

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

**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO
PELO HIV EM ADULTOS**

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

**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO
PELO HIV EM ADULTOS**

© 2013 Ministério da Saúde.

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

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

Diretor do Departamento de DST, Aids e Hepatites

Virais

Fábio Mesquita

Diretor-Adjunto

Renato Girade

Coordenação de Assistência e Tratamento - CAT

Marcelo Araújo de Freitas

Edição

Angela Gasperin Martinazzo

Projeto gráfico

Fernanda Dias Almeida Mízael

Organização e Revisão

Amanda Rodrigues Costa

Beatriz Bergamini Sossai

Fernanda Remigio

Helena Bernal

Jorge Eurico Ribeiro

Kátia Abreu

Rodrigo Zilli Haanwinckel

Ronaldo Hallal

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

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

CEP: 70070-600, Brasília – DF

E-mail: aids@aids.gov.br

Home Page: www.aids.gov.br

Equipe Técnica

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

Amilcar Tanuri

Andre Villela Lomar

Artur Olhovetchi Kalichman

Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn

Betina Durovini

Caio Rosenthal

Celso Ferreira Ramos Filho

Denize Lotufo Estevam

Érico Antonio Gomes de Arruda

Hugo Hagstrom

José Luiz de Andrade Neto

José Valdez Ramalho Madruga

Márcia Cristina Rachid de Lacerda

Mônica Jacques de Moraes

Nêmora Tregnago Barcellos

Olavo Henrique Munhoz Leite

Ricardo de Souza Kuchembecker

Ricardo Sobhie Diaz

Rosalie Kupka Knoll

Rosana Del Bianco

Unaí Tupinambás

Valdilea Gonçalves Veloso dos Santos

Valéria Cavalcanti

Colaboradores

Alexandre Leme Godoy dos Santos

Ana Carla Carvalho de Melo e Silva

Ana Lúcia Lei Munhoz Lima

André Malberger

Augusto Cesar Penalva de Oliveira

Bruno Caramelli

Carla Wood Schimtz

Davi Rumel

Eneas Martins de Oliveira Molina

Esper Georges Kallas

Estevão Portela Nunes

Fernanda Dockhorn Costa

Fernanda Reis de Azevedo

Heverton Zambrini

José Ernesto Vidal Bermudez

Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto

Maria Aparecida Shikanai Yasuda

Maria Cássia Jacinto Mendes Correa

Orival Silva Silveira

Patrícia Laís Dias

Paulo Roberto Abrão Ferreira

Ricardo Leite Hayden

Simone de Barros Tenore

Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

Amanda Rodrigues Costa

Andrea da Silveira Rossi

Angela Gasperin Martinazzo

Beatriz Bergamini Sossai

Denise Serafim

Fernanda Remigio Nunes

Giovanni Ravasi

Helena Bernal

Jorge Eurico Ribeiro

Juliana Uesono

Kátia Abreu

Marcelo Araújo de Freitas

Rodrigo Zilli Haanwinckel

Ronaldo Hallal

Rosângela Ribeiro

In memoriam

Este documento é dedicado à memória do colega André Villela Lomar, médico infectologista e membro da Comissão Assessora de Terapia Antirretroviral, que colaborou com as ações deste Departamento desde o início da epidemia.

SUMÁRIO

1. História natural da doença.....	11
1.1. Infecção aguda	11
1.2. Latência clínica e fase sintomática	12
1.3. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	12
2. Infecção pelo HIV e inflamação.....	15
3. Abordagem inicial do adulto infectado pelo HIV.....	17
3.1. História e manifestações clínicas iniciais	17
3.2. Exame físico	18
3.3. Exames complementares	19
3.4. Periodicidade de consultas e seguimento laboratorial.....	19
3.5. Investigação de tuberculose	20
3.6. Investigação de risco cardiovascular (RCV)	21
3.7. Rastreamento de neoplasias.....	22
3.8. Imunizações.....	24
4. Avaliação neuropsiquiátrica.....	27
4.1. Alterações neurocognitivas associadas ao HIV	27
4.2. Transtornos psiquiátricos em pessoas vivendo com HIV/aids.....	36
5. Preparação do paciente para o tratamento	51
5.1. Adesão.....	51
5.2. Prevenção positiva.....	55
5.3. Nutrição.....	55
5.4. Atividade física e exercício	57
5.5. Transição do ambulatório de adolescentes para o de adultos	58
6. O que esperar nos primeiros meses de TARV	61
6.1. Síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIR).....	61
6.2. Recuperação do CD4	64

7. Tratamento antirretroviral.....	66
7.1. Quando iniciar	66
7.2. Estimular início de TARV para todas as pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA)	67
7.3. Início de TARV em indivíduos sintomáticos	68
7.4. Início de TARV em indivíduos assintomáticos	71
7.5. Início de TARV em gestantes.....	74
7.6. Como iniciar	76
7.6.1. Primeira linha de tratamento	76
7.6.2. Segunda linha de tratamento.....	80
7.6.3. TARV em situações especiais	81
7.7. Genotipagem pré-tratamento	83
8. Falha ao tratamento antirretroviral e terapia de resgate.....	88
8.1. Caracterização da falha terapêutica	88
8.2. Causas de falha terapêutica	89
8.3. Teste de genotipagem.....	90
8.4. Princípios gerais da terapia de resgate.....	91
8.5. Critérios para inclusão de medicamentos de terceira linha	99
8.6. Escolha de terapia de resgate em situações especiais	103
9. Comorbidades não infecciosas relacionadas ao HIV e toxicidade ao tratamento antirretroviral.....	108
9.1. Alterações metabólicas.....	108
9.2. Síndrome metabólica.....	109
9.3. Avaliação do risco cardiovascular	109
9.4. Manejo não farmacológico.....	110
9.4.1. Orientação nutricional.....	111
9.4.2. Prática de atividade física.....	112
9.4.3. Redução do tabagismo.....	112
9.5. Manejo farmacológico.....	112
10. Lipodistrofia	116
11. Alterações renais relacionadas ao HIV e nefrotoxicidade	126
11.1. Nefropatia do HIV (NAHIV).....	126
11.2. Nefrotoxicidade	127
11.2. Doença renal crônica	129

12. Alterações hepáticas relacionadas ao HIV	130
12.1. Toxicidade hepática relacionada ao tratamento antirretroviral.....	130
12.2. Hepatotoxicidade relacionada a medicamentos não antirretrovirais.....	134
12.3. Doença hepática alcoólica.....	135
12.4. Doença gordurosa não alcoólica do fígado	136
12.5. Hiperplasia nodular regenerativa.....	136
13. Alterações osteoarticulares	142
13.1. Osteopenia e osteoporose	142
13.2. Osteonecrose da cabeça femoral.....	145
14. Coinfecções	148
14.1. Coinfecção com o vírus da hepatite C (HCV)	148
14.2. Coinfecção com o vírus da hepatite B (HBV)	152
14.3. Coinfecção com tuberculose.....	155
14.4. Coinfecção com sífilis	163
14.5. Coinfecção com Doença de Chagas.....	168
14.6. Coinfecção com hanseníase	171
14.7. Coinfecção com HTLV	174
14.8. Coinfecção com leishmanioses	177
14.9. Coinfecção com paracoccidioidomicose	180
14.10. Doenças em situações epidêmicas.....	182
15. Interações medicamentosas	184
16. Tratamento das infecções oportunistas do HIV (IO)	186
16.1. Criptococose.....	186
16.2. Neurotoxoplasmose (NTX).....	188
16.3. Pneumocistose (PCP)	189
16.4. Doença citomegálica	191
16.5. Candidíase esofágica e orofaríngea.....	192
16.6. Histoplasmose	193
16.7. Profilaxia das infecções oportunistas.....	195
ANEXOS	200



1. História natural da doença

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

1.1. Infecção aguda

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

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

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

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

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

Os sinais e sintomas que caracterizam a SRA, por serem muito semelhantes aos de outras infecções virais, são habitualmente atribuídos a outra etiologia e a infecção pelo HIV comumente deixa de ser diagnosticada.

É muito importante que o médico, diante de um quadro viral agudo, considere a infecção pelo HIV entre os diagnósticos possíveis e investigue potenciais fontes de exposição ao vírus.

A sorologia para a infecção pelo HIV é geralmente negativa nessa fase, mas o diagnóstico pode ser realizado com a utilização de métodos moleculares para a detecção de RNA do HIV.

1.2. Latência clínica e fase sintomática

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

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

Enquanto a contagem de linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+) permanece acima de 350 células/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, apresentações atípicas das infecções, resposta tardia à antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas começam a ser observadas.

À medida que a infecção progride, os sintomas constitucionais (febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga), diarreia crônica, cefaleia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite, bronquite) e lesões orais, como a leucoplasia oral pilosa, tornam-se mais frequentes, além de herpes-zoster. Nesse período, já é possível encontrar diminuição na contagem de LT-CD4+, situada entre 200 e 300 células/mm³.

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

1.3. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

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

As neoplasias mais comuns são sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino, em mulheres jovens. Nessas situações, a contagem de LT-CD4+ está abaixo de 200 células/mm³, na maioria das vezes.

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

Referências

- BACCHETI, P. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*, [S.I.], v. 338, n. 6212, p. 251-253, 1989.
- DAAR, E. S.; LITTLE, S.; PITI, J. et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann. Intern. Med.*, [S.I.], v. 134, n. 1., p. 25-9, 2001.
- METROKA, C. E.; CUNNINGHAM-RUNDLES, S. et al. Persistent diffuse lymphadenopathy in homosexual men. *Ann. Intern. Med.*, [S.I.], v. 99, n. 5, p. 585-591, 1983.
- PEDERSEN, C.; LINDHARDT, B. O.; JENSEN, B. L. et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ*, [S.I.], v. 299, p. 154, 1989.
- POLK, B. F.; FOX, R. et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N. Eng. L. Med.*, [S.I.], v. 316, n. 2, p. 61-6, 1987.



2. Infecção pelo HIV e inflamação

A infecção pelo HIV desencadeia alterações inflamatórias durante todo o curso da infecção. Durante a fase aguda, ocorre uma resposta inflamatória significativa representada pelo aparecimento de diversos marcadores plasmáticos de fase aguda (por ex., alfa 1 anti-tripsina e amiloide A) e liberação de um grande número de citocinas inflamatórias comandadas pelo interferon alfa e IL15, o que coincide com o aumento expressivo da carga viral plasmática.

Embora as células dendríticas da submucosa intestinal sejam as primeiras a produzirem grande quantidade de citocinas, com a evolução da infecção, inúmeras outras células passam a produzi-las (monócitos, macrófagos, células *Natural Killer* e células T), desencadeando uma resposta anti-HIV cuja eficácia costuma ser baixa em razão da ativação imune excessiva e da perda importante de LT-CD4+.

A população de LT-CD4+, predominantemente CCR5+ residente na submucosa intestinal (*Gut Associated Lymphoid Tissue* – GALT), é intensamente infectada e destruída, ocasionando uma “quebra de barreira imune” do GALT. Essa alteração da imunidade local facilita a disseminação de produtos bacterianos para circulação sanguínea e contribui sobremaneira para o processo de disfunção e ativação imune que caracteriza a evolução da doença.

A ativação dos linfócitos T CD8+ citotóxicos ocorre precocemente após a infecção pelo HIV e sua atividade antiviral modula a evolução da doença, correlacionando-se com redução da carga viral e lenta progressão clínica.

Embora a carga viral plasmática apresente uma redução significativa após a fase de infecção aguda, a ativação imune persiste no estágio crônico da doença. Nessa fase, notam-se níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-1, IL-6, elevação da proteína C reativa, dímero D, havendo também aumento da produção e da destruição de LT-CD4+ e de linfócitos B. Além disso, há uma alteração da arquitetura do GALT e dos linfonodos, com importante deposição de colágeno. Ressalta-se que a ativação das células LT-CD4+ e LT-CD8+ é persistente e está associada tanto à presença do HIV quanto à de outros fatores comuns em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) (Quadro 1).

Quadro 1. Fatores associados à persistência de inflamação em PVHA

- Replicação viral residual;
- Estímulo provocado pela presença de patógenos, como citomegalovírus (CMV) e outros herpes vírus;
- Translocação de lipopolissacarídeos (LPS) através da mucosa intestinal alterada (GALT);
- Perda de linfócitos T e outras células regulatórias;
- Fibrose do timo e da infraestrutura linfoide.

Os níveis de marcadores inflamatórios em PVHA são superiores aos encontrados em controles HIV negativos, mesmo quando comparados a indivíduos com carga viral suprimida pelo uso de terapia antirretroviral (TARV) ou a controladores de elite (indivíduos que mantêm carga viral < 50 cópias/mL e LT-CD4+ elevado sem o uso de TARV). Esses marcadores são ainda mais elevados em indivíduos sem tratamento antirretroviral.

O tratamento antirretroviral trouxe benefícios inequívocos para a redução da morbidade e mortalidade associada à aids, melhorando a qualidade de vida das PVHA. A partir da elevação da sobrevida observada com a TARV, evidenciou-se o surgimento de complicações crônicas não relacionadas diretamente à infecção pelo HIV, tais como doenças cardiovasculares, alterações hepáticas, renais e ósseas, além de neoplasias e perda das funções neurocognitivas.

Essas complicações, que se assemelham a processos degenerativos típicos do envelhecimento, apresentam etiologia ainda mal definida, podendo ser resultantes de processos multifatoriais, como presença de comorbidades, toxicidade relacionada à TARV e ativação inflamatória persistente.

Recentemente, a inflamação e a disfunção endotelial associada à infecção pelo HIV têm sido apontadas como fatores que contribuem para a elevação do risco de complicações cardiovasculares em PVHA. Embora o papel dos antirretrovirais na redução da inflamação e dos eventos cardiovasculares ainda não esteja claro, a capacidade de restaurar e expandir as células LT-CD4+ é menor entre pacientes que iniciam tratamento mais tarde. Nesse sentido, estima-se que o início mais precoce da TARV – e, portanto, em fases com maior capacidade de recuperação das células T – esteja inversamente relacionado ao desenvolvimento de complicações crônicas.

Referências

- BAKER, J. V. et al. Changes in inflammatory and coagulation biomarkers: a randomized comparison of immediate versus deferred antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 56, n. 1, p. 36-43, 2011.
- CARRINGTON, M.; ALTER, G. Innate Immune Control of HIV. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* [S.I.], v. 2, n. 7, p. a007070, 2012.
- COHEN, M. S. et al. Acute HIV-1 Infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 364, n. 20, p. 1943-354, 2011.
- DEEKS, S. G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu. Rev. Med.*, [S.I.], v. 62, p. 141-55, 2011.
- EPPEL, H. J.; ZEITZ, M. HIV infection and the intestinal mucosal barrier. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, [S.I.], v. 1258, n. 1, p. 19-24, 2012.
- FEVRIER, M.; DORGHAM, K.; REBOLLO, A. CD4+ T cell depletion in human immunodeficiency virus (HIV) infection: role of apoptosis. *Viruses*, [S.I.], v. 3, n. 5, p. 586-612, 2011.
- LUBAKI, N. M.; SHEPHERD, M. E.; BROOKMEYER, R. S. et al. HIV-1-specific cytolytic T-lymphocyte activity correlates with lower viral load, higher CD4 count, and CD8+CD38-DR-phenotype: comparison of statistical methods for measurement. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 22, p. 19, 1999.
- ROBERTS L et al. Plasma cytokine levels during acute HIV-1 infection predict HIV disease progression. *AIDS*, [S.I.], v. 24, n. 6, p. 819-31, 2010.



3. Abordagem inicial do adulto infectado pelo HIV

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

3.1. História e manifestações clínicas iniciais

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

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

Informações específicas sobre a infecção pelo HIV	<ul style="list-style-type: none">• Revisão e documentação do primeiro exame anti-HIV• Tempo provável de soropositividade• Contagem de LT-CD4+ ou carga viral anterior• Uso de antirretrovirais e eventos adversos prévios• Compreensão sobre a doença: transmissão, história natural, significado da contagem LT-CD4+ e carga viral• Impacto da terapia antirretroviral combinada (TARV) na morbimortalidade
Abordagem do risco	<ul style="list-style-type: none">• Práticas sexuais• Utilização de preservativos• História de sífilis e outras DST• Uso de tabaco, álcool e outras drogas• Interesse em reduzir os danos à saúde

História médica atual e passada	<ul style="list-style-type: none"> • História de doença mental • História de tuberculose: prova tuberculínica e tratamento prévio • Doença oportunista prévia ou atual e necessidade de quimioprofilaxia • Outras doenças atuais e/ou pregressas • Imunizações • Uso de outros medicamentos, práticas complementares e/ou alternativas
História reprodutiva	<ul style="list-style-type: none"> • Desejo de ter filhos • Estado sorológico do parceiro e filho(s) • Métodos contraceptivos
História psicossocial	<ul style="list-style-type: none"> • Reação emocional ao diagnóstico • Análise da rede de apoio social (família, amigos, organizações não governamentais) • Nível educacional • Condições de trabalho e domicílio • Alimentação
História familiar	<ul style="list-style-type: none"> • Doenças cardiovasculares e hipertensão • Dislipidemias • Diabetes

3.2. Exame físico

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

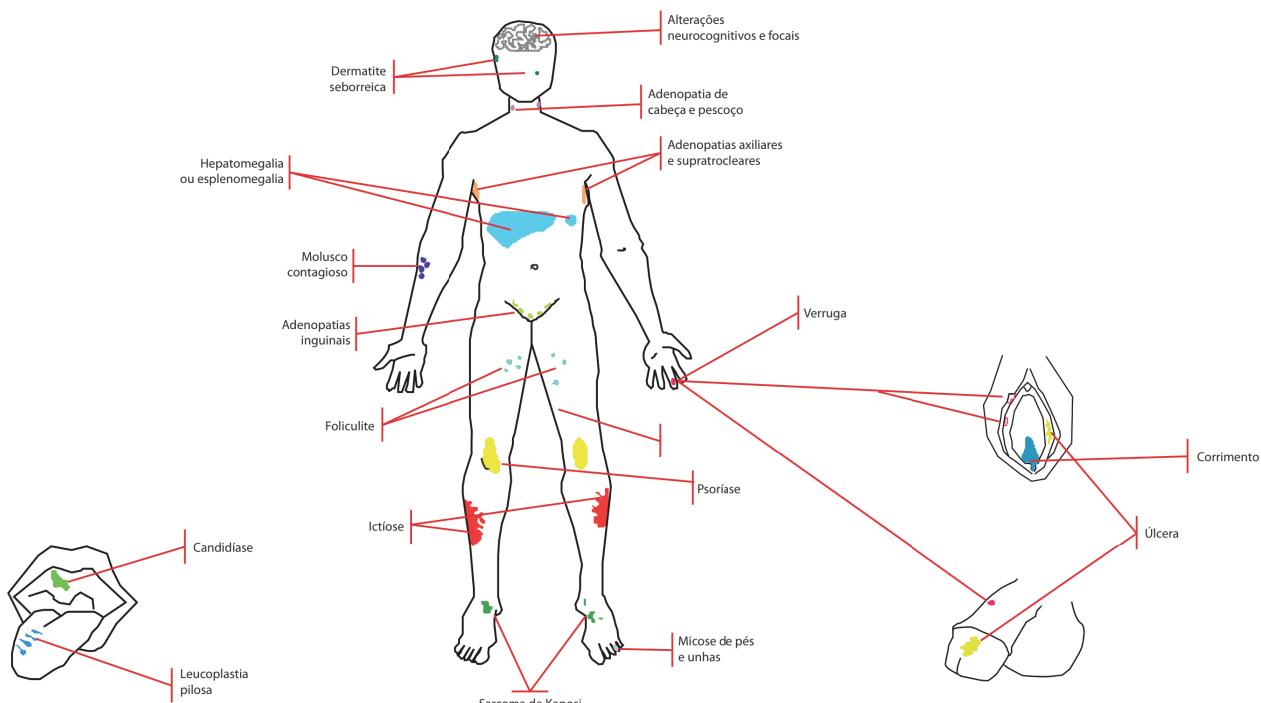


Figura 1. Sinais clínicos que podem estar relacionados à infecção pelo HIV e que devem ser investigados no exame físico inicial.

3.3. Exames complementares

A abordagem laboratorial no início do acompanhamento clínico auxilia a avaliação da condição geral de saúde, a indicação de início de TARV e a pesquisa de comorbidades. O **Quadro 1** indica os exames que devem ser solicitados na primeira consulta.

Quadro 1. Exames complementares para abordagem inicial

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

3.4. Periodicidade de consultas e seguimento laboratorial

A periodicidade das consultas médicas deve adequar-se à fase do tratamento e às condições clínicas do paciente. Após a introdução ou alteração da TARV, recomenda-se retorno entre 7 e 15 dias com o propósito de se observar eventos adversos e dificuldades que possam comprometer a adesão; em seguida, retornos mensais até a adaptação do paciente à TARV. Pacientes com quadro clínico estável poderão retornar para consultas em intervalos de até 6 meses; nesses casos, exames de controle também poderão ser realizados com periodicidade maior.

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

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

Quadro 2. Exames de seguimento – adaptado do *Guidelines DHHS Panel 2011*

Exame	Pré-TARV	Seguimento	Observação
Hemograma	Sim	3-6 meses	Repetir com maior frequência em pacientes sintomáticos ou em uso de medicamentos mielotóxicos
Contagem de LT-CD4+	Sim	6 meses	Intervalo de 6 meses para pacientes em TARV com estabilidade imunológica ($LT-CD4+ > 200$ em duas aferições)
Carga viral (CV)	Sim	6 meses	Repetir 2 a 3 meses após o início/troca de TARV para avaliação da resposta virológica
Avaliação hepática e renal (AST, ALT, Cr, Ur, Na, K, exame básico de urina)	Sim	Anual	Intervalo de 3-6 meses em pacientes em TARV

Cálculo do clearance da creatinina ou Taxa de filtração glomerular¹	Sim	Anual , em pacientes com maior risco de insuficiência renal (diabéticos, coinfetados com HCV, negros, hipertensos)	Intervalo de 3-6 meses em pacientes em TARV
Escore de risco cardiovascular de Framingham²	Sim	Anual	Homens > 40 anos e mulheres > 50 anos, na ausência de riscos cardiovasculares
Prova tuberculínica (PT)	Sim	Anual , caso o exame inicial seja < 5 mm	Indicar tratamento da infecção latente quando PT ≥ 5mm
Testes não treponêmicos (VDRL ou RPR)	Sim	6 meses	
Anti-HCV	Sim	Anual , em caso de sorologia não reagente	
Dosagem de lipídios	Sim	Anual	
Glicemia de jejum	Sim	Anual	Considerar teste de tolerância a glicose caso o resultado da glicemia de jejum esteja entre 100 e 125 mg/dL
Densitometria óssea		2-5 anos (mulheres pós menopausa e homens após 50 anos)	
Fundoscopia		6 meses , em indivíduos com LT- CD4+ < 50 células/mm ³	

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

2 http://dab.saude.gov.br/cnhd/score_framingham/framingham.php

3.5. Investigação de tuberculose

A tuberculose deve ser pesquisada em todas as consultas, mediante o questionamento sobre a presença dos seguintes sintomas: tosse, febre, emagrecimento e/ou sudorese noturna. A presença de qualquer um desses sintomas pode indicar TB ativa e deve ser investigada.

A prova tuberculínica (PT) é importante para o diagnóstico da infecção latente da tuberculose (ILTB) e constitui um marcador de risco para o desenvolvimento de tuberculose ativa, devendo ser realizada em todas as pessoas vivendo com HIV e que sejam assintomáticas para tuberculose. Caso a PT seja menor que 5 mm, recomenda-se que seja repetida anualmente e também após a reconstituição imunológica com o uso da TARV. Para indicar o tratamento da infecção latente, deve-se excluir tuberculose ativa utilizando critérios clínicos, exame de escarro e radiografia de tórax.

A infecção pelo HIV eleva o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa em indivíduos com tuberculose latente, sendo o mais importante fator identificado de risco para TB.

Uma vez que a tuberculose é a principal causa de óbito por doença infecciosa com origem definida em PVHA, a TB deve ser pesquisada em todas as consultas. O tratamento da infecção latente com isoniazida é recomendado para todas as PVHA com PT ≥ 5 mm, desde que excluída tuberculose ativa.

3.6. Investigação de risco cardiovascular (RCV)

Recomenda-se que a avaliação do risco cardiovascular global seja feita como rotina em toda pessoa com infecção pelo HIV, utilizando o Escore de Risco de Framingham para homens e mulheres, apresentado a seguir:

Escore de risco de Framingham para avaliação de risco cardiovascular

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

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

Fumo	idade 20/39	idade 40/49	idade 50/59	idade 60/69	idade 70/79
Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1

HDL-colesterol

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

PA

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

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

MULHERES

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

Colesterol

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

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

HDL-colesterol

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

PA

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

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

3.7. Rastreamento de neoplasias

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

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

Quadro 3. Rastreamento das neoplasias

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

Referências

- AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD). AASLD Practice Guideline Hepatol., [S.I.], v. 53, n. 3, p. 1020-1022, 2011.
- GUPTA, S. et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infection Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 40, p. 1559-85, 2005.
- McCOMSEY, G. A.; TEBAS, P.; SHANE, E. et al. Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 51, n. 8, p. 937-946, 2010.
- SHIELS, M. S.; PFEIFFER, R. M.; GAIL, M. H. et al. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. JNCI Online, [S.I.], v. 103, n. 9, p. 753-62, 2011.

