito gordurosas.
NEVIRAPINA	NVP	Comprimido 200mg	200mg 2x/dia. Iniciar com 200mg/dia durante 14 dias, e, na ausência de exantema, ↑ para dose total. Se interrupção > 7 dias, reiniciar com 200mg/dia.	25 – 30h	Administrar com ou sem alimentos.

INIBIDORES DA PROTEASE - IP

Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida Plasmática	Interação com alimentos
AMPRENAVIR	APV	Cápsula 150 mg	APV 600mg 2x/dia + RTV 100mg 2x/dia	7 – 10,5h	Administrar com ou sem alimentos, evitando somente refeições muito gordurosas.
ATAZANAVIR	ATV	Cápsulas de 150 e 200mg	400mg 1x/dia (dose somente para virgens de terapia) ou associado ao RTV: ATZ 300mg + RTV 100mg 1x/dia	6,5 – 8,0 h	Administrar com alimentos.
INDINAVIR	IDV	Cápsula 400mg	IDV 800mg + RTV 100-200mg 2x/dia ou IDV 800mg 3x/dia	1,5 – 2h	Administrar ≥ 1 hora antes ou ≥ 2 horas após alimentação quando usado sem ritonavir. Associado ao RTV: administrar com ou sem alimento.
LOPINAVIR/r	LPV/r	Cápsula 133,3/33,3mg	400/100mg (3 cápsulas) 2x/dia Associado com EFV ou NVP: ajustar a dose para 533/133mg (4 cápsulas) 2x/dia Associado com SQV: 400/100mg (3cápsulas) + 1.000mg SQV 2x/dia	5 – 6h	Administrar com alimentos.
NELFINAVIR	NFV	Comprimido 250mg	1.250mg 2x/dia ou 750mg 3x/dia (dose menos indicada devido à pior adesão).	3,5 – 5h	Administrar com alimentos.

INIBIDORES DA PROTEASE (Final)					
Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Meia-vida Plasmática	Interação com alimento
RITONAVIR	RTV	Cápsula 100mg	<i>Associado com outro IP:</i> vide IP em questão RTV isolado (uso raro): 600mg 2x/dia: iniciar com dose de 300mg 2x/dia e ↑ 100mg 2x/dia, a cada 3 ou 4 dias, até atingir 600mg, no máximo, em 14 dias.	3 – 5h	Administrar, preferencialmente, com alimento para melhorar a tolerância.
SAQUINAVIR	SQV	Cápsula 200mg cápsula “dura” ou “gelatinosa”	<i>Associado com RTV:</i> SQV 1.000mg 2x/dia + RTV 100mg 2x/dia <i>ou</i> SQV 400mg 2x/dia + RTV 400mg 2x/dia <i>Associado com LPV:</i> SQV 1.000mg 2x/dia + LPV/r 400/100mg (3 cápsulas) 2x/dia	1 – 2h	Quando associado ao RTV, não é necessário administrar com alimentos gordurosos.
ENFUVIRTIDA (T20)	ENF	Frascos descartáveis com 108mg para reconstituição em 1,1 ml de água	90 mg (1ml) SC 2x/dia na parte superior do braço, superfície anterior da coxa ou no abdome (exceto região periumbilical)	3,8 h	Administrar com ou sem alimentação simultânea.
DARUNAVIR	DRV	Comprimidos de 300 mg	600 mg (2 comprimidos) + RTV 100 mg 2x/dia	12 – 21 hs	Administrar após a alimentação.

*Dados insuficientes para recomendar doses nessas circunstâncias.

CUSTO (US\$) DO TRATAMENTO DOS ANTI-RETROVIRAIS (USO ADULTO) BRASIL, 2008

Anti-retrovial	Preço Unitário (US\$)*	Custo Tratamento (US\$)	
		Dia	Ano
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo (ITRN)			
ABACAVIR (ABC) Comprimido 300mg	1,500	3,00	1.095,00
DIDANOSINA ENTÉRICA (ddI EC) Cápsula 250mg	0,940	0,94	343,10
DIDANOSINA ENTÉRICA (ddI EC) Cápsula 400mg	1,540	1,54	562,10
ESTAVUDINA (d4T) Cápsula 30mg	0,131	0,26	95,94
LAMIVUDINA (3TC) Comprimido 150mg	0,314	0,63	229,43
ZIDOVUDINA (AZT) Cápsula 100mg	0,149	0,89	325,37
ZIDOVUDINA + LAMIVUDINA (AZT+3TC) Comprimido 300mg + 150mg	0,629	1,26	458,86
Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogo de Nucleosídeo (ITRNN)			
EFAVIRENZ (EFZ) Cápsula 200mg	0,237	0,71	258,97
EFAVIRENZ (EFZ) Comprimido 600mg	0,443	0,44	161,55
NEVIRAPINA (NVP) Comprimido 200mg	0,377	0,75	275,31
Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeo (ITRNT)			
TENOFOVIR (TDF) Comprimido 300mg	3,800	3,80	1.387,00
Inibidores da Protease (IP)			
ATAZANAVIR (ATV) Cápsula 150mg	2,180	-	-
- ATV (300mg/dia) com booster RTV (100mg/dia)	-	4,64	1.694,48
ATAZANAVIR (ATV) Cápsula 200mg	2,280	4,56	1.664,40
FOSAMPRENAVIR (FPV) 700mg	3,000	-	-
- FPV (1.400mg/dia) com booster RTV (200mg/dia)	-	6,56	2.396,15
INDINAVIR (IDV) Cápsula 400mg	0,537	-	-
- IDV (1.600mg/dia) com booster RTV (200mg/dia)	-	2,71	990,38
LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/r) Comprimido 200mg + 50mg	0,685	2,74	1.000,00
RITONAVIR (RTV) Cápsula 100mg <i>(Vide associações)</i>	0,282	-	-
SAQUINAVIR (SQV) Cápsula 200mg	0,891	-	-
- SQV (2.000mg/dia) com booster RTV (200mg/dia)	-	9,48	3.459,87
- SQV (800mg/dia) associado ao RTV (800mg/dia)	-	5,82	2.126,09
DARUNAVIR (DRV) Comprimido 300mg	5,492	-	-
- DRV (1.200mg/dia) com booster RTV (200mg/dia)	-	22,53	8.224,68
Inibidor de Fusão (IF)			
ENFUVIRTIDA (T-20) Pó Liófilo 90mg/mL	22,900	45,80	16.716,64
<i>* Sujeito a alteração.</i>		<i>Taxa de câmbio (R\$/US\$): 1,75</i>	