3.8. 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 LT-CD4+ < 200 células/mm³), até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o uso de terapia antirretroviral, o que proporciona melhora na resposta vacinal e redução do risco de complicações pós-vacinais.

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

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

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

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

Na **Tabela 3** apresenta-se o esquema vacinal básico para adultos e adolescentes que vivem com HIV.

Tabela 3. Esquema vacinal para pacientes maiores de 13 anos infectados pelo HIV

Vacina	Recomendação
Tríplice viral ¹	Uma ou duas doses nos suscetíveis com LT-CD4+ > 200 células/mm ³
Varicela ²	Duas doses com intervalo de três meses nos suscetíveis com LT-CD4+ > 200 células/mm ³
Febre amarela ³	Individualizar o risco/benefício conforme a situação imunológica do paciente e a situação epidemiológica da região e, em caso de exposição, vacinar quando LT-CD4+ > 200 células/mm ³
Dupla do tipo adulto (dT)	Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos
Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	Duas doses com intervalo de dois meses nos menores de 19 anos não vacinados
Hepatite A	Duas doses (0 e 6 meses) em indivíduos suscetíveis à hepatite A (anti-HAV negativo), portadores de hepatopatia crônica, incluindo portadores crônicos do vírus da hepatite B e/ou C

Hepatite B	Dose dobrada recomendada pelo fabricante, administrada em quatro doses (0, 1, 2 e 6 ou 12 meses) em todos os indivíduos suscetíveis à hepatite B (anti-HBc negativo, anti-HBs negativo)*
Streptococcus pneumoniae (23-valente)	Uma dose para indivíduos com contagem de LT-CD4+ > 200 células/mm ³ . Apenas um reforço após cinco anos
Influenza	Uma dose anual da vacina inativada contra o vírus influenza

¹ Considerando os atuais surtos de sarampo na Europa e nos EUA, eventuais viajantes HIV+ que receberam apenas uma dose em seu histórico vacinal devem receber uma segunda dose se estiverem com LT-CD4+ > 200 células/mm³.

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

³ Contraindicada em gestantes.

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

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

Referências

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



4. Avaliação neuropsiquiátrica

4.1. Alterações neurocognitivas associadas ao HIV

A introdução da TARV diminuiu a incidência da maioria das doenças neurológicas oportunistas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). Entretanto, as alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND, HIV-associated neurocognitive disorders) atualmente são mais prevalentes e constituem uma verdadeira “epidemia oculta”.

A classificação das HAND é recente e depende basicamente de duas variáveis: avaliação neuropsicológica e avaliação do impacto da doença nas atividades da vida diária.

Alteração neurocognitiva assintomática (ANI, asymptomatic neurocognitive impairment)	Alteração de ≥ 2 domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, sem comprometimento funcional nas atividades da vida diária.
Desordem neurocognitiva leve/moderada (MND, mild neurocognitive disorder)	Alteração de ≥ 2 domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, com comprometimento funcional leve a moderado, nas atividades da vida diária.
Demência associada ao HIV (HAD, HIV-associated dementia)	Alterações graves de ≥ 2 domínios cognitivos, com comprometimento severo nas atividades da vida diária.

O perfil das manifestações neurocognitivas mudou drasticamente, caracterizando-se por uma incidência reduzida de HAD e aumento de MND e ANI. Atualmente, estimam-se prevalências de 15%-30% para ANI, 20%-50% para MND e 2%-8% para HAD. O cenário imunológico também se tornou mais complexo, já que todas as categorias da HAND podem ser observadas com níveis moderados ou inclusive muito discretos de imunodepressão.

É importante ressaltar os principais fatores de risco associados às HAND:

- Nadir de LT-CD4+ < 350 células/mm³ ou LT-D4+ atual < 350 células/mm³;
- Idade > 50 anos;
- Cinfecção pelo vírus da hepatite C;

- Diabetes ou resistência à insulina;
- Doença cardiovascular; e
- Nível de escolaridade baixo.

História natural das alterações neurocognitivas

As manifestações são caracterizadas por uma evolução progressiva, variáveis de poucos meses a anos, das esferas cognitiva, comportamental e motora, características das demências subcorticais. Nas fases iniciais, os sintomas são leves, incluindo déficit de memória, lentidão no processamento mental, perda da capacidade de concentração, apatia e perda de interesse no trabalho e nos hobbies. Nos quadros leves e moderados, os sintomas são mais discretos, e podem permanecer estáveis ou lentamente progressivos durante anos. Com a evolução da doença, os déficits tornam-se mais graves e há maior comprometimento da realização das tarefas da vida diária.

Distúrbios da marcha, tremor e perda da habilidade motora fina são comuns, geralmente acompanhando os sintomas psiquiátricos. Em estágio avançado da doença, o paciente é incapaz de realizar atividades simples de forma independente e apresenta intensa dificuldade motora, frequentemente acompanhada de mielopatia e neuropatia periférica.

Impacto da TARV na história natural das alterações neurocognitivas

A TARV mudou o curso da história natural das HAND, estabilizando ou melhorando a maioria dos casos mais graves. Por outro lado, as categorias se tornaram dinâmicas e bidirecionais e vários padrões evolutivos podem ser identificados. O início oportuno da TARV constitui a melhor estratégia preventiva, evitando-se o baixo nadir de LT-CD4+, considerado o principal fator de risco associado às HAND.

Abordagem diagnóstica

Triagem

Recomenda-se que as seguintes esferas cognitivas sejam rastreadas no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, antes do início da TARV; depois, anualmente (em pacientes com fatores de risco para HAND, a triagem pode ser realizada a intervalos de 6 meses):

- Memória ("você tem perda de memória frequente? Esquece-se de eventos especiais ou reuniões, inclusive aquelas mais recentes?");
- Lentificação psicomotora ("você sente que está mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas?"); e/ou
- Atenção ("você tem dificuldades para prestar atenção, por ex., ao conversar, ler um jornal ou assistir a um filme?").

A triagem também deve ser realizada caso exista evidência de deterioração clínica. Caso haja pelo menos uma resposta consistentemente afirmativa, recomenda-se continuar com a aplicação de um questionário que avalie o desempenho nas atividades cotidianas, conhecidas como atividades instrumentais da vida diária (IADL, instrumental activities of daily living) (Tabela 1). Se essa ferramenta indica alteração (classificação como dependência parcial ou total), recomenda-se uma avaliação neuropsicológica formal.

É importante lembrar que a avaliação do Mini-Exame do Estado Mental, classicamente utilizado como ferramenta de triagem para demências corticais do tipo Alzheimer, é habitualmente normal em pacientes com alteração neurocognitiva. A escala internacional para HAD (IHDS, International HIV Dementia Scale) (Tabela 2) é uma ferramenta desenhada para a triagem, que pode ser aplicada em poucos minutos, não sofre influência da escolaridade e foi validada transculturalmente. Tem sensibilidade (~80%) e especificidade (~57%) razoáveis, com nota de corte ≤10 para o diagnóstico de HAD. No algoritmo proposto (Figura 2), inclui-se a IHDS como instrumento para identificar casos prováveis de HAD e MND, em contextos de impossibilidade de avaliação neuropsicológica formal. Nesse cenário, sugere-se utilizar a nota de corte ≤ 11, adaptando os resultados de estudo recente, o qual identificou que esse valor apresenta boa sensibilidade (~74%) e moderada especificidade (50%) na triagem de pacientes com todas as formas de HAND.

Diagnóstico confirmatório

Avaliação neuropsicológica

A única maneira de confirmar o diagnóstico e classificar as HAND é por meio de uma avaliação neuropsicológica formal, que deve ser realizada por profissionais treinados, e dura aproximadamente 2 horas. Entretanto, estudos iniciais sugerem o uso potencial de baterias simplificadas, de cerca de 15-20 minutos, a fim de ampliar o acesso dessa ferramenta na prática clínica diária.

Exclusão dos potenciais fatores de confusão

Os pacientes com infecção pelo HIV apresentam uma alta prevalência de condições ou comorbidades independentemente associadas às alterações neurocognitivas, as quais podem contribuir ou explicar completamente o déficit cognitivo e confundir o diagnóstico de HAND. Portanto, é fundamental avaliar a presença de doenças psiquiátricas graves, abuso de medicamentos psicotrópicos e álcool, sequelas de doenças neurológicas oportunistas ou outras doenças neurológicas (por ex., doença cerebrovascular, traumatismo crânio-encefálico), doenças infecciosas oportunistas ou outras doenças neurológicas atuais (por ex., encefalopatias metabólicas). A avaliação laboratorial de todo paciente com suspeita de HAND deve incluir: dosagem de vitamina B12, ácido fólico, TSH, T4 livre, VDRL, perfis bioquímico (função renal, hepática e glicemia) e hematológico completos.

Exames de imagens e líquor

É importante lembrar que nenhum achado radiológico ou liquórico confirma o diagnóstico de HAND. O achado radiológico mais frequente é a redução do volume encefálico cortical e subcortical e/ou hipodensidades na substância branca subcortical e hipodensidades na tomografia computadorizada ou hipersinal em T2 e FLAIR na ressonância magnética. Contudo, as imagens podem ser completamente normais, principalmente nas formas assintomáticas ou leves e moderadas. As imagens e o líquor podem ser úteis para excluir outras doenças neurológicas (por ex., infecções oportunistas). Adicionalmente, quando indicados e disponíveis, o líquor permite avaliar marcadores virológicos (por ex., carga viral do HIV e genotipagem), mais importantes nas decisões terapêuticas do que no diagnóstico das HAND.

Tratamento

Intervenções farmacológicas

Escore da efetividade de penetração no SNC

A estratégia central do tratamento das HAND, embora ainda seja controverso o seu real benefício clínico, fundamenta-se no conceito do escore da efetividade de penetração dos antirretrovírais no sistema nervoso central (SNC) (CPE, CNS penetration effectiveness), o qual estima a efetividade combinada dos antirretrovírais no SNC. Este modelo foi inicialmente proposto por Letendre e colaboradores em 2008 e atualizado em 2010 (Tabela 2). Esse escore é baseado nas propriedades químicas dos medicamentos que influenciam sua penetração pela barreira hematencefálica (por ex., baixa ligação proteica, baixo peso molecular, maior solubilidade lipídica), dados farmacocinéticos (principalmente concentrações no líquor comparadas com concentrações inibitórias para o HIV do tipo selvagem), e, quando disponíveis, dados farmacodinâmicos (impacto na carga viral liquórica e performance neurocognitiva, resultante de estudos clínicos). O escore CPE tem demonstrado correlação com a diminuição da carga viral liquórica do HIV e melhora cognitiva na maioria de estudos, mas não em todos. Contudo, a magnitude do benefício é variável e não completamente definido. Não existem estudos clínicos randomizados que avaliem o tratamento de pacientes com HAD ou MND. Entretanto, considerando a informação atualmente disponível, sugerimos estruturar esquemas com $CPE \geq 8$. Adicionalmente, a composição do esquema deveria contemplar pelo menos 2 medicamentos com elevada penetração no SNC (escores 3 ou 4), incluindo preferencialmente um IP/r (Tabela 2). Essa recomendação é válida tanto para pacientes virgens de TARV como para pacientes experimentados em terapia antirretroviral.

Além dos aspectos terapêuticos citados, para pacientes com HAND sintomática, lembrar a importância do inicio oportuno da TARV em pacientes sem HAND como potencial estratégia preventiva. Neste último cenário, não existem evidências que demonstrem o benefício de estruturar esquemas com medicamentos com elevada penetração no SNC.

Também não existem evidências que justifiquem o uso de nenhum tratamento adjuvante à terapia antirretroviral para o tratamento das HAND.

Intervenções não farmacológicas

Incluem condutas ativas e eficazes sobre as comorbidades associadas (hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, hepatite C, ansiedade e depressão) e sobre os fatores associados ao estilo de vida (dieta, atividades físicas, tabagismo, consumo de álcool, uso de drogas ilícitas). Essas intervenções também podem minimizar ou evitar a aparição de HAND. Para os casos sintomáticos, se disponível, a reabilitação cognitiva apresenta benefícios promissórios.

Tabela 1. Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária. Adaptado de: Lopes dos Santos e Virtuoso Jr., 2008.

[A] Em relação ao uso de telefone:	3 = recebe e faz ligações sem assistência 2 = necessita de assistência para realizar ligações telefônicas 1 = não tem o hábito de usar o telefone ou é incapaz de usá-lo
[B] Em relação a viagens:	3 = realiza viagens sozinho 2 = somente viaja quando tem companhia 1 = não tem o hábito de viajar ou é incapaz de fazê-lo
[C] Em relação à realização de compras:	3 = realiza compras quando lhe é fornecido transporte 2 = somente realiza compras quando tem companhia 1 = não tem o hábito de realizar compras ou é incapaz de fazê-lo

[D] Em relação ao preparo de refeições:	3 = planeja e cozinha refeições completas 2 = somente prepara refeições pequenas ou quando tem ajuda 1 = não tem o hábito de preparar refeições ou é incapaz de fazê-lo
[E] Em relação ao trabalho doméstico:	3 = realiza tarefas pesadas 2 = realiza tarefas leves, precisando de ajuda nas pesadas 1 = não tem o hábito de realizar trabalhos domésticos ou é incapaz de fazê-lo
[F] Em relação ao uso de medicamentos:	3 = faz uso de medicamentos sem assistência 2 = necessita de lembretes ou de assistência 1 = é incapaz de controlar sozinho o uso de medicamentos
[G] Em relação ao manuseio de dinheiro:	3 = paga contas sem auxílio 2 = necessita de assistência para pagar contas 1 = não tem o hábito de lidar com dinheiro ou é incapaz de manusear dinheiro, contas
Pontuação Total:	

Interpretação da Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária

O escore final consiste na somatória dos itens A-G. O máximo escore possível é de 21 pontos. Classificação:

- Dependência total: ≤ 7 ;
- Dependência parcial: > 7 até < 21 ;
- Independência: 21.

Para pacientes que habitualmente não realizam as atividades dos itens D-E, considerar o máximo escore possível de 15 e usar a seguinte classificação:

- Dependência total: ≤ 5 ;
- Dependência parcial: > 5 até < 15 ;
- Independência: 15.

Tabela 2. Escore da efetividade de penetração dos antirretrovirais no sistema nervoso central (escore CPE). Adaptado de: Letendre et al., 2011.

	4 (Melhor penetração)	3	2	1 (Pior penetração)
ITRN	Zidovudina	Abacavir	Didanosina Lamivudina	Tenofovir
ITRNN	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina	
IP		Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Tipranavir/r	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir

Inibidores da fusão/ entrada		Maraviroque		Enfuvirtida
Inibidores da integrase		Raltegravir		

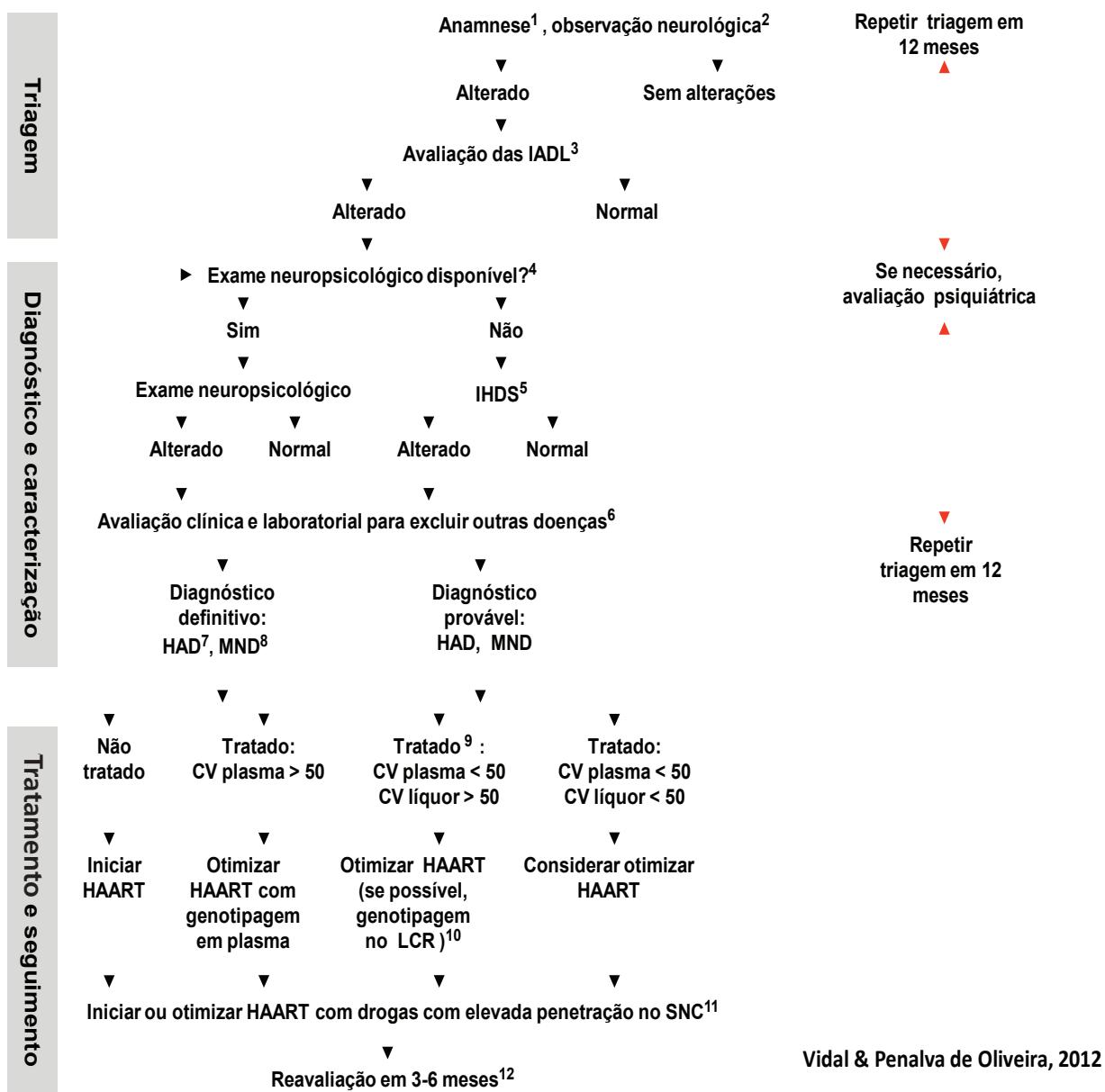
Figura 1. International HIV Dementia Scale. Adaptado de: Sacktor et al., 2005.

Registro de memória: mencionar 4 palavras que o paciente deverá recordar (cão, chapéu, feijão, vermelho). Apresentar cada palavra em 1 segundo. Depois, peça para o paciente repetir as 4 palavras que você acabou de mencionar. Repita as palavras que o paciente não lembrou imediatamente. Explique ao paciente que você perguntará por essas palavras alguns minutos depois.

I. Rapidez motora: solicite que o paciente bata os dois primeiros dedos da mão não dominante tão ampla e rapidamente quanto possível.	Pontuação: 4 = 15 em 5 segundos 3 = 11-14 em 5 segundos 2 = 7-10 em 5 segundos 1 = 3-6 em 5 segundos 0 = 0-2 em 5 segundos	
II. Rapidez psicomotora: o paciente deverá realizar os seguintes movimentos com a mão não dominante tão rápido quanto possível: 1) Apertar a mão em punho sobre uma superfície plana; 2) Colocar a mão sobre uma superfície plana com a palma para baixo; e 3) Colocar a mão perpendicularmente à superfície plana sobre o lado do quinto dedo. Demonstrar e solicitar que o paciente pratique duas vezes esses movimentos.	Pontuação: 4 = 4 sequências em 10 segundos 3 = 3 sequências em 10 segundos 2 = 2 sequências em 10 segundos 1 = 1 sequência em 10 segundos 0 = incapaz de realizar	
III. Memória: perguntar ao paciente pelas 4 palavras mencionadas no início desta parte da avaliação. Para as palavras não recordadas, mencionar uma clave semântica, por ex.: animal (cão), peça de roupa (chapéu), alimento (feijão), cor (vermelho).	Pontuação: 1 ponto para cada palavra lembrada espontaneamente. 0,5 ponto para cada palavra lembrada após a clave semântica. (Máximo = 4 pontos)	
Pontuação Total:		

Interpretação da International HIV Dementia Scale: o escore final consiste na somatória dos itens 1-3. O máximo escore possível é de 12 pontos. Pacientes com pontuações menores ou iguais a 10 devem ser considerados para investigação de HAND.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico e terapêutico das formas sintomáticas (MND e HAD) das alterações neurocognitivas associadas ao HIV.



¹ Tem como objetivo questionar ativamente a presença de alterações de memória (“Você tem perda de memória frequente? Esquece-se de eventos especiais ou reuniões, inclusive aquelas mais recentes?”), lentificação psicomotora (“Você sente que está mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas?”) e atenção (“Você tem dificuldades para prestar atenção, por ex., ao conversar, ler um jornal ou assistir a um filme?"). As perguntas devem ser formuladas na primeira consulta, antes do início ou troca da TARV e depois, anualmente.

² Observar possíveis alterações de atenção, concentração, coerência e adequação. Lembrar que o exame neurológico inicia-se com facies, atitude e marcha.

³ A aplicação da Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária (IADL, Instrumental Activities of Daily Living) avalia o impacto funcional da alteração neurocognitiva (ver Tabela 1). Pacientes com alterações neurocognitivas evidentes podem ser encaminhados diretamente para avaliação neuropsicológica (NP) formal.

⁴ A avaliação NP deve ser direcionada para alterações neurocognitivas do tipo subcortical.

⁵ Na impossibilidade de avaliação NP formal, a pontuação ≤ 11 da International HIV Dementia Scale (IHDS) pode sugerir HAD ou MND (ver Figura 1).

⁶ Exclusão de condições ou comorbidades que podem confundir o diagnóstico das HAND. Solicitar exames auxiliares (TSH, T4L, dosagem de vitamina B12 e ácido fólico, VDRL) e imagens (RM ou, alternativamente, TC). Líquor, para excluir doenças oportunistas, segundo o caso e, se disponível, carga viral do HIV. Avaliação psiquiátrica, se indicado.

⁷ HAD: HIV-associated dementia.

⁸ MND: mild neurocognitive disorder.

^{9,10} Se a carga viral líquórica e/ou genotipagem líquórica não estiverem disponíveis, considerar otimizar a TARV sem esse(s) teste(s).

¹¹ Utilizar pelo menos 2 medicamentos com elevada penetração no SNC (escores 3 ou 4) (ver Tabela 2), visando esquema com CPE ≥ 8, incluindo preferencialmente um IP/r. Em pacientes com carga viral plasmática < 50 cópias/mL, a otimização da TARV deve garantir a manutenção do sucesso virológico sistêmico.

¹² Reavaliar, utilizando as três perguntas e bateria NP formal (se foi realizada inicialmente) ou IHDS.

Referências

- ABERG, J. A.; KAPLAN, J. E.; LIBMAN, H. et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 49, p. 651-81, 2009.
- ANTINORI, A.; ARENDT, G.; BECKER, J. T. et al. Update research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, [S.I.], v. 69, p. 1789-99, 2007.
- ANTINORI, A.; MARCOTULLIO, S.; AMMASSARI, A. et al. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. Update 2011. *New Microbiol.*, [S.I.], v. 35, p. 113-59, 2012.
- BREW, B. J. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS*, [S.I.], v. 18, suppl. 1, p. S75-78, 2004.
- CYSIQUE, L. A.; MARUFF, P.; BREW, B. J. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology*, [S.I.], v. 66, p. 1447-50, 2006.
- DAL PAN, G. J.; MCARTHUR, J. H.; AWARD, E. et al. Patterns of cerebral atrophy in HIV-1 infected individuals: results of a quantitative MRI analysis. *Neurology*, [S.I.], v. 43, p. 2125-30, 1992.
- DORE, G. J.; MCDONALD, A.; LI, Y. et al. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, [S.I.], v. 17, p. 1539-45, 2003.
- EDÉN, A.; FUCHS, D.; HAGBERG, L. et al. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 202, p. 1819-25, 2010.
- EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY. Guidelines Clinical Management and Treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 6. Disponível em: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf>. Acesso em: 16 jul. 2012.
- HARRISON, M. J. G.; MCARTHUR, J. C. AIDS and Neurology: Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs. London: Churchill Livingstone, 1995.
- HEATON, R.; FRANKLIN, D.; WOODS, S. et al. Asymptomatic Mild HIV-associated Neurocognitive Disorder Increases Risk for Future Symptomatic Decline: A CHARTER Longitudinal Study. In: CONFERENCE ON RETROVIRUS AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 19., 5-8 Mar 2012, Seattle. Abstracts... Seattle: CROI Foundation, 2012. Abstract 77.
- HEATON, R. K.; CLIFFORD, D. B. ; FRANKLIN, D. R. ; et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*, [S.I.], v. 75, p. 2087-96, 2010.
- KOOPMANS, P. P.; ELLIS, R.; BEST, B. M. et al. Should antiretroviral therapy for HIV infection be tailored for intracerebral penetration? *Ann. Neurol.*, [S.I.], v. 33, p. 343-9, 1993.

LETENDRE, S.; MARQUIE-BECK, J.; CAPPARELLI, E. et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch. Neurol.*, [S.I.], v. 65, p. 65-70, 2008.

LETENDRE, S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top. Antivir. Med.*, [S.I.], v. 19, p. 137-42, 2011.

DOS SANTOS, R. L.; VIRTUOSO JR., JS. Confiabilidade da versão brasileira da escala de atividades instrumentais da vida diária. *Rev. Bras. Prom. Saúde*, [S.I.], v. 21, p. 290-6, 2008.

MARRA, C. M.; ZHAO, Y.; CLIFFORD, D. B. et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*, [S.I.], v. 23, p. 1359-66, 2009.

MASCHKE, M.; KASTRUP, O.; ESSER, S. et al. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, [S.I.], v. 69, p. 376-80, 2000.

MCARTHUR, J. C.; STEINER, J.; SACKTOR, N. et al. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Ann. Neurol.*, [S.I.], v. 67, p. 699-14, 2010.

MCARTHUR, J. C.; BREW, B. J.; NATH, A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol.*, [S.I.], v. 4, p. 543-55, 2005.

MCARTHUR, J. C.; BREW, B. J. HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic? *AIDS*, [S.I.], v. 24, p. 1367-70, 2010.

MCARTHUR, J. C. HIV dementia: an evolving disease. *J. Neuroimmunol.*, [S.I.], v. 157, p. 3-10, 2004.

MOORE, D. J.; ROEDIGER, M. P.; EBERLY, L. et al. Identification of an abbreviated test battery for detection of HIV-neurocognitive impairment in an early-treated HIV-infected cohort. In: CONFERENCE ON RETROVIRUS AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 19., 5-8 Mar. 2012, Seattle. Abstracts... Seattle: CROI Foundation, 2012. Abstract 499.

PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 10 Jan. 2011, p. 1-166. Disponível em:

<<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>>.

SAKTOR, N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J. Neurovirol.*, [S.I.], v. 8, Suppl. 2, p. 115-21, 2002.

SACKTOR, N. C.; WONG, M.; NAKASUJA, N. et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*, [S.I.], v. 19, p. 1367-74, 2005.

SCHOUTEN, J.; CINQUE, P.; GISSLEN, M. et al. HIV-1 infection and cognitive impairment in the ART era: a review. *AIDS*, [S.I.], v. 25, p. 561-75, 2011.

SIMIONI, S.; CAVASSINI, M.; ANNONI, J. M.; et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*, [S.I.], v. 24, p. 1243-50, 2010.

SMITH, B.; SKOLASKY, R. et al. The International HIV Dementia Scale as a screening tool for all forms of HIV-associated neurocognitive disorders. In: CONFERENCE ON RETROVIRUS AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 19., 5-8 Mar. 2012, Seattle. Abstracts... Seattle: CROI Foundation, 2012. Abstract 505.

SMURZYNISKI, M.; WU, K.; LETENDRE, S. et al. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS*, [S.I.], v. 25, p. 357-65, 2011.

THOMPSON, M. A.; ABERG, J. A.; HOY, J. F. et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*, [S.I.], v. 308, p. 387-402, 2012.

TOZZI, V.; BALESTRA, P.; SALVATORI, M. F. et al. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 52, p. 56-63, 2009.

WINSTON, A.; DUNCOMBE, C.; LI, P. C. et al. Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected individuals commencing ART? A randomized, controlled study. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 50, p. 920-9, 2010.

4.2. Transtornos psiquiátricos em pessoas vivendo com HIV/aids

As psicopatologias associadas à infecção pelo HIV vêm despertando interesse entre os profissionais da saúde. Sabe-se que o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos é mais frequente em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) do que na população geral. Estudos epidemiológicos mostram que as prevalências de transtornos psiquiátricos em PVHA podem chegar a 30%.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos estão os efeitos diretos do vírus, as manifestações oportunistas que acometem o sistema nervoso central, a cronicidade e a gravidade da doença, os efeitos anatômicos causados pelo tratamento (como a lipodistrofia) e limitações sociais e afetivas (como a dificuldade em se manter nas atividades profissionais, nos relacionamentos sexuais, na decisão de ter ou não filhos, e outras).

Os transtornos psiquiátricos em PVHA podem acarretar prejuízos na adesão ao tratamento antirretroviral e aumento do risco de transmissão da doença.

Estudos mostram que indivíduos com depressão, ansiedade generalizada e pânico apresentam quase três vezes mais chance de não aderirem ao tratamento do que aqueles que apresentam outros transtornos psiquiátricos. Um estudo realizado no Brasil mostrou que, entre os pacientes com má adesão, 35,8% tinham diagnóstico de ansiedade e 21,8% de depressão.

Depressão em pessoas infectadas pelo HIV

A depressão é o diagnóstico psiquiátrico mais frequente em pacientes infectados ou que apresentam aids. As PVHA têm o dobro do risco de desenvolver depressão do que os não infectados. Estima-se que até 50% das PVHA têm ou terão ao menos 1 episódio significativo de depressão ao longo da vida. Os sintomas mais comuns são: tristeza, desânimo, fadiga, dificuldade de concentração, prejuízos de memória, apatia e diminuição da libido. A intensidade dos sintomas é muito variável e depende da personalidade pré-mórbida e da capacidade do indivíduo de lidar com o estresse.

O diagnóstico de depressão em pacientes infectados pode ser dificultado pelo fato de que alguns dos indicadores de depressão (anorexia, fadiga, fraqueza e perda de peso) podem ser mimetizados por sintomas físicos, principalmente em fases avançadas da doença. Portanto, a avaliação dos sintomas de depressão deve ser cuidadosa e atenta ao estágio da doença. Sensação de fracasso, perda de interesse ou prazer pelas coisas/atividades, sensação de estar sendo punido, ideação suicida e episódios de choro muito frequentes ajudam a discriminar os sintomas da depressão em relação aos sintomas de outras patologias decorrentes da aids.

Ao avaliar sintomas depressivos em PVHA é importante diferenciar se o episódio depressivo: 1) é secundário à doença clínica ou ao uso de medicamentos, ou seja, consequência direta de uma doença orgânica ou do uso de alguma substância com ação no sistema nervoso central; 2) é significativo e primário, desencadeado pelo adoecimento e/ou suas consequências; ou 3) é uma reação de ajuste com sintomas depressivos reativos à situação de estresse provocada pela própria doença.

Vale ressaltar que, ao fazer um diagnóstico de depressão, o profissional deverá se certificar de que os sintomas supracitados não são decorrentes de uma alteração orgânica ou medicamentosa, pois sabe-se que alguns antirretrovirais (ARV) podem afetar o humor, causar náuseas, diarreia, cefaleia ou alterações neurológicas e podem estar associados ao desenvolvimento de sintomas depressivos, especialmente o efavirenz e AZT. O quadro a seguir mostra efeitos dos antirretrovirais que podem ser confundidos com sintomas de depressão.

Antirretroviral	Efeito colateral que pode ser confundido com sintomas de depressão
Abacavir	
Amprenavir	
Didanosina	
Estavudina	
Fosamprenavir	Perda de peso*
Indinavir	
Nevirapina	
Tenofovir	
Saquinavir	
Efavirenz	Perda de peso* Fadiga Insônia ou sonolência Dificuldade de concentração Alterações de humor Alteração no sono
Delavirdina	
Lamivudina	Perda de peso*
Ritonavir	Fadiga
Zidovudina	
Zidovudina/lamivudina	
Atazanavir	
Darunavir	
Enfuvirtida	Efeito colateral desconhecido
Lopinavir/ritonavir	
Raltegravir	

* A perda de peso pode ocorrer devido aos efeitos colaterais: vômito, diarreia e falta de apetite.

A detecção e o tratamento adequado da depressão podem alterar o prognóstico do paciente. Um paciente deprimido tende a não aderir ao tratamento, não tomar as medicações prescritas e não acatar as orientações médicas.

A depressão afeta tanto a adesão quanto a resposta ao tratamento. Pacientes deprimidos apresentam diminuição de células CD4 e CD8, além de aderirem menos ao tratamento, ocasionando uma progressão da doença e aumento da mortalidade por aids. A depressão e o estresse aumentam o nível de cortisol, que, em PVHA, tem sido associado à diminuição das células CD4 e CD8 e aumento da carga viral.

Além disso, pacientes com transtornos psiquiátricos como depressão, ansiedade e uso de substâncias psicoativas apresentam mais alterações neuroendócrinas e prejuízos neurocognitivos do que as PVHA sem transtornos psiquiátricos.

Pacientes com diagnóstico de depressão apresentam mais doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, Huntington e esclerose múltipla; doenças clínicas como problemas cardiovasculares e obstrução pulmonar; e doenças inflamatórias, como reumatismo, artrite, psoríase e lúpus.

A depressão em PVHA também influencia na diminuição da vasopressina e imunorreatividade da ocitocina em neurônios do hipotálamo, afetando a sinalização hormonal hipotalâmica da tireoide. O aumento da produção de vasopressina aumenta o risco de suicídio em pessoas com depressão.

O suicídio e a tentativa de suicídio em pessoas infectadas pelo HIV

O risco de suicídio em pacientes infectados é três vezes maior do que na população geral. Recentemente, um estudo de revisão mostrou que 26,9% das PVHA relataram ideação suicida, sendo que 6,5% atribuem tal ideação a efeitos colaterais dos antirretrovirais; 22,2% tinham um plano de suicídio; 23,1% relataram pensamentos de acabar com a própria vida; 14,4% manifestaram desejo de morte e 19,7% cometem suicídio (sendo 11,7% deles com aids e 15,3% em outras fases da doença).

Apesar de alguns pacientes relatarem ideação suicida como efeito colateral dos ARV, um estudo realizado na Suíça mostrou que pacientes submetidos a tratamento antirretroviral têm menos risco de cometerem suicídio do que aqueles que não fazem uso de medicações. O uso de ARV prolonga a vida das PVHA, além de reduzir as morbidades associadas à doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Antes da era ARV, a incerteza em relação ao prognóstico e as altas taxas de morbidade e mortalidades eram os principais fatores relacionados à ideação suicida e tentativa de suicídio nessa população. Atualmente, as comorbidades psiquiátricas são os principais fatores de risco. Um estudo recente mostrou que 62% dos pacientes que cometem suicídio tinham algum tipo de transtorno psiquiátrico.

Os transtornos psiquiátricos mais frequentes associados à ideação suicida e tentativa de suicídio nessa população são os transtornos psicóticos, transtornos de personalidade, ansiedade, depressão e uso de substâncias psicoativas. Sabe-se que os transtornos psiquiátricos são subdiagnosticados nas PVHA. Uma das razões é a dificuldade em distinguir os sintomas das psicopatologias dos sintomas da aids ou dos efeitos colaterais dos ARV. A ideação suicida, com ou sem plano, tentativa anterior de suicídio e história anterior de diagnósticos psiquiátricos são bons indicadores para se investigar presença de comorbidades psiquiátricas, principalmente depressão. Estudos mostram que mais de 1/5 dos pacientes que cometem suicídio não estavam recebendo tratamento psiquiátrico.

Desse modo, diagnosticar e tratar precocemente os transtornos psiquiátricos é fundamental para garantir a qualidade de vida em pessoas infectadas pelo HIV. Intervenções baseadas em estratégias de manejo e enfrentamento de estresse, busca por atividades prazerosas e planejamento de metas e projetos de vida têm mostrado resultados significativos na redução de sintomas de depressão e ideação suicida em PVHA.

Tratamento farmacológico da depressão em indivíduos infectados pelo HIV

O tratamento farmacológico da depressão apresenta algumas particularidades em PVHA. O tratamento deve ser iniciado com doses baixas de medicamentos para minimizar os efeitos adversos e melhorar a adesão ao tratamento. As baixas doses podem ser eficazes em pacientes com doença avançada. As doses devem ser aumentadas lentamente para evitar concentração sérica acima do necessário, minimizando os efeitos adversos. A tentativa de obter resultados imediatos pode, em alguns casos, levar à falha terapêutica. Além disso, o profissional deve estar atento à interação medicamentosa entre o antidepressivo e os antirretrovirais.

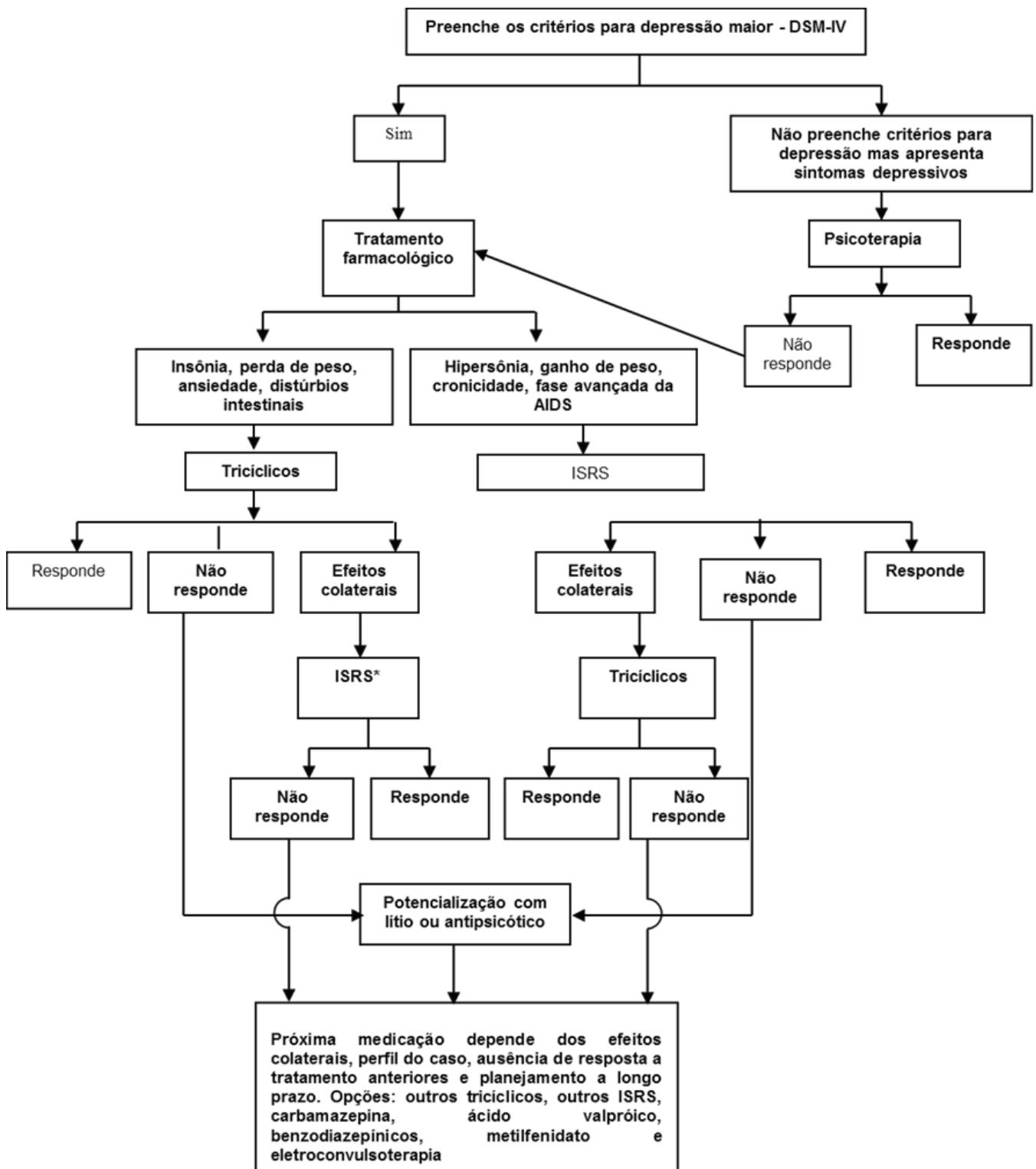
O uso de antidepressivos tricíclicos (como, por ex., imipramina, clomipramina, amitriptilina ou nortriptilina) é mais bem tolerado na fase assintomática do que na fase avançada da infecção pelo HIV. A imipramina foi associada a uma melhora dos sintomas depressivos em até 89%, e não esteve associada à diminuição das células CD4+. Entretanto, pessoas infectadas pelo HIV tendem a apresentar com mais frequência os efeitos adversos dos tricíclicos do que a população geral, uma vez que tais efeitos são potencializados quando associados aos antirretrovirais. Recomenda-se, portanto, cautela em sua administração e o uso de fármacos com menos efeitos anticolinérgicos, como a nortriptilina.

Os antidepressivos tricíclicos podem desencadear ou agravar alterações cognitivas e até quadros de delirium. O ressecamento das mucosas provocado por essas medicações pode facilitar o desenvolvimento de candidíase. Por outro lado, seu uso pode minimizar a diarreia e a insônia, comuns em pacientes infectados pelo HIV. Devido aos efeitos adversos, os antidepressivos tricíclicos são hoje considerados como segunda opção, sendo utilizados nos casos em que os inibidores de recaptação de serotonina não estão disponíveis ou não apresentaram resultados eficazes.

Os inibidores seletivos da recaptura de serotonina – ISRS (por ex., fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram) são mais bem tolerados que os tricíclicos e não afetam a contagem de linfócitos T-CD4+. Seus efeitos adversos são perda de apetite e de peso, insônia e diarreia, embora pouco frequentes. Fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, nefazodona e bupropiona mostraram-se eficazes e seguros nessa população. As taxas de resposta ao tratamento variaram entre 64% a 100% em PVHA.

Os inibidores da monoamina oxidase (MAO) devem ser evitados em decorrência do risco de interação medicamentosa grave. Lítio deve ser prescrito com cautela em pacientes com risco de desidratação, como ocorre na diarreia grave, especialmente associada à criptosporidiose ou isosoporíase e outras causas de perda importante de fluidos orgânicos.

O metilfenidato pode ser uma opção terapêutica em pacientes com depressão e refratários ou intolerantes a outros tratamentos. O quadro a seguir, adaptado de Barret (1998), apresenta um fluxograma sugerido para tratamento da depressão em indivíduos infectados pelo HIV.



* ISRS: Inibidor seletivo de recaptura de serotonina.

Fluxograma para tratamento da depressão em pacientes HIV positivos. Adaptado de Barret, 1998.

Um fator importante na abordagem farmacológica da depressão em PVHA é a potencial interação entre os antidepressivos e os antirretrovirais. Todos os inibidores da protease (IP) e a maioria dos antidepressivos são metabolizados por enzimas do sistema citocromo P450, principalmente a família CYP3A3/4. Os inibidores da protease também podem ser inibidores dessa família de enzimas, especialmente o ritonavir. Isso tem especial importância, já que atualmente os esquemas que utilizam IP também utilizam ritonavir como adjuvante farmacológico (booster). A competição pelas vias metabólicas e a inibição da ação da enzima responsável pelo metabolismo dos medicamentos podem resultar em um aumento das concentrações séricas, acarretando um possível aumento da incidência e intensidade dos efeitos adversos desses medicamentos.

A norfluoxetina (metabólito da fluoxetina) e a fluvoxamina são inibidores das enzimas da família CYP3A3/4, mas o uso de fluoxetina tem sido considerado seguro e eficaz nessa população. Citalopram, escitalopram, sertralina e mirtazapina parecem ser drogas seguras, devido ao seu baixo potencial de interação farmacológica.

Entre os antidepressivos tricíclicos, as aminas terciárias (amitriptilina, imipramina e clomipramina) são metabolizadas (desmetiladas) pelas enzimas da família CYP3A3/4 e devem ser usadas com cautela. A nortriptilina é potencialmente mais segura.

A seguir, podemos observar a interação entre antidepressivos e antirretrovirais.

	Antirretrovirais								
	<i>Indinavir</i>	<i>Ritonavir</i>	<i>Saqueinavir</i>	<i>Nelfinavir</i>	<i>Amprenavir</i>	<i>Lopinavir</i>	<i>Nevirapina</i>	<i>Delavirdina</i>	<i>Efavirenz</i>
Antidepressivos									
Imipramina	□	X	□	□	X	X	□	□	□
Amitriptilina	□	X	□	□	X	X	□	□	□
Nortriptilina	□	X	□	□	X	X	□	□	□
Fluoxetina	□	X	□	□	X	□	□	X	□
Paroxetina	□	X	□	□	X	□	□	□	□
Sertralina	X	X	X	X	X	□	X	X	X
Citalopram	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mirtazapina	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nefazodona	X	X	X	X	X	□	X	X	X

□ Interações provavelmente inexistentes ou não descritas
X Pode ser administrado, mas com cautela. Potencial de interação que requer monitoramento

Interações medicamentosas entre antidepressivos e antirretrovirais:

Antidepressivos	Antirretrovirais
Nortriptilina Desipramina Imipramina Amitriptilina Clomipramina Sertralina Citalopram Paroxetina Venlafaxina Fluoxetina Fluvoxamina	Lopinavir/ritonavir
Fluoxetina	Amprenavir Efavirenz Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Nevirapina
Fluvoxamina	Amprenavir Efavirenz Indinavir Saquinavir Nevirapina
Nefazodona	Indinavir Efavirenz
Mirtazapina Bupropiona	Sem interação conhecida

Fonte: Management of Psychiatric Disorders in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus (Angelino & Treisman, 2001).

O tratamento farmacológico combinado à psicoterapia tem-se mostrado mais eficiente na adesão, na resposta ao tratamento, na redução e prevenção das recorrências de episódios de depressão do que o tratamento farmacológico isolado. As intervenções psicoterápicas buscam ensinar o paciente a identificar e lidar com situações relacionadas aos sintomas da doença e desenvolver um repertório de habilidades sociais que aumentem as fontes de prazer e sucesso nas atividades cotidianas.

Transtornos ansiosos em indivíduos infectados pelo HIV

Os transtornos ansiosos incluem o transtorno de pânico, fobias específicas ou sociais, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de estresse pós-traumático e ansiedade generalizada. A ansiedade generalizada é a patologia mais frequente, acometendo cerca de 8% da população geral. A prevalência de transtornos ansiosos ao longo da vida, em PVHA, pode chegar a 40%; a prevalência de outros transtornos ansiosos, como pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e fobia social, é menos frequente nessa população.

O transtorno de ansiedade generalizada é caracterizado por uma preocupação excessiva considerada difícil de controlar, que ocorre na maior parte do tempo, quase todos os dias, por pelo menos seis meses. Outros sintomas, como inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele, irritabilidade, cansaço ou fadiga, dificuldade em se concentrar ou ter a sensação de “branco” na mente, tensão muscular e problemas no sono (como não conseguir dormir e/ou acordar muitas vezes durante a noite também) compõem um quadro de ansiedade. Quando esses sintomas se apresentam por mais de seis meses e geram prejuízos profissionais e/ou sociais, pode-se estar diante de um quadro patológico de ansiedade.

Os sintomas de ansiedade nos pacientes infectados estão relacionados com as incertezas acerca da progressão da doença, seu curso clínico, temores relacionados à dor, sofrimento, alterações corporais, tratamento e morte.

Situações que indicam perigo ou ameaça, como a progressão da doença, desencadeiam uma série de reações cognitivas, sensório-perceptivas e neurovegetativas. O conjunto dessas reações indica o medo, principal emoção envolvida na ansiedade. A ansiedade também influencia na adesão e resposta ao tratamento. Estudos mostram que a ansiedade está associada à diminuição de CD4 e CD8. Pacientes ansiosos apresentam nível de cortisol elevado, o que favorece a progressão da doença. Além do cortisol, o estresse e a ansiedade também elevam os níveis de ocitocina e norapinefrina em PVHA. O aumento desses hormônios está associado à diminuição de CD4, aumento da carga viral e manutenção dos próprios sintomas de ansiedade e estresse.

Em PVHA, alguns antirretrovirais, especialmente o efavirenz, podem desencadear sintomas semelhantes aos da ansiedade (agitação, agressividade e diminuição da atenção).

Tratamento farmacológico da ansiedade em pessoas infectadas pelo HIV

O tratamento farmacológico baseia-se no uso de antidepressivos e benzodiazepínicos; entretanto, a administração de psicotrópicos deve ser cuidadosamente avaliada. Alguns fármacos podem provocar interações com os ARV, particularmente benzodiazepínicos e inibidores da protease, o que é um fator limitante ao uso desses medicamentos em PVHA. Uma alternativa mais segura é o uso de lorazepam. O diazepam e o flurazepam podem ser administrados, com cautela, para os pacientes que fazem uso de ritonavir, saquinavir, amprenavir, lopinavir, nevirapina e efavirenz. O midazolam e o alprazolam devem ser evitados ou utilizados com muita cautela. O quadro a seguir apresenta as interações farmacológicas entre benzodiazepínicos e medicamentos antirretrovirais.

- ◆ Não devem ser co-administrados
- ◑ Potencial interação que requer estreito, monitoramento, alteração da dose ou intervalo de administração
- Não há interação clínica significativa
- Interações provavelmente inexistentes ou não descritas até o momento

	AZT	D4T	DdC	D4T	3TC	Indinavir	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Delavirdina	Efavirenz	Nevirapina
Alprazolam	●	●	●	●	●	◆	●	◆	●	◆	●	■
Clonazepam	●	●	●	●	●	●	●	◆	●	●	●	■
Diazepam	●	●	●	●	●	●	●	◆	●	●	●	■
Estazolam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	■
Flurazepam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	■
Midazolam	●	●	●	●	●	◆	●	●	●	●	●	■
Triazolam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	■
Zolpidem	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	■

Consumo de álcool e outras drogas em indivíduos infectados pelo HIV

O consumo de substâncias psicoativas é um dos principais comportamentos de risco para a transmissão do HIV. O uso de álcool e outras drogas em PVHA tem sido associado à prática de sexo sem preservativo e à diminuição da adesão à TARV ou descontinuidade do tratamento. As taxas mais baixas de adesão à TARV são encontradas em usuários de álcool e outras drogas. A adesão em PVHA que não consomem álcool varia de 56% a 76%; já entre aqueles que consomem bebidas alcoólicas, a adesão varia entre 22% e 57%.

Os problemas mais comuns da adesão ao tratamento estão associados a falhas na tomada de medicamentos ou à percepção de que os antirretrovirais não podem ser utilizados em horários próximos da ingestão de bebidas alcoólicas.

O uso de álcool pode interferir de diversas formas na efetividade do tratamento: usuários de álcool tendem a manter estilos de vida mais instáveis, têm menos suporte social, seguem menos os agendamentos, utilizam frequentemente serviços de emergência e estão mais sujeitos a comorbidades clínicas e psiquiátricas.

Além disso, observou-se que a contagem de CD4 era menor e a carga viral era maior em indivíduos que consumiam bebidas alcoólicas do que naqueles que não as consumiam, mesmo entre aqueles em tratamento antirretroviral.

Uso de substâncias psicoativas e antirretrovirais

As interações entre antirretrovirais e drogas psicoativas podem alterar o metabolismo hepático dos medicamentos e reduzir ou aumentar a concentração sérica dos ARV.

Vale ressaltar que PVHA podem fazer uso de medicações variadas e que algumas associações dessas medicações com álcool e outras drogas produzem diversos efeitos, entre os quais citam-se os ansiolíticos (que potencializam o efeito da embriaguez) e o metronidazol (cuja associação com o álcool pode causar uma psicose tóxica aguda).

Há relatos de que o álcool pode aumentar os níveis séricos de abacavir e amprenavir. O uso concomitante de bebidas alcoólicas com a didanosina (ddl) potencializa a toxicidade dessa substância, aumentando o risco de desenvolvimento de pancreatite, hipertrigliceridemia e neuropatia.

O ecstasy, droga sintética cada vez mais consumida no Brasil, é uma das que mais interagem com os ARV, aumentando o risco de morte em PHVA que fazem uso de antirretrovirais. Os níveis séricos do ecstasy e de outras anfetaminas modificadas podem aumentar até três vezes quando associadas aos inibidores da protease, especialmente o ritonavir. Foram relatados casos fatais atribuídos à inibição da metabolização do MDMA e anfetaminas pelo ritonavir.

A cocaína tem sido associada à evolução mais rápida da doença, provavelmente pela baixa adesão ao tratamento associada ao enfraquecimento do sistema imunológico. Há também relatos de potencialização da neurotoxicidade do HIV entre usuários de cocaína.

O uso de tabaco aumenta o risco de acidente cardiovascular e infarto, sobretudo nas pessoas que fazem uso de antirretrovirais, já que muitos destes causam dislipidemia. O fumo também pode acelerar doenças como a pneumonia e está relacionado a 90% dos casos de câncer de pulmão. Além disso, pacientes que fumam apresentam menor CD4, maior carga viral, baixa adesão aos antirretrovirais e mais sintomas de depressão do que aqueles que não fazem uso de tabaco.

Desse modo, é importante que os profissionais de saúde abordem o consumo de álcool e outras drogas durante as consultas. Os pacientes devem receber orientação sobre a influência do consumo dessas substâncias no CD4 e na carga viral, além dos possíveis riscos de interação com os antirretrovirais. Além disso, os pacientes devem ser informados sobre os efeitos do álcool na adesão ao tratamento e a potencial hepatotoxicidade do seu uso concomitante a ARV, particularmente se o paciente for coinfetado com HCV ou HBV.

Principais interações entre os ARV e drogas

Abacavir Didanosina Indinavir	Álcool
Atazanavir	Sedativos (midazolam, triazolam) Antidepressivos tricíclicos
Efavirenz	Álcool Sedativos Barbitúricos
Indinavir	Ecstasy Sedativos (diazepam, triazolam)
Lopinavir	Ecstasy Sedativos (midazolam e triazolam) Anfetaminas
Nevirapina	Sedativos (clonazepam)
Ritonavir	Ecstasy Quetaminas Barbitúricos
Ritonavir	Sedativos (alprazolam, clonazepam, doxepam, lorazepam, temazepam, triazolam, oxazepam, diazepam, e proxicam) Antidepressivos (fluoxetina, sertralina e paroxetina) Anfetaminas
Saquinavir Nelfinavir	Ecstasy Sedativos (midazolam e triazolam)

Além disso, os profissionais de saúde também devem trabalhar com controle de danos associados ao uso de álcool e drogas. Disponibilizar agulhas e seringas para usuários de drogas injetáveis diminui o risco de transmissão e reinfecção pelo HIV e outras doenças. Orientar os pacientes usuários de crack a não compartilhar cachimbos diminui o risco de transmissão e contaminação pelas hepatites B e C. Incentivar e disponibilizar o uso de preservativo diminui o risco da prática de sexo sem preservativo sob o uso de álcool e outras drogas, muito comum nessa população. A adoção dessas práticas pelos profissionais de saúde contribui para a redução do risco de transmissão e reinfecção da doença em PVHA que usam álcool e outras drogas.

Referências

- ALVES, M. A. S.; RODRIGUES, P. A.; ROCHA, J. Avaliação de interações medicamentosa de antidepressivos e antipsicóticos em pacientes submetidos à farmacoterapia antirretroviral. *Conscientia e Saúde*, [S.I.], v. 8, n. 2, p. 345-351, 2009.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-IV-TR. Porto Alegre: ARTMED, 2004. Tradução: Dayse Batista.
- ANGELINO, F. A.; TREISMAN, G. J. Management of Psychiatric Disorders in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 33, p. 847-56, 2001.
- AZAR, M. M.; SPRINGER, S. A.; MEYER, J. P. A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care utilization. *Drug Alcohol Depend.*, [S.I.], v. 112, n. 3, p. 178-93, 2010.
- BADIEE, J.; MOORE, D. J.; ATKINSON, J. H. et al. Lifetime suicidal ideation and attempt are common among HIV+ individuals. *J. Affect. Disord.*, [S.I.], v. 22, 2011 [Epub ahead of print].
- BARBER, T. J.; MARETT, B.; WALDRON, S. Are disulfiram-like reactions associated with abacavir-containing antiretroviral regimens in clinical practice? *AIDS*, [S.I.], v. 21, n. 13, p. 1823-4, 2007.
- BARRET, J. G. Medical management of HIV infection. Baltimore: Port City Press, 1998.
- BAUM, M. K.; RAFIE, C.; LAI, S. et al. Crack-cocaine use accelerates HIV disease progression in a cohort of HIV-positive drug users. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 50, n. 1, p. 93-9, 2009.
- BENTON, T. D. Depression and HIV/AIDS. *Curr. Psychiatry Rep.*, [S.I.], v. 10, n. 3, p. 280-5, 2008.
- BHATIA, R.; HARTMAN, C.; KALLEN, M. A. et al. Persons newly diagnosed with HIV infection are at high risk for depression and poor linkage to care: results from the Steps Study. *AIDS Behav.*, [S.I.], v. 15, n. 6, p. 1161-70, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST/Aids. Manual de Assistência Psiquiátrica em HIV/Aids. Brasília, 2000.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica. Brasília, 2002.
- 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. Brasília, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico AIDS-DST 2010. Brasília, 2010.
- CABALLERO, J.; NAHATA, M. C. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of depression in adults with HIV. *Ann. Pharmacotherapy*, [S.I.], v. 39, n. 1, p. 141-5, 2005.
- CAMPOS, L. N.; GUIMARÃES, M. D. C.; REMIEN, R. H. Anxiety and Depression Symptoms as Risk Factors for Non-adherence to Antiretroviral Therapy in Brazil. *AIDS Behav.*, [S.I.], v. 14, n. 2, p. 289-99, 2010.
- CARDOSO, L. R. D.; MALBERGIER, A.; FIGUEIREDO, T. F. B. O consumo de álcool como fator de risco para a transmissão das DSTs/HIV/Aids. *Rev. psiquiatr. clín.*, [online], v. 35, suppl. 1, 2008.
- CLUCAS, C.; SIBLEY, E.; HARDING, R. et al. A systematic review of Interventions for anxiety in people with HIV. *Psychol Health Med.*, [S.I.], v. 16, n. 5, p. 528-47, 2011.
- CATALAN, J.; HARDING, R.; SIBLEY, E. et al. HIV infection and mental health: suicidal behaviour--systematic review. *Psychol Health Med.*, [S.I.], v. 16, n. 5, p. 588-611, 2011.
- CHANDER, G.; HIMELHOCH, S.; MOORE, R. Substance Abuse and Psychiatric disorder in HIV-Positive Patients. *Drugs*, [S.I.], v. 66, n. 6, p. 769-789, 2006.
- CARRICO, A. W.; RILEY, E. D.; JOHNSON, M. O. et al. Psychiatric risk factors for HIV disease progression: the role of inconsistent patterns of antiretroviral therapy utilization. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 56, n. 2, p. 146-50, 2011.
- CARRICO, A. W.; JOHNSON, M. O.; MORIN, S. F. et al. Stimulant use is associated with immune activation and depleted tryptophan among HIV-positive persons on anti-retroviral therapy. *Brain Behav. Immun.*, [S.I.], v. 22, p. 1257-1262, 2008.

DELORENZE, G. N.; SATRE, D. D.; QUESENBERRY, C. P. Mortality after diagnosis of psychiatric disorders and co-occurring substance use disorders among HIV-infected patients. AIDS Patient Care STDs, [S.I.], v. 24, n. 11, p. 705-12, 2010.

DUVAL, X.; BARON, G.; GARELIK, D. et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multisite cross-sectional study. Antivir. Ther., v. 13, n. 3, p. 389-97, 2008.

FEKETE, E. M.; ANTONI, M. H.; LOPEZ, C. et al. Stress buffering effects of oxytocin on HIV status in low-income ethnic minority women. Psychoneuroendocrinology., [S.I.], v. 36, n. 6, p. 881-90, 2011.

GABLER, T.; YUDELOWITZ, B.; MAHOMED, A. Overdose with HAART: are we managing these patients adequately? S. Afr. Med J., [S.I.], v. 101, n. 8, p. 520-1, 2011.

HASSE, B.; LEDERGERBER, B.; HIRSCHL, B et al. Swiss HIV Cohort Study. Frequency and determinants of unprotected sex among HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 51, n. 11, p. 1314-22, 2010.

HEAPHY, E. L. G.; LOUE, S.; SAJATOVIC, M. et al. Impact of psychiatric and social characteristics on HIV sexual risk behavior in Puerto Rican women with severe mental illness. Soc. Psychiat. Epidemiol., [S.I.], v. 24, 2009.

HENRICH, T. J.; LAUDER, N.; DESAI, M. M. et al. Association of alcohol abuse and injection drug use with immunologic and virologic responses to HAART in HIV-positive patients from urban community health clinics. J. Community Health, [S.I.], v. 33, n. 2, p. 69-77, 2008.

HOLLON, S. D.; JARRETT, R. B.; NIERENBERG, A. A. et al. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? J. Clin. Psychiatry, [S.I.], v. 66, n. 4, p. 455-68, 2005.

JANG, G. R.; HARRIS, R. Z. Drug interactions involving ethanol and alcoholic beverages. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., [S.I.], v. 3, n. 5, p. 719-31, 2007.

JOHNSON, W. D.; DIAZ, R. M.; FLANDERS, W. D. et al. Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. Cochrane Datab. System. Reviews, [S.I.], v. 16, n. 3, 2008.

JOHNSON, M. O.; CHARLEBOIS, E.; MORIN, S. F. et al. Effects of a behavioral intervention on antiretroviral medication adherence among people living with HIV: the healthy living project randomized controlled study. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., [S.I.], v. 46, n. 5, p. 574-80, 2007.

JOINT UNITED NATION PROGRAM ON HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the global AIDS epidemic 2010. Disponível em: <http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm>.

KALICHMAN, S. C.; SIMBAYI, L. C.; KAUFMAN, M. et al. Alcohol use and sexual risks for HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: systematic review of empirical findings. Prev. Sci., [S.I.], v. 8, n. 2, p. 141-151, 2007.

KEISER, O.; SPOERRI, A.; BRINKHOF, M. W. G. et al., for the Swiss HIV Cohort Study and the Swiss National Cohort. Suicide in HIV-infected individuals and the general population in Switzerland, 1988-2008. Am. J. Psychiatry, [S.I.], v. 167, p. 143-150, 2010.

KIM, T. W.; PALEPU, A.; CHENG, D. M. et al. Factors associated with discontinuation of antiretroviral therapy in HIV-infected patients with alcohol problems. AIDS Care, [S.I.]; v. 8, p. 1039-47, 2007.

KOSEL, B. W.; AWEKA, F. T. ; BENOWITZ, N. L. et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. AIDS., [S.I.], v. 16, n. 4, p. 543-50, 2002.

LANGFORD, D.; BARON, D.; JOY, J. et al. Contributions of HIV infection in the hypothalamus and substance abuse/use to HPT dysregulation. Psychoneuroendocrinology, [S.I.], v. 36, n. 5, p. 710-9, 2011.

LESERMAN, J. The effects of stressful life events, coping, and cortisol on HIV infection. CNS Spectr., [S.I.], v. 8, n. 1, p. 25-30, 2003.

LESERMAN, J.; PETITTO, J. M.; GU, H. et al. Progression to AIDS, a clinical AIDS condition and mortality: psychosocial and physiological predictors. Psychol. Med., [S.I.], v. 32, n. 6, p. 1059-73, 2002.

LESERMAN, J. Role of depression, stress, and trauma in HIV disease progression. Psychosom. Med., [S.I.], v. 70, n. 5, p. 539-45, 2008.

MAES, M.; KUBERA, M.; OBUCHOWICZWA, E. et al. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. Neuro Endocrinol. Lett., [S.I.], v. 32, n. 1, p. 7-24, 2011.

MALBERGIER, A.; CARDOSO, L. R. D. Problemas específicos: álcool e HIV/AIDS. In: ANDRADE, A. G.; ANTHONY, J. C.; SILVEIRA, C. M. (Org.). Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual. São Paulo: Minha Editora, 2009. 1. ed., v. 1, p. 123-138.

MALBERGIER, A.; SCHOFFEL, A. C. Tratamento de depressão em indivíduos infectados pelo HIV. Rev. Bras. Psiquiatr., [online], v. 23, n. 3, 2001.

MARTELL, C. R.; ADDIS, M. E.; JACOBSON, N. S. Depression in context: strategies for guided action. New York: W. W. Norton, 2001.

MCDOWELL, J. A.; CHITTICK, G. E.; STEVENS, C. P. et al. Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob. Agents Chemother.*, [S.I.], v. 44, n. 6, p. 1686-90, 2000.

MEADE, C. S.; CONN, N. A.; SKALSKI, L. M. et al. Neurocognitive impairment and medication adherence in HIV patients with and without cocaine dependence. *J. Behav. Med.*, [S.I.], v. 34, n. 2, p. 128-38, 2011.

MEADE, C. S.; SIKKEMA, K. J. HIV risk behavior among adults with severe mental illness: a systematic review. *Clin. Psychol. Rev.*, [S.I.], v. 25, p. 433-457, 2005.

MELLO, V. A.; SEGURADO, A. C.; MALBERGIER, A. Depression in women living with HIV: clinical and psychosocial correlates. *Arch. Womens Ment. Health*, v. 16, 2009.

MICHEL, L.; CARRIERI, M. P.; FUGON, L. et al. Harmful alcohol consumption and patterns of substance use in HIV-infected patients receiving antiretrovirals (ANRS-EN12-VESPA Study): relevance for clinical management and intervention. *AIDS Care.*, [S.I.], v. 22, n. 9, p. 1136-45, 2010.

MONDY, K. E.; GOTTDIENER, J.; OVERTON, E. T. et al. High Prevalence of Echocardiographic Abnormalities among HIV-infected Persons in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 52, n. 3, p. 378-86, 2011.

MOSACK, K. E.; LANCE, S.; WEINHARDT, L. S. et al. Influence of Coping, Social Support, and Depression on Subjective Health Status Among HIV-Positive Adults With Different Sexual Identities. *Behav. Med.*, [S.I.], v. 34, n. 4, p. 133-144, 2009.

NEBLETT, R. C.; HUTTON, H. E.; LAU, B. et al. Alcohol consumption among HIV-infected women: impact on time to antiretroviral therapy and survival. *J. Womens Health (Larchmt.)*, [S.I.], v. 20, n. 2, p. 279-86, 2011.

OLIVEIRA, A. M.; COSTA, L. F.; FONSECA, C. A. A farmáco-psiquiatria e as reações adversas no uso de anti-retrovirais. *Rev. Eletr. Farmácia*, [S.I.], v. 3, n. 2, p. 31-33, 2006.

PENG, E. Y.; YEH, C. Y.; LYU, S. Y. et al. Prevalence and correlates of lifetime suicidal ideation among HIV-infected male inmates in Taiwan. *AIDS Care*, [S.I.], v. 22, n. 10, p. 1212-20, 2010.

POWELL, V. B.; ABREU, N.; OLIVEIRA, I. R. et al. Terapia cognitivo-comportamental da depressão. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, [S.I.], v. 30, Supl. II, p. S73-80, 2008.

RABKIN, J. G. Depression high among HIV-positive patients. Rates are more than five times greater. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, [S.I.], v. 5, n. 4, p. 163-71, 2008.

REID, S. D.; MALOW, R. M.; ROSENBERG, R. Alcohol, Drugs, Sexual Behavior, and HIV in Trinidad and Tobago: The Way Forward. *J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care (Chic)*, v. 4, 2011.

SARI, L.; REISNER, M. A.; MATTHEW, J. et al. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Tropics HIV Med.*, [S.I.], v. 17, n. 1, p. 14-25, 2009.

SKEER, M. R.; MIMIAGA, M. J.; MAYER, K. H. et al. Patterns of Substance Use Among a Large Urban Cohort of HIV-Infected Men Who Have Sex With Men in Primary Care. *AIDS Behav.*, v. 15, 2011. [Epub ahead of print].

STUMPF, B. P.; ROCHA, F. L.; PROIETTI, A. B. F. C. Infecções virais e depressão. *J. Bras. Psiquiatr.*, [S.I.], v. 55, n. 2, p. 132-141, 2006.

SWAAB, D. F.; BAO, A. M.; LUCASSEN, P. J. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res. Rev.*, [S.I.], v. 4, n. 2, p. 141-94, 2005.

TSAI, A. C.; WEISER, S. D.; PETERSEN, M. L. et al. A marginal structural model to estimate the causal effect of antidepressant medication treatment on viral suppression among homeless and marginally housed persons with HIV. *Arch. Gen. Psychiatry*, [S.I.], v. 67, n. 12, p. 1282-90, 2010.

THOMAS, G.; LUNGU, E. M. A two-sex model for the influence of heavy alcohol consumption on the spread of HIV/AIDS. *Math. Biosci. Eng.*, [S.I.], v. 7, n. 4, p. 871-904, 2010.

VENKATESH, K. K.; SRIKRISHNAN, A. K.; MAYER, K. H. et al. Predictors of nonadherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected South Indians in clinical care: implications for developing adherence interventions in resource-limited settings. *AIDS Patient Care STDs*, [S.I.], v. 24, n. 12, p. 795-803, 2010.

YUEN, G. J.; WELLER, S.; PAKES, G. E. A review of the pharmacokinetics of abacavir. *Clin. Pharmacokinet.*, [S.I.], v. 47, n. 6, p. 351-71, 2008.

WEBB, M. S.; VANABLE, P. A.; CAREY, M. P. et al. Medication adherence in HIV-infected smokers: the mediating role of depressive symptoms. *AIDS Educ. Prev.*, [S.I.], v. 21, Suppl. 3, p. 94-105, 2009.

ZANGERLE, R.; WIDNER, B.; QUIRCHMAIR, G. et al. Fuchs D: Effective antiretroviral therapy reduces degradation of tryptophan in patients with HIV-1 infection. *Clin. Immunol.*, [S.I.], v. 104, p. 242-247, 2002.



5. Preparação do paciente para o tratamento

5.1. Adesão

Definição e avaliação da adesão

A adesão a um medicamento envolve sua tomada na dose e frequência prescritas. Por outro lado, além do uso correto de medicamentos a adesão ao tratamento, compreendida de modo integral, envolve também a realização de exames e consultas conforme solicitados. É importante, assim, que se considerem os seguintes fatores na abordagem de adesão:

- Comparecimento às consultas agendadas com a equipe multidisciplinar;
- Realização de exames de seguimento em tempo oportuno;
- Retirada dos medicamentos na data prevista;
- Tomar doses do medicamento em quantidade e horários corretos;
- Não encerrar o medicamento antes do tempo indicado;
- Não ajustar a dose por conta própria.

Ressalta-se que a má adesão é uma das principais causas de falha terapêutica. Ainda que não tenha sido estabelecida uma relação direta entre níveis de adesão e eficácia dos diferentes antirretrovirais, de maneira geral, a maioria dos estudos aponta como necessária a tomada de pelo menos 80% das doses para que se obtenha resposta terapêutica adequada.

Um dos métodos mais utilizados para estimar a adesão ao tratamento na prática clínica é o autorrelato do paciente. Embora essa abordagem tenda a superestimar a adesão, sugere-se a sua utilização de maneira rotineira pelos integrantes da equipe de saúde que prestam o atendimento ao paciente.

Algumas perguntas que podem ser utilizadas na abordagem da adesão:

- Quantas vezes você perdeu doses de medicação nas últimas quatro semanas: todos os dias, mais que uma vez por semana, uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas ou nunca?
- Você perdeu mais de uma dose em sequência?

Fatores associados à adesão

A adesão é um processo dinâmico e multifatorial que abrange aspectos físicos, psicológicos, sociais, culturais e comportamentais, e que requer decisões compartilhadas e corresponsabilizadas entre a pessoa que vive com HIV, a equipe de saúde e a rede social.

É muito importante que o paciente conheça as características da doença e entenda claramente o objetivo da terapia antirretroviral e participe da decisão de iniciá-la, compreendendo a importância da tomada continuada e correta do medicamento, a fim de atingir uma adequada supressão da replicação virológica. Ainda, é essencial que o paciente tenha conhecimentos básicos sobre a doença, as formas de transmissão, o significado e a utilidade dos exames laboratoriais (como a contagem de linfócitos T-CD4 e a carga viral) e os possíveis efeitos adversos em curto e longo prazo relacionados à TARV. Tendo acesso às informações e promovendo a própria autonomia, o paciente se fortalece para enfrentar as adversidades trazidas pela doença e seu tratamento.

A avaliação médica e psicossocial do paciente permite identificar os modos de enfrentamento, as dificuldades de aceitação e de viver com o diagnóstico positivo para HIV. A equipe de saúde deve levar em consideração esses aspectos na elaboração do plano terapêutico. Ainda, alguns fatores podem facilitar ou dificultar a adesão:

Fatores que facilitam a adesão

- Esquemas terapêuticos simplificados, como doses fixas combinadas, que permitem o uso de diferentes medicamentos em um mesmo comprimido
- Conhecimento e compreensão sobre a enfermidade e o tratamento
- Acolhimento e escuta ativa do paciente pela equipe multidisciplinar
- Vínculo com os profissionais de saúde, equipe e o serviço de saúde
- Capacitação adequada da equipe multidisciplinar
- Acesso facilitado aos ARV por meio do funcionamento e localização adequada da UDM
- Parceria com Organizações da Sociedade Civil (OSC)
- Apoio social

Fatores que dificultam a adesão (esquema, serviço e paciente)

- Complexidade do regime terapêutico (diferentes drogas, quantidade de doses)
- Precariedade ou ausência de suporte social
- Baixa escolaridade
- Não aceitação da soropositividade
- Presença de transtornos mentais, como ansiedade e depressão
- Efeitos colaterais do medicamento
- Relação insatisfatória do usuário com o profissional de saúde e serviços prestados
- Crenças negativas e informações inadequadas referentes ao tratamento e à doença
- Dificuldade de adequação à rotina diária do tratamento
- Abuso de álcool e outras drogas
- Falta de recursos humanos na equipe
- Dificuldade de transporte do paciente
- Falta de material educativo
- Medo de sofrer com a discriminação
- Dificuldade de acesso ao serviço e aos medicamentos
- Faixa etária do paciente (criança, adolescente e idoso)
- Estigma relacionado à maternidade/paternidade para PVHA
- Exclusão social

Ações estratégicas de adesão

As atividades dos serviços de saúde devem ser organizadas de forma a facilitar a adesão dos usuários não só ao tratamento, mas ao próprio serviço, oferecendo alternativas de atendimento diversificadas e estabelecendo fluxo diferenciado para pessoas com maiores dificuldades. Para tanto, alguns fatores merecem especial atenção: flexibilidade de horário, atenção diferenciada para os diversos grupos populacionais e garantia de cuidado multidisciplinar.

Ações estratégicas de adesão (monitoramento e otimização)

- Atendimento individual com foco na adesão
- Interconsulta ou consulta conjunta de profissionais
- Tratamento diretamente observado (convencional ou modificado)
- Realização de grupos terapêuticos, operativos, temáticos e de convivência
- Realização de atividades em sala de espera
- Estimular o uso de dispositivos e técnicas para adesão (porta-pílula, diários, alarmes, tabelas e mapas de doses, materiais educativos)
- Dose individualizada com identificação no rótulo sobre a tomada (horário e interação com alimentos) por meio de figuras ilustrativas para os usuários com maior dificuldade de entendimento
- Autorregistro da adesão (relatório ou questionários)
- Utilização do SICLOM para monitoramento de retirada do medicamento
- Utilização da abordagem consentida para busca de faltosos e abandono de tratamento

Três momentos da terapia antirretroviral merecem especial atenção e cuidado da equipe multidisciplinar na abordagem do paciente: início da terapia; mudança de esquema terapêutico; e retorno de abandono. Em cada um desses momentos, é recomendado que todos os usuários, mesmo aqueles que entendem e aceitam o tratamento e que são pacientes já aderentes à terapia e conhecedores de sua condição e da doença, passem por consultas individuais com profissionais da equipe, conforme a identificação de suas necessidades, emergentes em cada momento.

Ressalta-se também a necessidade de se observar as condições e realidades de cada paciente para desenhar juntamente com ele e a equipe multidisciplinar um Planejamento Terapêutico adequado à sua rotina, vivência, cultura,

religião, hábitos sociais. Nesse contexto, faz-se necessário observar também se o esquema prescrito contempla a realidade do usuário (ex: pensar na troca de esquema terapêutico para moradores de rua, em relação aos ARV que necessitam de armazenamento em geladeira).

Recomenda-se que a equipe multidisciplinar realize reuniões periódicas para encaminhamentos, discussão de casos clínicos, visitas médicas a pacientes internados, atendimentos ambulatoriais multidisciplinares, a fim de harmonizar opiniões sobre o tratamento mais adequado para o usuário.

O abandono da TARV pode ocorrer em paralelo ao abandono do acompanhamento clínico, incluindo o comparecimento às consultas, a realização de exames e qualquer outra ação relacionada ao autocuidado.

Cabe à equipe de saúde identificar dificuldades na tomada dos medicamentos que podem futuramente acarretar abandono de tratamento, bem como prestar orientações específicas e adotar medidas profiláticas e terapêuticas quanto ao manejo de efeitos adversos e toxicidades, dependência química e depressão.

Nessa perspectiva, a abordagem consentida coloca-se como uma estratégia de intervenção, que deve ser discutida e organizada com a participação de todos os membros da equipe de saúde, observando os princípios éticos e legais da ação.

Para cuidadores, tanto de crianças e adolescentes quanto de idosos, é importante que, além do cuidador, o usuário esteja presente às consultas, para entender a doença e sua condição e auxiliar no processo de evolução da terapia e na adesão ao tratamento.

Para adolescentes, podem ser realizadas consultas reservadas sem a presença dos pais, promovendo um ambiente favorável à abertura do diálogo entre a equipe e o adolescente.

O abuso de álcool e outras drogas pode prejudicar a adesão. No entanto, os usuários dessas substâncias, se devidamente orientados na perspectiva da redução de danos, podem incorporar o tratamento em seu cotidiano e melhorar sua qualidade de vida.

Os serviços de saúde devem considerar que em cada população existem grupos que vivem de forma diferente, ou seja, cada grupo ou classe social ou região têm seus problemas específicos, diferenças no modo de viver, adoecer e ter oportunidades de satisfazer suas necessidades de vida.

O suporte social pode ser disponibilizado por familiares, amigos, pessoas de grupo religioso ou integrantes de instituições, profissionais de serviços de saúde e pessoas de organizações da sociedade civil (OSC).

Uma estratégia que tem se mostrado muito eficiente na adesão ao tratamento da aids, além das consultas individuais com profissionais da equipe, é a interação por meio de atividades coletivas em grupos.

A abordagem da adesão em grupos é uma prática em saúde que se fundamenta no trabalho coletivo, na interação e no diálogo. Tem caráter informativo, reflexivo e de suporte. Sua finalidade é identificar dificuldades, discutir possibilidades e encontrar soluções adequadas para problemas individuais e/ou coletivos, que estejam dificultando a adesão ao tratamento.

Habitualmente são grupos abertos e conduzidos por profissionais da própria equipe, nos quais o tema adesão ao tratamento é abordado, assim como nutrição e atividades físicas, além de outros temas de interesse. Essa estratégia é uma ação de fácil execução podendo ser realizada em vários ambientes, inclusive ao ar livre.

Promover adesão ao tratamento não traduz apenas uma abordagem medicamentosa, mas deve também consolidar distintas dimensões, como: o protagonismo das PVHA, a mobilização social como forma de enfrentar preconceitos e discriminações, o estabelecimento de vínculo com a equipe de saúde, o acesso à informação e insumos de prevenção, qualidade na assistência, acompanhamento clínico-laboratorial, adequação do tratamento às necessidades individuais e o compartilhamento das decisões relacionadas à saúde, inclusive para pessoas que não fazem uso de terapia antirretroviral.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de Adesão ao Tratamento para pessoas vivendo com HIV e aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2008a. 130 p., II. Série A, Normas e Manuais Técnicos; Série Manuais, n. 84.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV, 2008. Brasília: Ministério da Saúde, 2008b. 244 p., II. Série Manuais, n. 2.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/Aids: recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 224 p., II. Série A, Normas e Manuais Técnicos.

5.2. Prevenção Positiva

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

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

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

5.3. Nutrição

A alimentação saudável fornece os nutrientes necessários ao funcionamento do organismo, preserva o sistema imunológico, melhora a tolerância aos antirretrovirais e favorece a sua absorção, previne os efeitos colaterais dos medicamentos e auxilia no seu controle, promove a saúde e melhora o desempenho físico e mental.

Para suprir as demandas nutricionais e garantir o consumo adequado de alimentos, é necessário fornecer orientações alimentares adequadas e seguras, mediante a educação nutricional.

O fornecimento adequado de proteínas, carboidratos, lipídios, minerais, fibras e água é essencial para a manutenção do desempenho e da composição corporal, seja para o ganho de massa muscular e/ou para a redução de gordura corporal.

Orientações nutricionais devem ser realizadas a partir do diagnóstico da infecção pelo HIV e necessitam estar articuladas com um programa de exercícios físicos. Devem-se considerar o estágio da infecção pelo HIV e as patologias associadas, tais como diabetes, hipertensão, obesidade, lipodistrofia, estilo de vida e atividade física habitual.

O acompanhamento nutricional realizado por nutricionista é importante na orientação e planejamento de uma alimentação saudável, sempre que possível, mas as orientações nutricionais devem ser incorporadas às atividades de rotina de toda a equipe multiprofissional.

Recomendações dietéticas gerais para a PVHA:

- Fracionar a alimentação em três refeições e dois lanches ao dia.
- Adotar alimentação balanceada, com cereais, carnes, leite, ovos, frutas, legumes e vegetais, e diminuir o consumo de gorduras saturadas.
- Consumir alimentos ricos em ferro, tais como carne vermelha magra, legumes e vegetais de cor verde-escura.
- Consumir frutas e vegetais ricos em vitamina C (laranja, mamão, caju, acerola, kiwi).
- Consumir alimentos ricos em cálcio, como leite, coalhada, queijos, iogurtes, couve, gergelim, castanha-do-pará.
- Consumir cereais integrais como arroz, pão, aveia, trigo e quinua.
- Tomar 2 litros de água ao dia, no mínimo.
- Mastigar bem os alimentos e procurar fazer as refeições em lugares tranquilos. Estabelecer horários fixos para as refeições.
- Evitar a ingestão de grandes quantidades de café, chá preto, chocolate e alimentos com aditivos, como conservantes e corantes.
- Diminuir a quantidade de sal nos alimentos.
- Procurar evitar o consumo de bebidas alcoólicas e cigarros.
- Evitar o consumo de refrigerantes, doces, alimentos gordurosos e frituras em geral.

No momento da prescrição, é importante que o médico esclareça o paciente sobre as recomendações dos ARV em relação à ingestão ou não de alimentos, especialmente aqueles que requerem ingestão de alimentos gordurosos, para melhor absorção dos medicamentos. É essencial informar que esses alimentos gordurosos devem ser constituídos de gorduras não saturadas (protetoras), preferencialmente azeite, abacate e frutos secos.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília, 2006. 210 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 130 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e Aids. Brasília, 2007. 31 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual clínico de alimentação e nutrição na assistência a adultos infectados pelo HIV. Brasília, 2006. 88 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Alimentação e nutrição para pessoas que vivem com HIV e Aids. Brasília, 2006. 60 p.

HERNANDEZ, A. J.; NAHAS, R. M. Modificações dietéticas, reposição hídrica, suplementos alimentares e drogas: comprovação da ação ergogênica e potenciais riscos para a saúde. Rev. Bras. Med. Esporte, [S.I.], v. 15, n. 3, p. 1-12, 2009.

PANZA, V. P.; COELHO, M. S. P. H.; PIETRO, P. F. et al. Consumo alimentar de atletas: reflexões sobre recomendações nutricionais, hábitos alimentares e métodos para avaliação do gasto e consumo energéticos. Rev. Nutrição, Campinas, v. 20, n. 6, p. 681-692, 2007.

PURCINO, L. S.; LEME, P. A. F. Risco cardiovascular, nutrição e qualidade de vida. In: MENDES, R. T.; VILARTA, R.; GUTIERREZ, G. L. Qualidade de vida e cultura alimentar. Campinas: Ipê Editorial, 2009. p. 23-30.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Departamento de Aterosclerose. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol., [S.I.], v. 88, supl. I, 2007.

5.4. Atividade física e exercício

A maioria dos estudos sobre atividade física para PVHA descreve os benefícios da prática de exercícios físicos sobre o estado clínico geral, capacidade funcional e aptidão física relacionada à saúde, assim como sobre diversos aspectos psicológicos. Apesar de algumas limitações nos estudos, principalmente quanto à falta de um grupo-controle para a comparação, vale destacar que os principais benefícios evidenciados da prática do exercício físico para as PVHA são:

- Não diminui a contagem do número de linfócitos T-CD4+, quando bem orientado e prescrito, com acompanhamento;
- Melhora a composição corporal tanto de pacientes em TARV como em acompanhamento, com diminuição da gordura da região central e da massa gorda total e aumento da massa magra total;
- Melhora a aptidão cardiorrespiratória, aumentando o VO₂ máximo;
- Melhora a força e a resistência muscular;
- Diminui a ansiedade e depressão;
- Estimula a aquisição de hábitos de vida saudáveis.

O objetivo maior é aumentar o nível de atividade física das PVHA e a prática sistematizada de exercícios físicos, desde o momento inicial do acompanhamento das pessoas assintomáticas e em tratamento, com o intuito de trabalhar a prevenção de agravos e auxiliar no tratamento complementar aos eventos adversos da infecção pelo HIV e da medicação antirretroviral.

A atividade física e a prática regular de exercícios (treinamento físico) aumentam a disposição e a autoestima, além de ajudarem a prevenir os problemas causados pela lipodistrofia (dislipidemia, resistência à insulina, osteoporose) e as doenças cardiovasculares.

Os benefícios da prática incluem:

- Melhora da qualidade de vida, capacidade cardiorrespiratória e força muscular;
- Prevenção da osteoporose;
- Controle de peso, diabetes e dislipidemia;
- Melhora transitória do sistema imunológico;
- Menor incidência de estresse e depressão;
- Melhora do estado nutricional (IMC);
- Melhora da composição e imagem corporal.

Pacientes clinicamente estáveis poderão praticar exercícios físicos, desde que submetidos a avaliação e liberados pelo médico que os acompanham. Deverão ser avaliados o risco cardiovascular (pelo Escore de Risco de Framingham) e outras comorbidades relacionadas ao desenvolvimento de doença cardiovascular, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo II e obesidade.

Além disso, deverão ser avaliadas situações em que os exercícios físicos estejam contraindicados, tais como:

- Imunodeficiência avançada na presença de infecção oportunista;
- Presença de comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo II não controladas;
- Hepatopatia grave com plaquetopenia (risco de sangramento);
- Alto risco cardiovascular (> 20%) ou outras situações clínicas analisadas pelo médico.

Referências

- AGIN, D. et al. Effects of whey protein and resistance exercise on body cell mass, muscle strength, and quality of life in women with HIV. AIDS, [S.I.], v. 15, n. 18, p. 2431-40, 2001.
- LINDEGAARD, B. et al. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. J. Clin. Endocr. Metabolism, [S.I.], v. 93, n. 10, p. 3860-9, 2008.
- ROUBENOFF, R. et al. A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. AIDS, [S.I.], v. 13, n. 11, p. 1373-5, 30 Jul. 1999.
- ROUBENOFF, R. et al. Short-term progressive resistance training increases strength and lean body mass in adults infected with human immuno deficiency virus. AIDS, [S.I.], v. 13, n. 2, p. 231-9, 4 Feb. 1999.
- ROUBENOFF, R.; WILSON, I. B. Effects of resistance training on self-reported physical functioning in HIV infection. Med. Sci. Sports Exercise, [S.I.], v. 33, n. 11, p. 1811-7, Nov. 2001.
- SATTLER, F. R. et al. Metabolic effects of nandrolone decanoate and resistance training in men with HIV. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., [S.I.], v. 283, p. 1214-1222, 2002.
- WILSON, I. B. et al. Changes in lean body mass and total body weight are weakly associated with physical functioning in patients with HIV infection. HIV Med., [S.I.], v. 3, n. 4, p. 263-70, Oct. 2002.
- WILSON, I. B. et al. Relation of lean body mass to health-related quality of life in persons with HIV. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., [S.I.], v. 24, n. 2, p. 137-46, 1 Jun. 2000.
- YARASHESKI, K. E. et al. Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy. J. Appl. Physiol., [S.I.], v. 90, n. 1, p. 133-8, Jan. 2001.

5.5. Transição do ambulatório de adolescentes para o de adultos

O acesso universal à TARV proporcionou aumento na sobrevida e na qualidade de vida de crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical, de modo que hoje se observa uma quantidade significativa de adolescentes e adultos jovens vivendo com HIV/aids que chegam aos serviços de adultos.

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

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

É importante que a transição não seja determinada apenas pela faixa etária, mas pelo preparo e amadurecimento do adolescente. Portanto, esse momento deve ser tratado de forma cuidadosa, visando à adaptação do adolescente à nova etapa do seu cuidado.

Não há um modelo único de transição aplicável a todos os serviços. Um modelo bem-sucedido geralmente baseia-se em uma transferência gradual do serviço pediátrico para o serviço de atenção a adultos, o que requer flexibilidade e interação entre ambos.

Referências

- AIDS Institute. New York State Department of Health. HIV Clinical Guidelines and Best Practices from New York State. Transitioning HIV- infected adolescents into adult care. Nova Iorque, 2011.
- BETZ, C. L. Adolescent transitions: a nursing concern. *Pediatr. Nurs.*, [S.I.], v. 24, p. 23-8, 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- ROSEN, D. S.; BLUM, R. W.; BRITTO, M. et al. Society for Adolescent Medicine. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J. Adolesc. Health.*, [S.I.], v. 33, p. 309-11, 2003.



6. O que esperar nos primeiros meses de TARV

Os seis primeiros meses do início da TARV são especialmente importantes. A melhora clínica e imunológica, assim como a supressão viral são esperados nos indivíduos aderentes à TARV. Entretanto, podem ocorrer infecções oportunistas e/ou a Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIR), bem como desenvolvimento precoce de reação às drogas, como hipersensibilidade, especialmente nos primeiros três meses de tratamento.

Ainda que a TARV signifique diminuição importante na mortalidade, os níveis de mortalidade são maiores nos primeiros três meses de tratamento, principalmente em pacientes que iniciam o tratamento com doença avançada e severa imunodeficiência, na presença de coinfecções e/ou comorbidades, baixos índices de hemoglobina, baixo IMC, desnutrição ou níveis muito baixos de linfócitos T-CD4+.

6.1. Síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIR)

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

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

A SIR pode se apresentar como agravamento de uma doença já diagnosticada, como no caso da tuberculose, tradicionalmente cursando com aumento de linfonodos, bem como o aparecimento de uma doença não diagnosticada previamente, exacerbando uma doença subclínica preexistente.

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

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

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

Uma vez que não existem critérios bem estabelecidos para o diagnóstico de SIR, normalmente é necessária uma combinação de achados para orientar a suspeita clínica (Quadro 1).

Quadro 1. Critérios para suspeita clínica de Síndrome da Reconstituição Imune

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

O Quadro 2 resume as principais apresentações de SIR conforme as infecções oportunistas.

Quadro 2. Apresentação da SIR conforme as infecções oportunistas

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

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

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

Referências

- ABERG, J. A.; CHIN-HONG, P. V.; McCUTCHAN, A. Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with human immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 35, p. E8-E13, 2002.
- ADULT PREVENTION AND TREATMENT OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS GUIDELINES WORKING GROUP. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents [Draft]. [S.I.], 18 Jun. 2008. p. 1-289.
- BATTEGAY, M.; FEHR, J.; FLÜCKIGER, U. et al. Antiretroviral therapy of late presenters with advanced HIV disease. *J. Antimicrob. Chemother.*, [S.I.], v. 62, p. 41-44, 2008.
- BATTEGAY, M.; NÜESCH, R.; HIRSCHL, B. et al. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect. Dis.*, [S.I.], v. 6, p. 280-287, 2006.
- BOULWARE, D.; MEYA, D.; BERGEMANN, T. et al. Inflammatory biomarkers in serum predict HIV immune reconstitution inflammatory syndrome and death after cryptococcal meningitis. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 16., 2009, Montreal. Annals... Montréal: CROI Foundation, 2009.
- BREEN, R. A.; SMITH, C. J.; BETTINSON, H. et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax*, [S.I.], v. 59, p. 704-707, 2004.
- BRETON, G.; DUVAL, X.; ESTELLAT, C. et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 39, p. 1709-1712, 2004.
- FELLER, L.; ANAGNOSTOPOULOS, C.; WOOD, N. H. et al. Human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma as an immune reconstitution inflammatory syndrome: A literature review and case report. *J. Periodontal*, [S.I.], v. 79, p. 362-368, 2008.
- FRENCH, M. A.; PRICE, P.; STONE, S. F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*, [S.I.], v. 18, p. 1615-1627, 2004.
- GRANT, P.; KOMAROW, L.; SERETI, I. et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome and mortality during a randomized trial of early versus deferred ART in the setting of acute opportunistic infections. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 16., 2009, Montréal. Annals... Montréal: CROI Foundation, 2009. ACTG A5164.
- GRAY, F.; BAZILLE, C.; ADLE-BIASSETTE, H.; et al. Central nervous system immune reconstitution disease in acquired immunodeficiency syndrome patients receiving highly active antiretroviral treatment. *J. Neurovirol.*, [S.I.], v. 11, Suppl. 3, p. 16-22, 2005.
- KAMBUGU, A.; MEYA, D. B.; RHEIN, J. et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 46, p. 1694-1701, 2008.
- KARAVELLAS, M. P.; PLUMMER, D. J.; MACDONALD, J. C. et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 179, p. 697-700, 1999.
- LAWN, S. D.; BEKKER, L. G.; MILLER, R. F. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect. Dis.*, [S.I.], v. 5, p. 361-373, 2005.
- LAWN, S. D.; BEKKER, L. G.; MYER, L. et al. Cryptococcal immune reconstitution disease: A major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme. *AIDS*, [S.I.], v. 19, p. 2050-2052, 2005.
- LAWN, S. D.; MYER, L.; BEKKER, L. G. et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: Incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS*, [S.I.], v. 21, p. 335-341, 2007.

LAWN, S. D.; WOOD, R. Hepatic involvement with tuberculosis-associated immune reconstitution disease. AIDS, [S.I.], v. 21, p. 2362-2363, 2007.

LORTHOLARY, O.; FONTANET, A.; MÉMAIN, N, et al. for the French Cryptococcosis Study Group. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. AIDS, [S.I.], v. 19, p. 1043-1049, 2005.

MEINTJES, G.; RANGAKA, M. X.; MAARTENS, G. et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 48, p. 667-676, 2009.

PHILLIPS, P.; BONNER, S.; GATARIC, N. et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: Spectrum of disease and long-term follow-up. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 41, p. 1483-1497, 2005.

ROBERTSON, J.; MEIER, M.; WALL, J. et al. Immune reconstitution syndrome in HIV: Validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 42, p. 1639-1646, 2006.

SAFDAR, A.; RUBOCKI, R. J.; HORVATH, J. A. et al. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: Impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 35, p. 1250-1257, 2002.

SCHIFFER, J. T.; STERLING, T. R. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: A decision analysis. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., [S.I.], v. 44, p. 229-234, 2007.

SCHRIER, R. D., SONG, M. K.; SMITH, I. L. et al. Intraocular viral and immune pathogenesis of immune recovery uveitis in patients with healed cytomegalovirus retinitis. Retina, [S.I.], v. 26, p. 165-169, 2006.

SHANKAR, E. M.; VIGNESH, R.; VELU, V. et al. Does CD4+CD25+foxp3+ cell (Treg) and IL-10 profile determine susceptibility to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV disease? J. Inflamm., London, v. 5, p. 2, 2008.

SHELBYNE, S. A. 3rd; DARCY, J.; WHITE, A. C. Jr. 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., [S.I.], v. 40, p. 1049-1052, 2005.

SHELBYNE, S. A.; MONTES, M.; HAMILL, R. J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: More answers, more questions. J. Antimicrob. Chemother., [S.I.], v. 57, p. 167-170, 2006.

SHELBYNE, S. A.; VISNEGARWALA, F.; DARCY, J. et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS, [S.I.], v. 19, p. 399-406, 2005.

TAN, K.; RODA, R.; OSTROW, L. et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: Clinical manifestations and treatment with steroids. Neurology, [S.I.], [In press], 2009.

VON BOTH, U.; LAFFER, R.; GRUBE, C. et al. Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection: An unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 46, p. e38-e40, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). Consolidated Guidelines on the use of Antiretroviral Drugs for Treatment and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. OMS, Jun. 2013.

6.2. Recuperação do CD4

Na maioria dos indivíduos, o início da TARV é acompanhado por elevação da contagem de linfócitos T-CD4 e recuperação imune. Geralmente isso ocorre no primeiro ano de tratamento; depois se observa uma estabilidade seguida de melhora no segundo ano. Entretanto, a imunossupressão severa pode persistir em algumas pessoas, especialmente aqueles que apresentaram níveis muito baixos de CD4 ao iniciar o tratamento. Essa falha na recuperação do CD4 deve servir para alertar a equipe de saúde para potenciais problemas na adesão ou não resposta primária à TARV.



7. Tratamento antirretroviral

7.1. Quando iniciar

A instituição da terapia antirretroviral (TARV) tem por objetivo diminuir a morbidade e mortalidade das PVHA, melhorando a qualidade e a expectativa de vida, e não erradicar a infecção pelo HIV.

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

Também se observa que pessoas com reconstituição imune, em uso de TARV, que mantêm contagens de LT-CD4+ acima de 500 células/mm³ e carga viral indetectável, atingem expectativa de vida semelhante à da população geral. Ressalta-se que, quando o tratamento é iniciado precoceamente, aumentam-se as chances de se alcançar níveis elevados de LT-CD4+.

Evidências robustas demonstram o benefício da TARV em pessoas com aids ou outros sintomas relacionados à imunodeficiência provocada pelo HIV e em indivíduos assintomáticos com contagem de LT-CD4+ inferior a 350 células/mm³.

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

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

Assim, evidências de benefícios clínicos e de prevenção da transmissão do HIV providas por estudos intervencionistas e observacionais, somadas à disponibilidade de opções terapêuticas progressivamente mais cômodas e bem toleradas, justificam o estabelecimento de novos critérios para o início do tratamento antirretroviral, que incluem a recomendação de início mais precoce, de acordo com o Quadro 1, a seguir:

Quadro 1. Recomendações para início de terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA)

Todas as PVHA, independentemente da contagem de CD4	
Estimular início imediato da TARV, na perspectiva de redução da transmissibilidade do HIV, considerando a motivação da PVHA.	
Sintomáticos (incluindo tuberculose ativa), independentemente da contagem de CD4	
Iniciar TARV	
Assintomáticos	
CD4 ≤ 500 células/mm ³	Iniciar TARV
CD4 > 500 células/mm ³	Iniciar TARV na coinfecção HIV-HBV com indicação de tratamento para hepatite B Considerar TARV nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> • neoplasias não definidoras de aids com indicação de quimioterapia ou radioterapia • doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular elevado (acima de 20%, segundo escore de Framingham) • coinfecção HIV-HCV • carga viral do HIV acima de 100.000 cópias/mL
Sem contagem de LT-CD4+ disponível	Na impossibilidade de se obter contagem de CD4, não se deve adiar o início do tratamento
Gestantes	
Iniciar TARV	

7.2. Estimular início imediato de TARV para todas as pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA)

Todas as PVHA, independentemente da contagem de LT CD4+

Estimular início imediato da TARV, na perspectiva de redução da transmissibilidade do HIV, considerando a motivação da PVHA.

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

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

Mais recentemente, foram publicados os resultados do estudo HPTN052, o primeiro ensaio clínico randomizado que avaliou a transmissão sexual do HIV entre casais sorodiscordantes. Foram randomizados 1.763 casais com contagem de LT-CD4+ entre 350 e 550 células/mm³ para início imediato do tratamento ou para iniciá-lo quando a contagem de LT-CD4+ estivesse abaixo de 250 células/mm³.

Durante o estudo, ocorreram 39 episódios de transmissão, dos quais 28 foram virologicamente vinculados ao parceiro infectado; apenas um episódio ocorreu no grupo de terapia precoce, observando-se diminuição de 96% na taxa de transmissão quando a pessoa que vive com HIV iniciava tratamento com contagem de LT-CD4+ entre 350 e 550 células/mm³.

Diante do exposto, recomenda-se estimular início imediato da TARV para todas as PVHA, independentemente da contagem de LT-CD4+, na perspectiva de redução da transmissibilidade do HIV, considerando a motivação da PVHA.

Em nenhuma situação deverá haver qualquer tipo de coerção para início da TARV.

Deve-se informar, por um lado, que os dados científicos atualmente disponíveis a respeito dos benefícios clínicos de se iniciar o tratamento em faixas de LT- CD4+ acima de 500 células/mm³ não são conclusivos. Por outro lado, é necessário enfatizar o alto nível de evidência de que a supressão viral pode reduzir significativamente a transmissão sexual do HIV.

A TARV poderá ser iniciada desde que a pessoa que vive com HIV seja esclarecida sobre benefícios e riscos, além de fortemente motivada e preparada para o tratamento, respeitando-se a autonomia do indivíduo. Deve-se enfatizar que a TARV, uma vez iniciada, não deverá ser interrompida. Em nenhuma situação deverá haver qualquer tipo de coerção para início da TARV.

A utilização de terapia antirretroviral não elimina a possibilidade de transmissão sexual do HIV. Além disso, há fatores que podem aumentar a possibilidade de transmissão, como a presença de doenças sexualmente transmissíveis. Portanto, o uso de preservativos deve ser sempre estimulado, mesmo em pacientes que apresentem supressão viral.

7.3. Início de TARV em indivíduos sintomáticos

Sintomáticos (incluindo tuberculose ativa), independentemente da contagem de CD4

Iniciar TARV

A TARV está indicada para todos os indivíduos sintomáticos, independentemente da contagem de LT-CD4+. Entende-se por **sintomáticos** os pacientes com:

A. Manifestações clínicas atribuídas diretamente ao HIV:

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

B. Imunodeficiência avançada (doença definidora de aids) ou moderada (Quadro 2).

Quadro 2. Manifestações de imunodeficiência associadas ao HIV

Manifestações de imunodeficiência avançada¹ (doenças definidoras de aids)

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

Manifestações de imunodeficiência moderada²

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

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

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

Tuberculose ativa

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

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

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

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

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

7.4. Início de TARV em indivíduos assintomáticos

Assintomáticos	
CD4 ≤ 500 células/mm ³	Iniciar TARV
CD4 > 500 células/mm ³	Iniciar TARV na coinfecção HIV-HBV com indicação de tratamento para hepatite B Considerar TARV nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> • neoplasias não definidoras de aids com indicação de quimioterapia ou radioterapia • doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular elevado (acima de 20%, segundo escore de Framingham) • coinfecção HIV-HCV • carga viral do HIV acima de 100.000 cópias/mL
Sem contagem de LT-CD4+ disponível	Na impossibilidade de se obter contagem de CD4, não se deve adiar o início do tratamento

Assintomáticos com LT-CD4+ ≤ 500 células/mm³

O impacto favorável do início mais precoce da terapia antirretroviral vem sendo observado em diversos estudos clínicos nos últimos anos. O limiar de LT-CD4+ mais elevado para desencadear o começo do tratamento foi favorecido por dois ensaios clínicos randomizados, apesar de não terem sido desenhados para essa finalidade. Nesses estudos, comparou-se o início de TARV com LT-CD4+ acima de 350 células/mm³ com o início do tratamento quando a contagem fosse inferior a 250 células/mm³.

O estudo SMART (2008), que comparou terapia intermitente em relação à terapia contínua, demonstrou redução da morbimortalidade nos pacientes que iniciaram o tratamento mais precocemente, em relação àqueles que o iniciaram quando a contagem de LT-CD4+ atingiu um patamar mais baixo (> 350 vs. 250 células/mm³).

Recentemente, resultados de um estudo com casais heterossexuais sorodiscordantes (HPTN052) também corroboraram o início mais precoce de TARV. O estudo objetivou avaliar a redução da transmissão entre os casais e a redução de eventos clínicos na população tratada. Foram recrutados 1.763 casais, em vários países, incluindo o Brasil, em que o parceiro HIV+ era virgem de TARV e com LT-CD4+ entre 350 e 550 células/mm³, tendo-se comparado a introdução imediata da terapia com o tratamento postergado até que o LT-CD4+ estivesse abaixo de 250 células/mm³, em dois exames consecutivos.

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

Além disso, estudos observacionais também têm respaldo o início mais precoce da TARV. Essas evidências provêm de estudos que avaliaram evolução para aids e mortalidade em grandes coortes de indivíduos virgens de tratamento, que iniciaram TARV em vários níveis de LT-CD4+ (ART-CC, NA-ACCORD, CASUAL, CASCADE). Como já enfatizado, nesses estudos observacionais não há aleatoriedade e não é possível o controle estrito dos fatores de confusão.

O NA-ACCORD analisou dados de 22 coortes (17.517 pacientes virgens de TARV, sem diagnóstico prévio de aids, acompanhados de 1996 a 2006, em 60 centros de pesquisa). Foram realizadas duas análises independentes, utilizando os seguintes limiares de LT-CD4+ para início da TARV: 350 e 500 células/mm³. Definiu-se como TARV “imediata” a iniciada antes do limiar de LT-CD4+ estipulado e “adiada” aquela postergada para depois de atingido o limiar. O objetivo do estudo foi comparar as taxas de óbito dos grupos “TARV imediata” vs. “TARV adiada”, para os dois limiares de LT-CD4+.

Nesse estudo, postergar TARV para quando a contagem de LT-CD4+ atingisse 350 células/mm³ levou a um aumento de 69% no risco de morte. De modo semelhante, quando o limiar considerado foi de 500 células/mm³, o grupo que adiou a TARV até esse valor apresentou risco de óbito 94% mais elevado, em relação ao que iniciou de imediato a terapia. A idade mais avançada foi um preditor independente de mortalidade.

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

O estudo ART-CC agregou resultados de 18 coortes que incluíram pacientes assintomáticos, não usuários de drogas intravenosas e virgens de tratamento, que iniciaram TARV a partir de 1998, com contagem de LT-CD4+ abaixo de 550 células/mm³. O objetivo do estudo foi avaliar a probabilidade de aids e/ou óbito com o início da TARV em diferentes patamares de LT-CD4+.

Observou-se um aumento estatisticamente significativo de 28% na taxa combinada de aids e óbito quando a TARV foi iniciada na faixa de LT-CD4+ de 251-350 células/mm³, em comparação com o seu início na faixa de 351-450 células/mm³ (risco relativo RR 1,28; IC 95% 1,04-1,57). Não houve diferença significativa no desfecho “óbito” isolado com início mais precoce de TARV. Em faixas de LT-CD4+ mais elevadas, adiar a TARV não se associou a maior risco de progressão de doença.

O grande número de pacientes observados por longo período e a inclusão de eventos ocorridos antes do início da TARV, ainda que estimados, aumentam a consistência dos achados desse estudo. A estratificação em faixas estreitas de LT-CD4+ permite identificar com mais precisão a faixa ideal para o início do tratamento. A comparação de faixas mais amplas leva a valores de risco relativo elevados e mais impactantes, tendo, porém, menor relevância clínica, já que alguns pacientes que iniciaram TARV com LT-CD4+ na faixa de 100 células/mm³ acabaram sendo comparados com outros que iniciaram com LT-CD4+ acima de 500 células/mm³, por exemplo.

Por fim, é importante enfatizar que a elevação do risco de progressão, quando se adia a introdução da TARV para a faixa de LT-CD4+ de 251-350 células/mm³ (quando comparada à de 351-450), foi de apenas 28%. Isso representa uma diferença absoluta muito pequena, já que a taxa de aids e óbito nessa fase da infecção é muito baixa, em torno de 3%.

Outro estudo de coortes colaborativas da Europa e Estados Unidos (The HIV-CASUAL Collaboration) incluiu 8.392 pacientes virgens de TARV, com LT-CD4+ > 500 células/mm³, que tiveram declínio desse marcador para valores inferiores a 500 células/mm³. O estudo estimou que aguardar o início da TARV com valores menores que 350 células/mm³ associou-se a um maior risco de desenvolvimento de doença definidora de aids ou morte, em comparação com início de TARV entre 350 e 500 células/mm³ (RR 1,38; IC 95% 1,23-1,56). Avaliando-se apenas mortalidade, não houve diferença entre os grupos (RR 1,01; IC 95% 0,84-1,22).

Uma coorte colaborativa da Europa, Austrália e Canadá (the CASCADE Collaboration) incluiu 5.527 pacientes virgens de TARV, com LT-CD4+ entre 350 e 499 células/mm³. Foram comparados dois grupos: pacientes que começaram tratamento nessa faixa e os que esperaram para começá-lo quando os valores baixaram para menos de 350 células/mm³. Os que iniciaram TARV com LT-CD4+ entre 350 e 499 células/mm³ tiveram redução estatisticamente significativa quando o óbito foi analisado isoladamente (RR 0,51; IC 95% 0,33-0,80) e uma tendência à diminuição do risco de doença definidora de aids ou morte (RR 0,75; IC 95% 0,49-1,14).

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

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

Coinfecção HIV-HBV

A progressão da hepatite B é mais rápida em coinfectados pelo HIV e pelo HBV do que entre os monoinfectados pelo HBV, e o risco de morte por complicações decorrentes de doença hepática é superior em indivíduos com LT-CD4 < 500 células/mm³. Pacientes com indicação de tratamento para hepatite B, e para os quais o interferon não esteja recomendado, devem iniciar mais precocemente a TARV, com esquema contendo TDF e 3TC.

Risco cardiovascular elevado

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

Neoplasias

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

Hepatite C

No caso de pacientes com contagens de LT-CD4+ ≤ 500 células/mm³, recomenda-se iniciar TARV e aguardar o aumento dos LT-CD4+ para o início do tratamento do HCV. Nos casos de LT-CD4+ superiores a 500 células/mm³,

recomenda-se tratar inicialmente a hepatite C, protelando o uso de TARV, para evitar interações medicamentosas e sobreposição de toxicidades. Em todas as situações, a abordagem deve ser individualizada e a prioridade de cada um dos tratamentos discutida com profissionais experientes no manejo de ambas as infecções

Carga viral acima de 100.000 cópias/mL

Em pacientes com contagem de LT-CD4+ > 500 células/mm³ e carga viral superior a 100.000 cópias/mL, recomenda-se monitorização laboratorial frequente e considerar início de TARV quando o LT-CD4+ estiver próximo a 500 células/mm³.

7.5. Início de TARV em gestantes

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

Referências

- ALMEIDA, F. J. et al. Diversity and prevalence of antiretroviral genotypic resistance mutations among HIV-1-infected children. *J. Pediatr.*, [S.I.], v. 85, n. 2, p. 104-9, 2009.
- ARRUDA, E. et al. Short Communication: Intermediate Prevalence of HIV Type 1 Primary Antiretroviral Resistance in Ceará State, Northeast Brazil. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 27, n. 2, 153-6, 2011.
- BANNISTER, W. P. et al. Transmitted Drug Resistant HIV-1 and Association With Virologic and CD4 Cell Count Response to Combination Antiretroviral Therapy in the EuroSIDA Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 48, p. 324–333, 2008.
- BARRETO, C. C. et al. Trends in antiretroviral drug resistance and clade distributions among HIV-1--infected blood donors in São Paulo, Brazil. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 41, n. 3, p. 338-41, 2006.
- BENNETT, D. E. et al. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update. *PLoS ONE*, [S.I.], v. 4, n. 3, p. e4724, 2009.
- BRIGIDO, L. F. et al. HIV-1 subtype C and Cb Pol Recombinants prevail at the cities with the highest Aids prevalence rate of Brazil. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 23, p. 1579-1585, 2007.
- BRINDEIRO, R. M. et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance, Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS*, [S.I.], v. 17, p. 1063-1069, 2003.
- CANE, P.; CHRYSIE, I.; DUNN, D. et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ*, [S.I.], v. 331, n. 7529, p. 1368, 2005.
- CARDOSO, L. P. et al. HIV-1 pol phylogenetic diversity and antiretroviral resistance mutations in treatment naïve patients from Central West Brazil. *J. Clin. Virol.*, [S.I.], v. 46, n. 2, p. 134-9, 2009.
- CARVALHO, B. C. et al. Moderate prevalence of transmitted drug resistance and interiorization of HIV type 1 subtype C in the inland North State of Tocantins, Brazil. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 27, n. 10, p. 1081-7, 2011.
- CASCADE Virology Collaboration. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS*, [S.I.], v. 20, p. 21-28, 2006.
- CASTILO, J. et al. Surveillance of HIV Type 1 Drug Resistance among Naive Patients from Venezuela. *AIDS Research. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 25, n. 12, p. 1329-1333, 2009.

DE MORAES SOARES, C. M. P. et al. Prevalence of Transmitted HIV-1 Antiretroviral Resistance among Patients Initiating Antiretroviral Therapy in Brazil: a surveillance using Dried Blood Spots (DBS). In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 11., 2011, Boston. Posters... Boston: CROI Foundation, 2011. Poster 624.

FERREIRA, J. L. P. et al. Molecular characterization of newly identified HIV-1 infections in Curitiba, Brazil: preponderance of clade C among males with recent infections. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, [S.I.], v. 103, n. 8, p. 800-808, 2008.

GONSALEZ, C.R. et al. Drug resistance among chronic HIV-1-infected patients naïve for use of anti-retroviral therapy in Sao Paulo city. Virus Res., [S.I.], v. 129, p. 87-90, 2007.

HECHT, F. M.; GRANT, R. M. Resistance testing in drug-naïve HIV-infected patients: is it time? Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 41, p. 1324-1325, 2005.

INOCENCIO, L. A. et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: a survey of individuals recently diagnosed with HIV. J. Int. AIDS Soc., [S.I.], v. 12, p. 20, 2009.

JOHNSON, J. A. et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. PLoS Med., [S.I.], v. 5, p. e158, 2008.

KURITZKES, D. R. et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of efavirenz-based regimen in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. J. Infect. Dis., [S.I.], v. 197, p. 867-870, 2008.

LITTLE, S. J. et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. N. Engl. J. Med., [S.I.], v. 347, p. 347-385, 2002.

MEDEIROS, L. B. et al. Primary resistance of human immunodeficiency virus type 1 in a reference center in Recife, Pernambuco, Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, [S.I.], v. 101, n. 8, p. 845-849, 2006.

MYATT, M.; BENNETT, D. E. A novel sequential sampling technique for the surveillance of transmitted HIV drug resistance by cross-sectional survey for use in low resource settings. Antiviral Therapy, [S.I.], v. 13, Suppl. 2, p. 37-48, 2008.

OETTE, M. et al. Primary HIV Drug Resistance and Efficacy of First-Line Antiretroviral Therapy Guided by Resistance Testing. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., [S.I.], v. 41, p. 573-581, 2006.

PANDO, M. A. et al. Incidence of HIV Type 1 Infection, Antiretroviral Drug Resistance, and Molecular Characterization in Newly Diagnosed Individuals in Argentina: A Global Fund Project. Aids Res. Hum. Retroviruses, [S.I.], v. 27, n. 1, p. 17-23, 2011.

PEDROSO, C. et al. High Prevalence of Primary Antiretroviral Resistance Among HIV-1-Infected Adults and Children in Bahia, a Northeast State of Brazil. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., [S.I.], v. 45, n. 2, p. 251-252, 2007.

PEUCHANT, O. et al. Transmission of HIV-1 minority-resistant variants and response to first-line antiretroviral therapy. AIDS, [S.I.], v. 22, n. 12, p. 1417-23, 2008.

RODRIGUES, R. et al. Low prevalence of primary antiretroviral resistance mutations and predominance of HIV-1 clade C at polymerase gene in newly diagnosed individuals from south Brazil. Virus Research, [S.I.], v. 116, p. 201-7, 2005.

ROSS, L.; LIM, M. L.; LIAO, Q. et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance-associated mutations in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected individuals from 40 United States cities. HIV Clin. Trials, [S.I.], n. 8, v. 1, p. 1-8, 2007.

SAX, P. E. et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 41, p. 1316-1323, 2005.

SHAFFER, R. W. et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. AIDS, [S.I.], v. 21, n. 2, p. 215-223, 2007.

SIMEN, B. B. et al. Low-Abundance Drug-Resistant Viral Variants in Chronically HIV-Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Patients Significantly Impact Treatment Outcomes. J. Infect. Dis., [S.I.], v. 199, p. 693-701, 2009.

SPRINZ, E. et al. Primary antiretroviral drug resistance among HIV type 1-infected individuals in Brazil. AIDS Res. Hum. Retroviruses, [S.I.], v. 25, n. 9, p. 861-7, 2009.

SUCUPIRA, M. C. A. et al. High levels of primary antiretroviral resistance genotypic mutations and B/F recombinants in Santos, Brazil. AIDS Patient Care STDs, [S.I.], v. 21, n. 2, p. 116-128, 2007.

TEIXEIRA, P. R.; VITÓRIA, M. A.; BARCAROLO, J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. AIDS, [S.I.], v. 18, p. S5-S7, 2004.

VARELLA, R. B. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease and Reverse Transcriptase Mutation Patterns Among Treatment-Naive Patients in Different Stages of Infection in Rio de Janeiro, Brazil. J. Med. Virol., [S.I.], v. 79, p. 1033-1039, 2007.

WEINSTOCK, H. S. et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities. J. Infect. Dis., [S.I.], v. 189, n. 12, p. 2174-2180, 2004.

WENSING, A. M.; VAN DE VIJVER, D. A.; ANGARANO, G. et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. J. Infect. Dis., [S.I.], v. 92, n. 6, p. 958-966, 2005.

WHEELER, W. H.; ZIEBELL, R. A.; ZABINA, H, et al. Prevalence of transmitted drug resistance associated mutations and HIV-1 subtypes in new HIV-1 diagnoses, U.S., 2006. AIDS, [S.I.], v. 24, n. 8, p. 1203-1212, 2010.

WITTKOP, L. et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. Lancet Infect. Dis., [S.I.], Published online Feb 28, 2011. DOI:10.1016/S1473-3099(11)70032.

7.6. Como iniciar?

7.6.1. Primeira linha de tratamento – composição do esquema ARV com ITRNN

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais, sendo dois ITRN/ITRNt associados a um ITRNN.

Como regra, o esquema de primeira linha deve ser o seguinte:

Esquema de terapia inicial – primeira linha

TDF + 3TC + EFV*

* na apresentação de dose fixa combinada, sempre que disponível

Tenofovir + lamivudina:

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

Efavirenz:

O EFV apresenta posologia confortável (1 comprimido ao dia), facilitando a adesão ao tratamento. Promove supressão da replicação viral por longo prazo e possui perfil de toxicidade favorável. Seus efeitos adversos mais comuns – tonturas, alterações do sono, sonhos vívidos e alucinações – costumam desaparecer após as primeiras duas a quatro semanas de uso. A indicação do efavirenz deve ser avaliada criteriosamente em pessoas com depressão ou que necessitam ficar em vigília durante a noite. Esquemas estruturados com ITRNN, particularmente com efavirenz (EFV), possuem melhor perfil de toxicidade, maior comodidade posológica, maiores taxas de adesão ao tratamento em longo prazo, elevada potência de inibição da replicação viral, maior efetividade e maior durabilidade da supressão viral, quando comparados a esquemas estruturados com inibidores da protease.

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

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

Casos excepcionais

Para os casos em que o esquema TDF + 3TC + EFV esteja contraindicado, deve-se proceder da seguinte maneira:

Substituir o TDF por:

	Utilizar	Situação
1ª opção	AZT	Contraindicação ao TDF
2ª opção	ABC	Contraindicação ao TDF e AZT
3ª opção	ddl	Contraindicação ao TDF, AZT e ABC

A contraindicação ao uso de antirretrovirais deve ser registrada em prontuário.

A dispensação de AZT, ABC e ddl está condicionada ao fornecimento de justificativas relativas às situações de contraindicação.

1) AZT + 3TC:

A associação de zidovudina com lamivudina (AZT/3TC) é uma das mais estudadas em ensaios clínicos randomizados: apresenta eficácia e segurança equivalentes a outras combinações de dois ITRN/ITRNt, sendo habitualmente bem tolerada. Está disponível em coformulação no Sistema Único de Saúde (SUS), o que contribui para maior comodidade posológica, devendo-se ingerir 1 comprimido 2 vezes ao dia. Os ITRN estão mais associados a toxicidade mitocondrial, hiperlactatemia e acidose lática. A toxicidade hematológica é um dos principais efeitos adversos do AZT, o que pode resultar na necessidade de sua substituição. Recomenda-se evitar o uso desse medicamento em casos de anemia ($Hb < 10\text{g/dL}$) e/ou neutropenia (neutrófilos $< 1.000\text{ células/mm}^3$). Em pacientes com anemia secundária à infecção pelo HIV, o uso do AZT pode reverter esse quadro laboratorial; porém, os índices hematimétricos devem ser monitorados até a estabilização da anemia. Outro efeito adverso do AZT a ser considerado é a lipoatrofia. As causas são multifatoriais e de difícil manejo. Esse evento pode comprometer a adesão à TARV.

2) ABC + 3TC:

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

3) ddI + 3TC:

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

A estavudina (d4T), bem como o indinavir (IDV), não devem compor esquemas antirretrovirais, de modo que pacientes adultos em uso dessas drogas deverão ter seus esquemas reestruturados imediatamente.

Alternativa ao uso de efavirenz no esquema inicial: nevirapina

A nevirapina (NVP) é considerada preferencial em relação ao EFV em algumas situações. Na contraindicação ou intolerância ao EFV, a NVP é uma opção segura, efetiva e de baixo custo, além de ser produzida pela indústria nacional. Sua indicação é preferencial em relação aos inibidores da protease, exceto nos casos de exantema com EFV.

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

A NVP está associada a maior toxicidade hepática, exantema e risco de síndrome de Stevens-Johnson. Um estudo realizado na Tailândia sugere que a NVP pode estar relacionada a maior risco de hepatotoxicidade em mulheres com contagem de LT-CD4+ ≥ 250 células/mm³ e em homens com LT-CD4+ ≥ 400 células/mm³; tais achados podem ser determinados por características metabólicas e genéticas dessa população, não devendo, portanto, ser generalizados. Adicionalmente, a resistência cruzada à etravirina, um ITRNN de segunda geração, é mais frequente com o uso da nevirapina do que com o uso do efavirenz.

Sempre que o tratamento for iniciado com NVP, suas doses devem ser aumentadas de forma escalonada para diminuir o risco de exantema: inicia-se com 1 comprimido de 200 mg durante 14 dias e após esse período a dose deve ser aumentada para 1 comprimido a cada 12 horas.

Referências

- AMOROSO, A.; ETIENNE-MESUBI, M.; EDOZIEN, A. et al. Treatment outcomes of recommended first-line antiretroviral regimens in resource-limited clinics. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 60, n. 3, p. 314-20, 1 Jul. 2012.
- BARTLETT, J. A.; FATH, M. J.; DEMASI, R. et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults, *AIDS*, [S.I.], v. 20, n. 16, p. 2051-64, Oct. 2006.
- BERENGUER, J.; GONZÁLEZ, J.; RIBERA, E. and GESIDA 3903 Team. Didanosine, lamivudine, and efavirenz versus zidovudine, lamivudine, and efavirenz for the initial treatment of HIV type 1 infection: final analysis (48 weeks) of a prospective, randomized, noninferiority clinical trial, GESIDA 3903. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 47, n. 8, p. 1083-92, 15 Oct. 2008.
- VAN DEN BERG-WOLF, M.; HULLSIEK, K. H.; PENG, G. et al. Virologic, immunologic, clinical, safety, and resistance outcomes from a long-term comparison of efavirenz-based versus nevirapine-based antiretroviral regimens as initial therapy in HIV-1-infected persons. *HIV Clin. Trials*, [S.I.], v. 9, p. 324-336, 2008.
- PODZAMCZER, D.; ANDRADE-VILLANUEVA, J.; CLOTET, B. et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *Br. HIV Assoc. Med.*, [S.I.], v. 12, p. 374-382, 2011.
- DE BEAUDRAP, P.; ETARD, J. F.; GUEYE, F. N. et al. Long-term efficacy and tolerance of efavirenz- and nevirapine-containing regimens in adult HIV type 1 Senegalese patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 24, p. 753-760, 2008.
- ERON, J.; YENI, P.; GATHER, J. et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. *Lancet*, [S.I.], v. 368, p. 476-482, 2006.
- GUPTA, R.; HILL, A.; SAWYER, A. W. et al. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 47, p. 712-22, 2008.
- HAIM-BOUKOBZA, B. S.; MORAND-JOUBERT, L.; FLANDRE, P. et al. Higher efficacy of nevirapine than efavirenz to achieve HIV-1 plasma viral load below 1 copy/ml. *AIDS*, [S.I.], v. 25, p. 341-344, 2011.
- LAKE, J. E.; CURRIER, J. S. Switching antiretroviral therapy to minimize metabolic complications. *HIV Therapy*, [S.I.], v. 4, n. 6, p. 693-711, Nov. 2010.
- LIGNANI, L. JR.; GRECO, D. B.; CARNEIRO, M. Assessment of the compliance to antiretroviral drugs among HIV/AIDS patients. *Rev. Saude Pública*, [S.I.], v. 35, n. 6, p. 495, Dec. 2001.
- MOLINA, J. M.; ANDRADE-VILLANUEVA, J.; ECHEVERRIA, J. et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 53, n. 323-32, 2010.
- MAGGI, P.; BELLACOSA, C.; CARITO, V. et al. Cardiovascular risk factors in patients on long-term treatment with nevirapine- or efavirenz-based regimens. *J. Antimicrob. Chemother.*, [S.I.], v. 66, p. 896-900, 2011.
- PHANUPHAK, K. N.; APORNONG, T.; TEERATAKULPISARN, S. et al. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Med.*, [S.I.], v. 8, n. 6, p. 357-66, Sep. 2007.
- POST, F. A.; MOYLE, G. J.; STELLBRINK, H. J. et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 55, n. 1, p. 49-57, Sep. 2010.
- RIBEIRO, F. A.; TUPINAMBÁS, U.; FONSECA, M. O. et al. Durability of the first combined antiretroviral regimen in patients with AIDS at a reference center in Belo Horizonte, Brazil, from 1996 to 2005. *Braz. J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 16, n. 1, p. 27-33, 2012.
- RIDDLER, A. S.; HAUBRICH, R.; DIRIENZO, A. G. et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 358, p. 2095-2106, 2008.
- SÁNCHEZ-CONDE, M.; PALACIOS, R.; SANZ J. et al. Efficacy and safety of a once daily regimen with efavirenz, lamivudine, and didanosine, with and without food, as initial therapy for HIV Infection: the ELADI study. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 23, n. 10, p. 1237-41, Oct. 2007.

SAX, P. E.; TIERNEY, C.; COLLIER, A. C. et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 204, n. 8, p. 1191-201, 15 Oct. 2011.

SCHOUTEN, J. T.; KRAMBINK, A.; RIBAUDO, H. J. et al. Substitution of nevirapine because of efavirenz toxicity in AIDS clinical trials group A5095. *Infect. Dis.*, [S.I.], v. 50, n. 5, p. 787-91, 1 Mar. 2010.

SMITH, K.; WEINBERG, W.; DEJESUS, E. et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res. Ther.*, [S.I.], v. 5, p. 5, 28 Mar. 2008.

SORIANO, V.; ARASTÉH, K.; MIGRONE, H. et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther.*, [S.I.], v. 16, n. 3, p. 339-48, 2011.

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 randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, [S.I.], v. 363, n. 9417, p. 1253-63, 17 Apr. 2004.

ZIMMERMANN, A. E.; PIZZOFERRATO, T.; BEDFORD, J. et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 13, p. 283-290, 2006.

7.6.2. Segunda linha de tratamento

Em situações em que o uso de efavirenz e nevirapina esteja impossibilitado, deve-se proceder à sua substituição por um Inibidor de Protease, de modo que o esquema ARV fique estruturado da seguinte forma:

2 ITRN + IP/r

O lopinavir com booster de ritonavir (LPV/r) é a opção preferencial na classe dos inibidores da protease, quando da impossibilidade de uso de ITRNN na composição do esquema.

O lopinavir/ritonavir (LPV/r) deve ser o IP/r preferencial, pelas seguintes razões: coformulação com ritonavir, experiência de uso, maior número de estudos clínicos com seguimento no longo prazo, potência e durabilidade conferidas ao esquema, além de menor custo e facilidade logística, pois não necessita de armazenamento refrigerado.

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

Alternativas ao uso do LPV/r:

	Utilizar	Situação
1ª opção	ATV/r	Contraindicação ao LPV/r
2ª opção	FPV/r	Contraindicação ao LPV/r e ATV/r

A contraindicação ao uso de antirretrovirais deve ser registrada em prontuário.

A dispensação de ATV/r e FPV/r está condicionada ao fornecimento de justificativas relativas às situações de contraindicação.

1) Atazanavir/ritonavir (ATZ/r)

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

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

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

2) Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r)

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

7.6.3. TARV em situações especiais

Existem algumas situações clínicas nas quais a terapia inicial deve ser particularizada, conforme descritas no Quadro 3.

Quadro 3. Escolha da terapia antirretroviral em situações especiais

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

O Quadro 4 descreve os principais efeitos adversos observados no início do tratamento antirretroviral.

Quadro 4. Efeitos adversos mais comuns nas primeiras semanas de tratamento antirretroviral

Medicação	Eventos adversos	Manejo
AZT	- Náuseas, anorexia, cefaleia, alterações no paladar, mal-estar e insônia. - Anemia e neutropenia.	- Administrar sintomáticos e orientar manutenção da medicação, uma vez que esses sintomas desaparecem ao longo da terapia, com melhora considerável do apetite. - O medicamento deve ser substituído caso Hb < 10,0 g/dL e/ou neutrófilos < 1.000 células/mm ³ .
3TC	Eventualmente, pode ocorrer pancreatite ou neuropatia periférica.	- Avaliação e acompanhamento.
ddl EC	- Náuseas, vômitos, diarreia e anorexia são frequentes. - Pancreatite, com ou sem dor abdominal, pode ocorrer nas primeiras semanas, mas geralmente é mais tardia.	- Administrar sintomáticos, se necessário. - Suspender medicação.
TDF	- Risco de toxicidade renal com elevação da ureia e creatinina (redução de depuração estimada), disfunção tubular proximal (Síndrome de Fanconi) e diabetes insipidus. A disfunção tubular proximal é demonstrada laboratorialmente mediante o aumento da beta-2 microglobulina urinária, glicosúria, fosfatúria, hipouricemias, hiperuricuria, hipofosforemia, hipocalêmia e acidose metabólica.	- Realizar exame básico de urina, ureia, creatinina e DCE a cada 3 meses.
EFV	- Sintomas associados ao sistema nervoso central, tais como: tonturas, "sensação de embriaguez", sonolência ou insônia, dificuldade de concentração e sonhos vívidos (sensação forte de realidade). - Exantema, geralmente maculopapular (1,7%), podendo evoluir para formas graves, como a Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica.	- Orientar o paciente sobre tais eventos e informar que normalmente desaparecem ao final das primeiras semanas de tratamento. - Os efeitos adversos neurológicos podem ser exacerbados com o uso concomitante de álcool. É necessário que se aborde o uso recreativo de álcool e outras drogas, aconselhando o paciente para que o medicamento não seja interrompido.
NVP	- Exantema (7%), geralmente maculopapular, de tipo eritema multiforme; menos de 1% progride para Síndrome de Stevens-Johnson ou para necrólise epidérmica tóxica.	- Suspender quando o exantema cutâneo for extenso, comprometer mucosas, estiver associado a manifestações semelhantes a um resfriado e/ou houver ocorrência de linfadenopatias. - Dos pacientes que apresentam esse tipo de reação à nevirapina, 40% não apresentam reação cruzada com o efavirenz.

LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Diarreia (14 a 24%), náuseas, fezes mal formadas, astenia, dor abdominal, cefaleia, vômitos e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia. - Outros eventos adversos menos frequentes incluem: hiperglicemias, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilassemia. 	<ul style="list-style-type: none"> - A diarreia pode ser manejada com adequações de dieta e medicamentos sintomáticos, como a loperamida.
ATV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas, vômitos, diarreia, exantema, cefaleia, tontura. - Aumento da bilirrubina total, às custas da fração indireta (35 a 47% dos casos), com icterícia em alguns casos. Elevação das transaminases pode ocorrer em cerca de 2 a 7% dos casos. - Possibilidade de toxicidade renal, como nefrolitíase. 	<ul style="list-style-type: none"> - A ocorrência de icterícia pode afetar a imagem e a autoestima do paciente, devendo, portanto, ser cuidadosamente avaliada, considerando-se a suspensão do medicamento quando houver desconforto para o paciente. - Cautela com esquemas com TDF.

7.7. Genotipagem pré-tratamento

A genotipagem pré-tratamento está indicada nas seguintes situações:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referências

- ALMEIDA, F. J. et al. Diversity and prevalence of antiretroviral genotypic resistance mutations among HIV-1-infected children. *J. Pediatr.*, [S.I.], v. 85, n. 2, p. 104-9, 2009.
- ARRUDA, E. et al. Short Communication: Intermediate Prevalence of HIV Type 1 Primary Antiretroviral Resistance in Ceará State, Northeast Brazil. *Aids Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 27, n. 2, p. 153-6, 2011.
- BARRETO, C. C. et al. Trends in antiretroviral drug resistance and clade distributions among HIV-1--infected blood donors in São Paulo, Brazil. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 41, n. 3, p. 338-41, 2006.
- BANNISTER, W. P. et al. Transmitted Drug Resistant HIV-1 and Association With Virologic and CD4 Cell Count Response to Combination Antiretroviral Therapy in the EuroSIDA Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 48, p. 324–333, 2008.
- BENNETT, D. E. et al. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update. *PLoS ONE*, [S.I.], v. 4, n. 3, p. e4724, 2009.
- BRIGIDO, L. F. et al. HIV-1 subtype C and Cb Pol Recombinants prevail at the cities with the highest AIDS prevalence rate of Brazil. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 23. p. 1579-1585, 2007.
- BRINDEIRO, R. M. et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance, Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS*, [S.I.], v. 17, p. 1063-1069, 2003.

CANE, P.; CHRYSTIE, I.; DUNN, D. et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ*, [S.I.], v. 331, n. 7529, p. 1368, 2005.

CARDOSO, L. P. et al. HIV-1 pol phylogenetic diversity and antiretroviral resistance mutations in treatment naïve patients from Central West Brazil. *J. Clin. Virol.*, [S.I.], v. 46, n. 2, p. 134-9, 2009.

CARVALHO, B. C. et al. Moderate prevalence of transmitted drug resistance and interiorization of HIV type 1 subtype C in the inland North State of Tocantins, Brazil. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.*, [S.I.], v. 27, n. 10, p. 1081-7, 2011.

CASCADE Virology Collaboration. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS*, [S.I.], v. 20, p. 21-28, 2006.

CASTILLO, J. et al. Surveillance of HIV Type 1 Drug Resistance among Naive Patients from Venezuela. *Aids Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 25, n. 12, p. 1329-1333, 2009.

DE MORAES SOARES, C. M. P. et al. Prevalence of Transmitted HIV-1 Antiretroviral Resistance among Patients Initiating Antiretroviral Therapy in Brazil: a surveillance using Dried Blood Spots (DBS). In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 11., 2011, Boston. Posters... Boston: CROI Foundation, 2011. Poster 624.

FERREIRA, J. L. P. et al. Molecular characterization of newly identified HIV-1 infections in Curitiba, Brazil: preponderance of clade C among males with recent infections. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, [S.I.], v. 103, n. 8, p. 800-808, 2008.

GONSALEZ, C. R. et al. Drug resistance among chronic HIV-1-infected patients naïve for use of anti-retroviral therapy in Sao Paulo city. *Virus Res.*, [S.I.], v. 129, p. 87-90, 2007.

HECHT, F. M.; GRANT, R. M. Resistance testing in drug-naïve HIV-infected patients: is it time? *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 41, p. 1324-1325, 2005.

INOCENCIO, L. A. et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: a survey of individuals recently diagnosed with HIV. *J. Int. AIDS Soc.*, [S.I.], v. 12, p. 20, 2009.

JOHNSON, J. A. et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med.*, [S.I.], v. 5, p. e158, 2008.

KURITZKES, D. R. et al. Preexisting resistance to non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of efavirenz-based regimen in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 197, p. 867-870, 2008.

LITTLE, S. J. et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 347, p. 347-385, 2002.

MEDEIROS, L. B. et al. Primary resistance of human immunodeficiency virus type 1 in a reference center in Recife, Pernambuco, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, [S.I.], v. 101, n. 8, p. 845-849, 2006.

MYATT, M.; BENNETT, D. E. A novel sequential sampling technique for the surveillance of transmitted HIV drug resistance by cross-sectional survey for use in low resource settings. *Antivir. Therapy*, [S.I.], v. 13, Suppl. 2, p. 37-48, 2008.

OETTE, M. et al. Primary HIV Drug Resistance and Efficacy of First-Line Antiretroviral Therapy Guided by Resistance Testing. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 41, p. 573-581, 2006.

PANDO, M. A. et al. Incidence of HIV Type 1 Infection, Antiretroviral Drug Resistance, and Molecular Characterization in Newly Diagnosed Individuals in Argentina: A Global Fund Project. *Aids Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 27, n. 1, p. 17-23, 2011.

PEDROSO, C. et al. High Prevalence of Primary Antiretroviral Resistance Among HIV-1-Infected Adults and Children in Bahia, a Northeast State of Brazil. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 45, n. 2, p. 251-252, 2007.

PEUCHANT, O. et al. Transmission of HIV-1 minority-resistant variants and response to first-line antiretroviral therapy. *AIDS*, [S.I.], v. 22, n. 12, p. 1417-23, 2008.

RODRIGUES, R. et al. Low prevalence of primary antiretroviral resistance mutations and predominance of HIV-1 clade C at polymerase gene in newly diagnosed individuals from south Brazil. *Virus Research*, [S.I.], v. 116, p. 201-7, 2005.

ROSS, L.; LIM, M. L.; LIAO, Q. et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance-associated mutations in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected individuals from 40 United States cities. *HIV Clin. Trials*, [S.I.], v. 8, n. 1, p. 1-8, 2007.

SAX, P. E. et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 41, p. 1316-1323, 2005.

SHAFER, R. W. et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. AIDS, [S.I.], v. 21, n. 2, p. 215-223, 2007.

SIMEN, B. B. et al. Low-Abundance Drug-Resistant Viral Variants in Chronically HIV-Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Patients Significantly Impact Treatment Outcomes. J. Infect. Dis., [S.I.], v. 199, p. 693-701, 2009.

SPRINZ, E. et al. Primary antiretroviral drug resistance among HIV type 1-infected individuals in Brazil. AIDS Res. Hum. Retroviruses, [S.I.], v. 25, n. 9, p. 861-7, 2009.

SUCUPIRA, M. C. A. et al. High levels of primary antiretroviral resistance genotypic mutations and B/F recombinants in Santos, Brazil. Aids Patient Care and STDs, [S.I.], v. 21, n. 2, p. 116-128, 2007.

TEIXEIRA, P. R.; VITÓRIA, M. A.; BARCAROLO, J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. AIDS, [S.I.], v. 18, p. S5-S7, 2004.

VARELLA, R. B. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease and Reverse Transcriptase Mutation Patterns Among Treatment-Naïve Patients in Different Stages of Infection in Rio de Janeiro, Brazil. J. Med. Virol., [S.I.], v. 79, p. 1033-1039, 2007.

WEINSTOCK, H. S. et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities. J Infect Dis., [S.I.], v. 189, n. 12, p. 2174-2180, 2004.

WENSING, A. M.; VAN DE VIJVER, D. A.; ANGARANO, G. et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. J. Infect. Dis., [S.I.], v. 192, n. 6, p. 958-966, 2005.

WHEELER, W. H.; ZIEBELL, R. A.; ZABINA, H. et al. Prevalence of transmitted drug resistance associated mutations and HIV-1 subtypes in new HIV-1 diagnoses, U.S., 2006. AIDS, [S.I.], v. 24, n. 8, p. 1203-1212, 2010.

WITTKOP, L. et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. Lancet Infect Dis., [S.I.], Published online Feb 28, 2011. DOI:10.1016/S1473-3099(11)70032.



8. Falha ao tratamento antirretroviral e terapia de resgate

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

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

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

8.1. Caracterização de falha terapêutica

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

De 15% a 30% das pessoas que iniciam TARV podem apresentar deficiência na recuperação dos níveis de LT-CD4+ (a despeito da supressão da replicação viral), definida como incremento inferior a 30% dos níveis de LT-CD4+ após

1 ano de tratamento. Esse grupo de não respondedores imunológicos está geralmente associado ao início tardio de TARV (contagens de LT-CD4+ muito baixas) e idade avançada. Nesses casos, mesmo na ausência de benefício imunológico pleno, a supressão viral completa constitui um fator protetor contra manifestações oportunistas. Assim, falha imunológica na presença de supressão viral máxima raramente é indicação de mudança do esquema antirretroviral.

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

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

8.2. Causas de falha terapêutica

Inúmeros fatores podem contribuir para falha aos antirretrovirais, devendo ser considerados na sua investigação (Quadro 1).

Quadro 1. Fatores associados à falha terapêutica

Baixa adesão ao tratamento

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

Potência virológica insuficiente

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

Fatores farmacológicos

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

Resistência viral

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

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

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

- Carga viral baixa: a presença de viremia baixa (50-400 cópias/mL) nos primeiros seis meses de tratamento não está necessariamente associada à seleção de cepas resistentes aos antirretrovirais e, em geral, pode ser manejada apenas com estímulo à adesão.
- Transativação heteróloga: processos infecciosos ou vacinação podem promover viremia transitória sem ocasionar seleção de resistência ou repercuções clínicas e não configuram falha virológica. Esse processo geralmente dura até quatro semanas.
- Falha no processamento da amostra: o uso inadequado de tubos contendo gel separador do plasma ocasiona carga viral falsamente detectável, normalmente com níveis inferiores a 5.000 cópias/mL).

8.3. Teste de genotipagem

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

Entre suas principais vantagens, destacam-se:

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

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

Critérios para realização do teste de genotipagem pela Renageno:

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

A Tabela 1 enfatiza alguns conceitos sobre a genotipagem.

Tabela 1. Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência aos antirretrovirais

Considerações	Observações
O teste de genotipagem deve ser realizado com carga viral detectável.	Quanto maior a carga viral do paciente em TARV, maior o número de mutações. Entretanto, carga viral elevada na ausência de resistência pode indicar falta de adesão ao tratamento.

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

8.4. Princípios gerais da terapia de resgate

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

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

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

a) Solicitar precocemente o teste de genotipagem

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

b) Almejar carga viral indetectável

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

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

Embora a mutação no códon 184 da transcriptase reversa (M184V) leve à resistência ao 3TC, sua presença aumenta a atividade inibitória da zidovudina (AZT) e do tenofovir (TDF), podendo reverter parcialmente a resistência a esses medicamentos. Mesmo na presença dessa mutação, ainda existe uma atividade residual do 3TC. Adicionalmente, essa mutação tem impacto favorável no fitness viral. Assim, recomenda-se a manutenção do 3TC, mesmo com a mutação M184V, em esquemas de resgate com AZT ou TDF. Por outro lado, na presença dessa mutação, o uso do 3TC pode prejudicar a resposta ao abacavir (ABC) e, possivelmente, à didanosina (ddl), nos esquemas de resgate.

d) Inclusão de IP potencializado com ritonavir (IP/r)

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

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

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

e) Considerar o efeito residual dos ITRN

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

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

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

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

g) Evitar a “monoterapia funcional”

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

h) Escolher IP e ITRN com base na resistência, tolerância e toxicidade dos medicamentos

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

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

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

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

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

j) Discutir ou encaminhar casos de multifalha ou resistência ampla

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

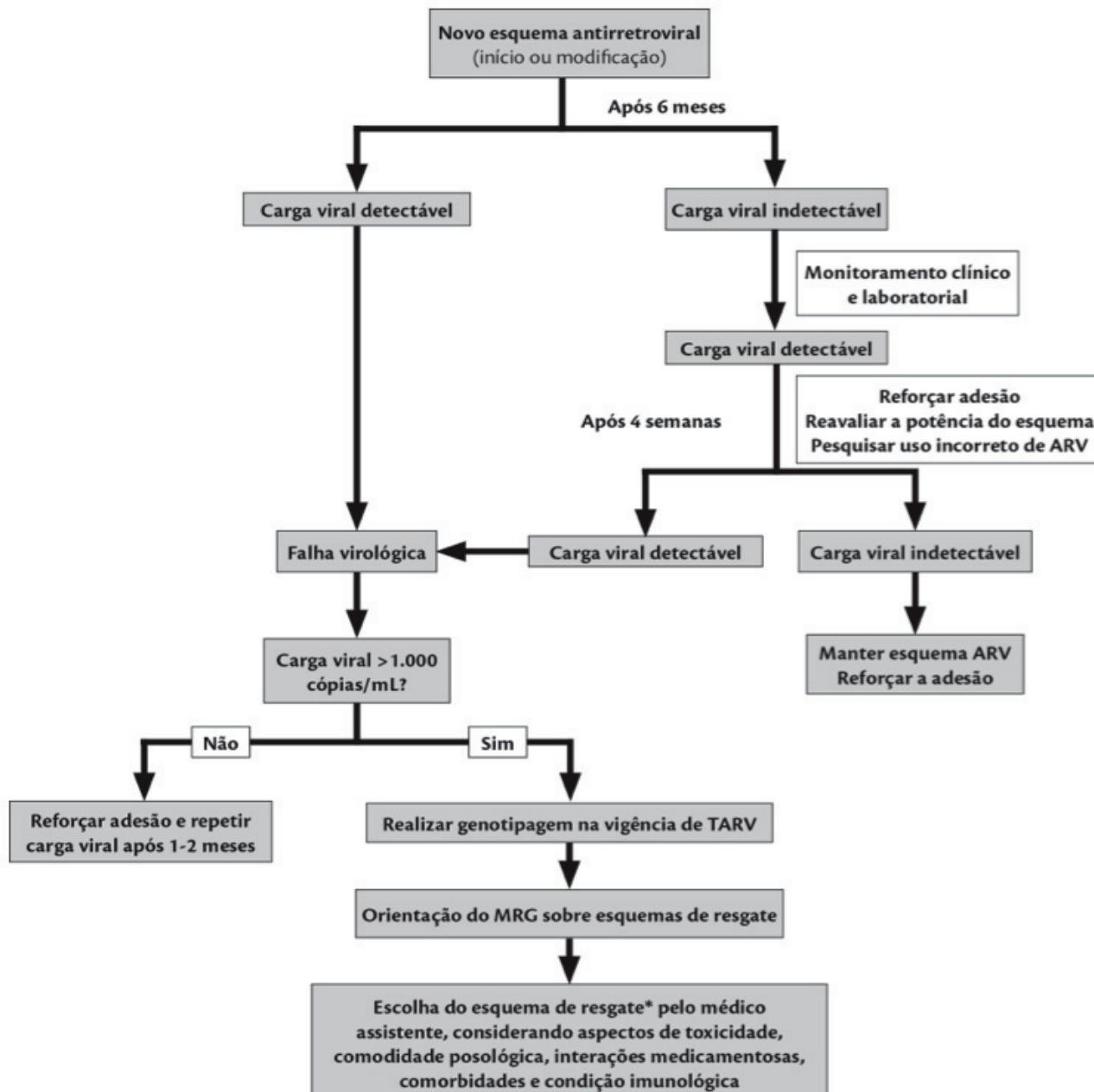
O Quadro 2 resume as principais orientações para estruturação de esquemas de resgate.

Quadro 2. Orientações gerais para esquemas de resgate

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

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

Algoritmo 1. Manejo da falha virológica



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

Referências

- ABDOOL KARIM, S. S.; NAIDOO, K.; GROBLER, A. et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 362, n. 8, p. 697-706, 2010.
- ALBRECHT, M. A.; BOSCH, R. J.; HAMMER, S. M. et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 345, n. 6, p. 398-407, 2001.
- ARRIBAS, J. R.; POZNIAK, A. L.; GALLANT, J. E. et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 47, n. 1, p.74-8, 2008.
- BLANC, F. X.; SOK, T.; LAUREILLARD D.; CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 365, n. 16, p. 1471-81, 2011.
- YEHIA, B. R.; FLEISHMAN, J. A.; METLAY, J. P. et al. Sustained Viral Suppression in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *JAMA*, [S.I.], v. 308, n. 4, p. 339-342, 2012.
- BUNUPURADAH, T.; CHETCHOTISAKD, P.; ANANWORANICH, J.; the HIV STAR Study Group et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy vs. tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI-regimens: the HIV STAR study. *Antivir. Ther.*, [S.I.], 2012. doi: 10.3851/IMP2222. [Epub ahead of print]
- CAHN, P.; FOURIE, J.; GRINSztejn, B.; et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*, [S.I.], v. 25, n. 7, p. 929-39, 2011.
- CAHN, P.; VILLACIAN, J.; LAZZARIN, A. et al. 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, [S.I.], v. 43, p. 1347-56, 2006.
- CLOTET, B.; BELLOS, N.; MOLINA, J. M.; 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*, [S.I.], v. 369, p. 1169-78, 2007.
- CRESSEY, T. R.; JOURDAIN, G.; LALLEMANT, M. J.; et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 38, n. 3, p. 283-288, 2005.
- DEEKES, S. G.; HOH, R.; NEILANDS, T. B.; et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 192, n. 9, p. 1537-44, 2005.
- DEEKES, S. G.; HOH, R.; NEILANDS, T. B. et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 192, n. 9, p. 1537-44. 2005.
- DEEKES, S. G.; LU, J.; HOH, R.; et al. Interruption of enfuvirtide in HIV-1 infected adults with incomplete viral suppression on an enfuvirtide-based regimen. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 195, n. 3, p. 387-91, 2007.
- DEEKES, S. G.; 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.*, [S.I.], v. 344, p. 401-01, 2001.
- DEEKES, S. G.; BARBOUR, J. D.; GRANT, R. M. et al. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS*, [S.I.]; v. 16, n. 2, p. 201-207, 2002.
- DOURADO, I.; VERAS, M. A. S. M.; BARREIRA, D. et al. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral / AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. *Rev. Saúde Pública*, [S.I.], v. 40, supl., p. 9-17, 2006.
- EL-SADR, W. M.; LUNDGREN, J. D.; NEATON, J. D.; Strategies Management Antiretrovir. et al. CD4+count-guided interruption of antiretroviral treatment. *New Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 355, n. 22, p. 2283-2296, 2006.
- FOX, Z.; PHILLIPS, A.; COHEN, C. et al. Viral resuppression and detection of drug resistance following interruption of a suppressive non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS*, [S.I.], v. 22, n. 17, p. 2279-2289, 2008.

GARCÍA-BUJALANCE, S.; LADRÓN DE GUEVARA, C.; GONZÁLEZ-GARCÍA, J. et al. Elevation of viral load by PCR and use of plasma preparation tubes for quantification of human immunodeficiency virus type 1. *J. Microbiol. Methods*, [S.I.], v. 69, n. 2, p. 384-6, 2007.

GATANAGA, H.; TSUKADA, K.; HONDA, H. et al. Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 48, n. 2, p. 260-262, 2009.

GAZZOLA, L.; TINCATI, C.; BELLISTRI, G. M.; et al. The Absence of CD4+ T Cell Count Recovery Despite Receipt of Virologically Suppressive Highly Active Antiretroviral Therapy: Clinical Risk, Immunological Gaps, and Therapeutic Options. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 48, n. 3, p. 328-337, 2009.

GILL, V. S.; LIMA, V. D.; ZHANG, W. et al. Improved virological outcomes in British Columbia concomitant with decreasing incidence of HIV type 1 drug resistance detection. *Clin Infect Dis.*, [S.I.], v. 50, n. 1, p. 98-105, 2010.

GRENNAN, J. T.; LOUTFY, M. R.; SU, D; et al. The magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: a recurrent events analysis. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 205, p. 1230-8, 2012.

GULICK, R. M.; LALEZARI, J.; GOODRICH, J. et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 359, n. 14, p. 1429-1441, 2008.

HAAS, D. W.; RIBAUDO, H. J.; KIM, R. B. et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*, [S.I.], v. 18, n. 18, p. 2391-2400, 2004.

HARDY, W. D.; GULICK, R. M.; MAYER, H. et al. Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 55, n. 5, p. 558-64, 2010.

HATANO, H.; HUNT, P.; WEIDLER, J.; et al. Rate of viral evolution and risk of losing future drug options in heavily pretreated, HIV-infected patients who continue to receive a stable, partially suppressive treatment regimen. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 43, n. 10, p. 1329-36, 2006.

HICKS, C. B.; CAHN, P.; COOPER, D. A.; et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*, [S.I.], v. 368, n. 9534, p. 466-475, 2006.

HUISMAN, M. T.; SMIT, J. W.; SCHINKEL, A. H. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS*, [S.I.], v. 14, p. 237-242, 2000.

KATLAMA, C.; CLOTET, B.; MILLS, A. et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir. Ther.*, [S.I.], v. 15, n. 7, p. 1045-52, 2010.

LALEZARI, J. P.; 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.*, [S.I.], v. 348, p. 2175-85, 2003.

LAWRENCE, J.; HULLSIEK, K. H.; THACKERAY, L. M. et al. Disadvantages of structured treatment interruption persist in patients with multidrug-resistant HIV-1: final results of the CPCRA 064 study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 43, n. 2, p. 169-78, 2006.

LAWRENCE, J.; MAYERS, D. L.; HULLSIEK, K. H. et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug resistant human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 349, p. 837-46, 2003.

LAZZARIN, A.; CAMPBELL, T.; CLOTET, B. et al. DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, [S.I.], v. 370, n. 9581, p. 39-48, 2007.

LIMA, V.; HARRIGAN, R.; MONTANER, J. S. Increased reporting of detectable plasma HIV-1 RNA levels at the critical threshold of 50 copies per milliliter with the Taqman assay in comparison to the Amplicor assay. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 51, n. 1, p. 3-6, 2009.

LOHSE, N.; HANSEN, A. B.; PEDERSEN, G. et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann. Intern. Med.*, [S.I.], v. 146, n. 2, p. 87-95, 2007.

LOHSE, N.; KRONBORG, G.; GERSTOFF, J. et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 42, p. 136-144, 2006.

MANDY, F. F.; NICHOLSON, J. K.; MCDOUGAL, J. S. Guidelines for performing single-platform absolute CD4+ T-cell determinations with CD45 gating for persons infected with human immunodeficiency virus. Centers for Disease Control. *MMWR Recomm. Rep.*, [S.I.], v. 52, p. 1-13, 2003.

MARCHOU, B.; TANGRE, P.; CHARREAU, I. et al. Intermittent antiretroviral therapy in patients with controlled HIV infection. *AIDS*, [S.I.], v. 21, n. 4, p. 457-66, 2007.

MOLINA, J. M.; COHEN, C.; KATLAMA, C. et al.; on Behalf of the TMC 114-C208 and -C215 Study Groups. Safety and Efficacy of Darunavir (TMC114) With Low-Dose Ritonavir in Treatment-Experienced Patients: 24-Week Results of POWER 3. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 46, n. 1, p. 24-31, 2007.

MOORE, R. D.; KERULY, J. C.; GEBO, K. A. et al. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 39, n. 2, p. 195-198, 2005.

MUNERATO, P.; SUCUPIRA, M. C.; OLIVEROS, M. P. et al. HIV-1 Antiretroviral resistance mutations in subtypes B, C and F in the city of São Paulo, Brazil. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 26, n. 3, p. 265-73, 2010.

MURRI, R.; LEPRI, A. C.; CICCONI, P. et al. Is Moderate HIV Viremia Associated With a Higher Risk of Clinical Progression in HIV-Infected People Treated With Highly Active Antiretroviral Therapy. Evidence From the Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 41, p. 23-30, 2006.

NAPRAVNIK, S.; EDWARDS, D.; STEWART, P. et al. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 40, n. 1, p. 34-40, 2005.

NDEMBI, N.; GOODALL, R. L.; DUNN, D. T. et al. Viral rebound and emergence of drug resistance in the absence of viral load testing: a randomized comparison between zidovudine-lamivudine plus Nevirapine and zidovudine-lamivudine plus Abacavir. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 201, n. 1, p. 106-113, 2010.

NOZZA, S.; GALLI, L.; VISCO, F. et al. Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS*, [S.I.], v. 24, n. 6, p. 924-8, 2010.

PALELLA, F.; ARMON, C.; CHMIEL, J. et al. Enhanced Survival Associated with use of HIV Susceptibility Testing among HAART-Experienced Patients in the HIV Outpatient Study (HOPS). In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 13., 5-8 Feb. 2006, Denver. Papers... Denver: CROI Foundation, 2006.

RIBAUDO, H. J.; HAAS, D. W.; TIERNEY, C. et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 42, n. 3, p. 401-407, 2006.

RIDDLER, S. A.; HAUBRICH, R.; DIRIENZO, A. G. et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 358, p. 2095-106, 2008.

ROCKSTROH, J. K.; LENNOX, J. L.; DEJESUS, E. et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 53, n. 8, p. 807-816, 2011.

SAX, P. E.; TIERNEY, C.; COLLIER, A. C. et al. Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir DF/Emtricitabine as Part of Combination Regimens for Initial Treatment of HIV: Final Results. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 204, n. 8, p. 1191-1201, 2011.

SCHERRER, A. U.; VON WYL, V.; BÖNI, J. et al. Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Viral suppression rates in salvage treatment with raltegravir improved with the administration of genotypic partially active or inactive nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 57, n. 1, p. 24-31, 2011.

STEIGBIGEL, R. T.; COOPER, D. A.; TEPPLER, H. et al. BENCHMRK Study Team. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 50, n. 4, p. 605-12, 2010.

TAIWO, B.; GALLIEN, S.; AGA, E. et al. Antiretroviral Drug Resistance in HIV-1-Infected Patients Experiencing Persistent Low-Level Viremia During First-Line Therapy. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 204, n. 4, p. 515-520, 2011.

TANG, M. W.; SCHAFFER, R. HIV-1 Antiretroviral Resistance Scientific Principles and Clinical Applications. Drugs, [S.I.], v. 72, n. 9, p. e1-e25, 2012.

TROTTIER, B.; DI PERRI, G.; MADRUGA, J. et al. Impact of the background regimen on virologic response to etravirine: pooled 48-week analysis of DUET-1 and -2. HIV Clinical Trials, [S.I.], v. 11, n. 4, p. 175-85, 2010.

ZOLOPA, A. R.; ANDERSEN, J.; KOMAROW, L. et al. Early Antiretroviral Therapy Reduces AIDS Progression/Death in Individuals with Acute Opportunistic Infections: A Multicenter Randomized Strategy Trial. PLoS ONE, [S.I.], v. 4, n. 5, p. e5575, 2009.

8.5. Critérios para inclusão de medicamentos de terceira linha

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

Os medicamentos de terceira linha podem substituir temporariamente algum ARV de primeira ou segunda linha, principalmente da classe dos IP, durante o curso de tratamento para hepatite C por motivo de interação medicamentosa, quando se deve priorizar o melhor esquema para o tratamento da infecção pelo HCV com antivirais de ação direta.

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

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

Os medicamentos de terceira linha também estão indicados na coinfecção HIV-HCV quando houver interação medicamentosa durante o tratamento de escolha para hepatite C.

Considerações gerais

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

Recomenda-se a realização de genotipagem de novos alvos (GP41 e Integrase) ou do genotropismo nas condições descritas no quadro a seguir.

Renageno Novos Alvos:

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

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

Teste de genotropismo: indicado para pacientes em que mesmo com a utilização de darunavir/ritonavir e raltegravir, a chance de obtenção de supressão viral a níveis indetectáveis seja considerada baixa. A alça V3 da gp120 é o alvo do exame genotípico para indicação de antagonistas do CCR5.

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

Escolha do antirretroviral de terceira linha

Darunavir/ritonavir (DRV/r): é considerado o ARV de terceira linha preferencial e deverá ser incluído no esquema somente na ausência de outro IP/r com atividade plena (S).

Tipranavir/ritonavir (TPV/r): representa uma alternativa dentro da classe dos IP, caso o DRV/r se mostre menos ativo que este no teste de genotipagem.

Raltegravir (RAL): está indicado nos casos em que somente o uso do DRV/r ou TPV/r não permita estruturar um esquema com potência para suprimir a replicação viral.

Etravirina (ETR): é recomendada para situações em que, mesmo com a utilização de DRV/r e RAL, a chance de obtenção de supressão viral seja considerada baixa. Além disso, só poderá ser indicada caso se demonstre sensibilidade plena (S) à ETR e resistência documentada ou falha prévia aos outros ITRNN (EFV e NVP). Ressalta-se que a genotipagem pode subestimar a resistência à ETR e que este ARV apresenta interações medicamentosas frequentes, sendo incompatível com TPV, FPV e ATV.

Maraviroque (MVQ): é recomendado para situações em que, mesmo com a utilização de DRV/r e RAL, a chance de obtenção de supressão viral seja considerada baixa. Além disso, só poderá ser indicado se houver teste de tropismo viral evidenciando presença exclusiva de vírus R5, realizado no máximo 6 meses antes da início do novo esquema.

Enfuvirtida (T-20): permanece como antirretroviral “reservado” para pacientes sem outras opções que permitam estruturar esquemas potentes de resgate.

Considerações adicionais

Maraviroque

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

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

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

Para a utilização do maraviroque, é necessária a identificação do tropismo R5 do HIV até no máximo 6 meses antes do início do seu uso, pelo teste de genotropismo do HIV, em situações em que, mesmo com a utilização de darunavir/ritonavir e raltegravir, a chance de obtenção de supressão viral a níveis indetectáveis seja considerada baixa.

O MVQ pode ser administrado com ou sem alimentos e não há ajuste de dose na insuficiência renal ou hepática. Ainda não há estudos que permitam o uso de maraviroque para pacientes em diálise. O Quadro 3 apresenta a posologia do MVQ segundo os antirretrovirais associados.

Quadro 3. Dose de MVQ de acordo com o ARV associado

Antirretroviral associado ao MVQ	Dose do MVQ
IP/r, exceto TPV/r	150 mg VO a cada 12 horas
TPV/r	300 mg VO a cada 12 horas

Escolha entre maraviroque (MVQ) e etravirina (ETR)

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

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

Substituição do T-20 por RAL em pacientes com carga viral indetectável

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

Critérios para substituição da enfuvirtida por raltegravir:

1. Pacientes em uso de T-20 há mais de 4 meses, com sucesso virológico (carga viral indetectável).
2. Pacientes virgens de RAL ou naqueles com uso prévio desse medicamento, com teste de resistência na integrase demonstrando sensibilidade.
3. Última carga viral realizada há no máximo 60 dias.

Suspensão de T-20 em pacientes em falha virológica

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

Tipranavir

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

Os estudos RESIST foram dois ensaios clínicos de fase III, paralelos, com pacientes experimentados nas três classes de antirretrovirais (com uso prévio de mais de 2 IP) e resistência documentada na protease (mais de uma mutação principal). Em ambos os estudos, o desfecho primário era redução maior que 1 log₁₀ na CV em relação ao basal, em 24 semanas.

A proporção de pacientes que atingiram esse desfecho foi significativamente maior no grupo que utilizou TPV/r quando comparado ao grupo que utilizou os demais IP/r (40% vs. 18%). O nível de carga viral inferior a 400 e a 50 cópias/mL em 24 semanas também foi mais frequente com uso de TPV/r (34% vs. 16%) e (23% vs. 9%),

Interrupção do tratamento

Interrupção para pacientes multiexperimentados sem alternativas terapêuticas

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

Interrupção do tratamento contendo ITRNN

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

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

Interrupção para pacientes com supressão prolongada do HIV

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

Interrupção de tratamento em situações de intercorrências clínicas

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

respectivamente. O ganho de LT-CD4+ foi de +34 células/mm³ com TPV/r e +4 células/mm³ com IP/r comparador. A superioridade do TPV em relação ao IP comparador também foi mantida em 48 semanas.

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

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

8.6. Escolha da terapia de resgate em situações especiais

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

Pacientes sem opções terapêuticas claras

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

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

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

Uso de duplo IP

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

Referências

- ABEL, S.; JENKINS, T. M.; WHITLOCK, L. A. et al. Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, [S.I.], v. 65, Suppl. 1, p. 38-46, 2008.
- ABEL, S.; RUSSELL, D.; TAYLOR-WORTH, R. J. et al. Effects of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, [S.I.], v. 65, Suppl. 1, p. 27-37, 2008.
- ABEL, S.; RUSSELL, D.; WHITLOCK, L. A. et al. Effect of maraviroc on the pharmacokinetics of midazolam, lamivudine/zidovudine, and ethinylestradiol/levonorgestrel in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, [S.I.], v. 65, Suppl. 1, p. 19-26, 2008.
- ABEL, S.; RUSSELL D.; WHITLOCK, L. A. et al. The effects of cotrimoxazole or tenofovir co-administration on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, [S.I.], v. 65, Suppl. 1, p. 47-53, 2008.
- BRIZ, V.; POVEDA, E.; SORIANO, V. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. *J. Antimicrob. Chemother.*, [S.I.], v. 57, p. 619-27, 2006.
- CAHN, P.; VILLACIAN, J.; LAZZARIN, A. et al. Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 43, p. 1347-1356, 2006.
- CARTER, N. J.; KEATING, G. M. Maraviroc. *Drugs*, [S.I.], v. 67, p. 2277-88, 2007.
- CHAN, S.; SPECK, R.; POWER, C. et al. V3 recombinants indicate a central role for CCR5 as coreceptor in tissue infection by HIV-1. *J. Virol.*, [S.I.], v. 73, p. 2350-8, 1999.
- COMIER, E.; DRAGIC, T. The crown and stem of the V3 loop play distinct roles in HIV-1 envelope glycoprotein interactions with CCR5 coreceptor. *J. Virol.*, [S.I.], v. 76, p. 8953-7, 2002.
- DAVIS, J.; SCHOLLER-GYURE, M.; KAKUDA, T. N. et al. An open, randomized, two-period, crossover study in two cohorts to investigate the effect of steady-state TMC125 (Etravirine) and the combination of MC125/darunavir/ritonavir on the steady-state pharmacokinetics of oral maraviroc in health subjects. In: EUROPEAN AIDS CONFERENCE, 11., 24-27 Oct. 2007, Madrid. Abstracts... Madrid: European AIDS Clinical Society, 2007. Abstract P4.33/02.
- DEMARES, T. J.; BONNY, T.; VAVRO, C. et al. HIV-1 co-receptor tropism in treatment naive and experienced subjects. In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY (ICAAC), 44., 30 Oct.-2 Nov. 2004, Washington. Abstracts... Washington: American Society for Microbiology, 2004. Abstract H-1136.
- ESTE, J. A.; TELENTI, A. HIV entry inhibitors. *Lancet*, [S.I.], v. 370, p. 81-8, 2007.
- FATKENHEUER, G.; NELSON, M.; LAZZARIN, A. et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 359, p. 1442-55, 2008.
- GATHE, J.; COOPER, D. A.; FARTHING, C. et al. Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 43, p. 1337-1346, 2006.
- GULICK, R. M.; LALEZARI, J.; GOODRICH, J. et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *NEJM*, [S.I.], v. 359, n. 14, p. 1429-41, 2008.
- HICKS, C. B.; CAHN, P.; COOPER, D. A. et al. On behalf of the RESIST investigator group. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*, [S.I.], v. 368, p. 466-75, 2006.
- HYLAND, R.; DICKINS, M.; COLLINS, C. et al. Maraviroc: in vitro assessment of drug-drug interaction potential. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, [S.I.], v. 66, p. 498-507, 2008.
- KOOT, M.; VAN LEEUWEN, R.; DE GOEDE, R. E. et al. Conversion rate towards a syncytium-inducing (SI) phenotype during different stages of human immunodeficiency virus type 1 infection and prognostic value of SI phenotype for survival after AIDS diagnosis. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 179, p. 254-258, 1999.

LALEZARI, J. et al. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-Week Results of a Phase 2b/3 Study in the US and Canada. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 14., 25-28 Feb. 2007, Los Angeles. Abstracts... Los Angeles: CROI Foundation, 2007. Abstract 104bLB.

LEADER, B. A.; HERTOGS, K.; BLOOR, S. et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitors-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS, [S.I.], v. 14, p. 1943-48, 2000.

LIU, R.; PAXTON, W. A.; CHOE, S. et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell, [S.I.], v. 86, p. 367-77, 1996.

MELBY, T. et al. HIV-1 coreceptor use in triple-class treatment-experienced patients: baseline prevalence, correlates and relationship to enfuvirtide response. J. Infect. Dis., [S.I.], v. 94, p. 238-246, 1996.

MOYLE, G. J. et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. J. Infect. Dis., [S.I.], v. 191, p. 866-872, 2005.

NELSON, M. et al. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic, ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-Week Results. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 14., 25-28 Feb. 2007, Los Angeles. Abstracts... Los Angeles: CROI Foundation, 2007. Abstract 104aLB.

ORMAN, J. S.; PERRY, C. M. Tipranavir. A review of its use in the management of HIV infection. Drugs, [S.I.], v. 68, p. 1435, 2008.

PAXTON, W. A.; MARTIN, S. R.; TSE, D. et al. Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposures. Nat. Med., [S.I.], v. 2, p. 412-7, 1996.

PICCHIO, G.; STAES, M.; VAN CRAENENBROECK, E. et al. HIV-1 susceptibility to TMC114 among routine clinical samples with different levels of protease inhibitor susceptibility using linear model-based fold change predictions. In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY (ICAAC), 46., 2006, San Francisco. Programme and Abstracts... San Francisco: American Society For Microbiology, 2006. Abstract H-999.

POZNIAK, A. L.; BOFFITO, M.; RUSSELL, D. et al. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected antiretroviral combinations on the pharmacokinetics of a single oral dose of maraviroc in HIV-positive subjects. Br. J. Clin. Pharmacol., [S.I.], v. 65, Suppl. 1, p. 54-9, 2008.

SABO, J.; ELGADI, M.; WRUCK, J. et al. The pharmacokinetic interaction between atazanavir/ritonavir and steady-state tipranavir/ritonavir in healthy volunteers. In: INTERNATIONAL WORKSHOP ON CLINICAL PHARMACOLOGY OF HIV THERAPY, 7., 20-22 Apr. 2006, Lisbon. Abstracts... Lisbon: International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, 2006. Abstract 41.

SCHOLLER, M.; KRAFT, M.; HOETELMANS, R. M. et al. Significant decrease in TMC125 exposures when co-administered with tipranavir boosted with ritonavir in healthy subjects. 13th CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 13., 5-8 Feb. 2006, Denver. Abstracts... Denver: CROI Foundation, 2006. Abstract 583.

SPAGNUOLO, V.; GIANOTTI, N.; SEMINARI, E. Changes in darunavir/r resistance score after previous failure to tipranavir/r in HIV-1 infected multidrug-resistant patients. JAIDS, [S.I.], v. 50, n. 2, p. 192-95, 2009.

WILKIN, T. et al. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral experienced-patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 44, p. 591-595, 2007.



9. Comorbidades não infecciosas relacionadas ao HIV e toxicidade ao tratamento antirretroviral

Antes de 1996, a mortalidade associada à infecção pelo HIV era superior a 20% ao ano. Nos países em que há ampla disponibilização de tratamento efetivo com antirretrovirais, essa taxa caiu para menos de 2% ao ano no intervalo recorde de dez anos. Entretanto, esse aumento de sobrevida decorrente do uso dos medicamentos antirretrovirais expôs as PVHA aos efeitos degenerativos da doença em outros âmbitos de sua saúde.

9.1. Alterações metabólicas

O aumento do risco cardiovascular em PVHA está relacionado a inúmeros fatores, incluindo alterações no perfil lipídico e a indução de alterações vasculares. O estado inflamatório crônico decorrente da infecção pelo HIV e o uso de antirretrovirais estão associados a alterações metabólicas e a um estado mais “aterogênico” nessa população.

A introdução da TARV pode potencializar a dislipidemia nesses pacientes, a qual se caracteriza principalmente por redução do HDL-colesterol, níveis elevados de triglicérides e elevação do colesterol total e de LDL-colesterol plasmáticos. Esse conjunto de modificações aumenta o risco de doenças cardiovasculares.

Os mecanismos envolvidos nas alterações metabólicas em PVHA não estão completamente elucidados. As principais hipóteses relacionadas ao uso de inibidores de protease (IP) são descritas abaixo:

1^a) O sítio de ligação IP à proteína viral teria estrutura molecular similar a algumas proteínas envolvidas no metabolismo lipídico. A introdução de IP promoveria uma inibição parcial ou total do metabolismo lipídico.

2^a) Os IP promoveriam inibição da atividade da lipase lipoproteica plasmática (LPL), causando uma redução na hidrólise dos quilomícrons, resultando em um acentuado aumento de triglicérides plasmáticos e um pequeno aumento do colesterol total.

3^a) Os IP, por similaridade molecular, competiriam pelo sítio de ligação dos remanescentes de quilomícrons aos receptores hepáticos. Esse fenômeno explicaria o aumento equilibrado dos níveis de colesterol total e triglicérides.

4^a) Os IP reduzem a função da SREBP1 (sterol-regulatory-element-binding-protein-1), um importante mediador da diferenciação dos adipócitos periféricos, o que levaria à sua apoptose precoce e a alterações metabólicas, como resistência à insulina e aumento de triglicérides.

De modo geral, a introdução dos IP interfere principalmente na via exógena do metabolismo lipídico, responsável por um aumento no risco cardiovascular.



9.2. Síndrome metabólica

A mudança no perfil metabólico determina o desenvolvimento de resistência à insulina e, em alguns casos, de diabetes mellitus. A resistência à insulina 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. O diagnóstico dessa síndrome inclui a presença de obesidade abdominal, como condição essencial, e dois ou mais critérios descritos na Tabela 1. Alguns estudos têm associado risco cardiovascular elevado com a presença da síndrome metabólica.

Tabela 1. Critérios diagnósticos de síndrome metabólica

Critério	
OBESIDADE ABDOMINAL	
Homens	
Brancos de origem europeia e negros	≥ 94 cm de cintura
Sul-asiáticos, ameríndios e chineses	≥ 90 cm de cintura
Japoneses	≥ 90 cm de cintura
Mulheres	
Brancas de origem europeia, negras, sul-asiáticas, ameríndias e chinesas	≥ 80 cm de cintura
Japonesas	