Organização:

Ronaldo Hallal

Programa Nacional de DST e Aids/SVS/MS (PN-DST/AIDS), Unidade de Assistência e Tratamento (UAT)

Revisão:

Márcia Rachid

Comitê Assessor em Terapia Anti-Retroviral

Ronaldo Hallal

Programa Nacional de DST e Aids - UAT

Comitê Assessor em Terapia Anti-Retroviral para Adultos infectados pelo HIV

Alexandre Lemgruber

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

André Vilela Lomar

Instituto de Infectologia Emilio Ribas/SP

Artur Olhovetchi Kalichmann

Coordenação Estadual de DST/Aids/SP

Beatriz Grinsztejn

Hospital Evandro Chagas/RJ

Betina Durovni

Programa Municipal de DST/Aids do Rio de Janeiro/RJ

Caio Rosenthal

Hospital Emilio Ribas/SP

Celso Ferreira Ramos Filho

Universidade Federal do Rio de Janeiro/RJ

Denize Lotufo

Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids/SP

Dirceu Bartolomeu Greco

Universidade Federal de Minas Gerais

Érico Antonio de Arruda

Hospital São José/Ceará

José Luiz Andrade Neto

Universidade Federal do Paraná/PR

Márcia Cristina Rachid de Lacerda

Secretaria Estadual de Saúde/RJ

Mariângela Galvão Simão

Diretora do Programa Nacional de DST e Aids/SVS/MS

Mario Scheffer

PELA VDDA/SP

Mônica Jacques de Moraes

Hospital das Clínicas - UNICAMP/SP

Nêmora Tregnago Barcellos

Serviço de Atendimento em HIV e Aids Estadual/RS

Olavo Munhoz Leite

Universidade de São Paulo/SP

Orival Silva Silveira

Programa Nacional de DST e Aids/SVS/MS

Ricardo Kuchembecker

Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS

Ricardo Sobhie Diaz

Universidade Federal de São Paulo/SP

Ronaldo Campos Hallal

Programa Nacional de DST e Aids/SVS/MS

Rosálie Knoll

Serviço de Atendimento Especializado de Itajaí

Rosana Del Bianco

Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids - SP

Sabino Manda

Rede Nacional de Pessoas Vivendo com HIV/DF

Unaí Tupinambás

Universidade Federal de Minas Gerais

Valdiléa G. Veloso dos Santos

Fundação Oswaldo Cruz/RJ

Valeria Cavalcanti Rolla

Fundação Oswaldo Cruz/RJ

Wellington Da Silva Mendes

Universidade Federal do Maranhão

Representante da Sociedade Brasileira de Infectologia

Representante do Programa de Controle da Tuberculose/SVS/MS

Representante do Programa Nacional de Hepatites Virais/SVS/MS

Colaboraram na elaboração do documento:

André Malberger

Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Augusto Penalva

Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Serviço de Neurologia do Instituto de Infectologia Emilio Ribas

Bruno Caramelli

Professor Associado do Departamento de Cardio-pneumologia da Faculdade de Medicina da USP - Diretor da Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Incor

Cristine Ferreira

PN-DST/AIDS (UAT)

Denise Serafim

PN-DST/AIDS (Unidade de Prevenção)

Gerusa Figueiredo

Programa Nacional de Hepatites Virais/SVS/MS

José Vidal

Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Serviço de Neurologia do Instituto de Infectologia Emilio Ribas

Katia Abreu

PN-DST/AIDS (UAT)

Rogério Scapini

PN-DST/AIDS (UAT)

Rosângela Ribeiro

PN-DST/AIDS (Unidade de Laboratório - ULAB)

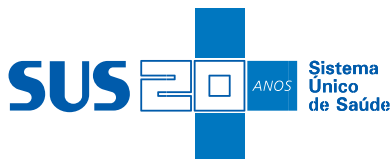
Tatianna Alencar

PN-DST/AIDS (UAT)

www.aids.gov.br

Disque Saúde
0800 61 1997

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



Secretaria de
Vigilância em Saúde

Ministério
da Saúde

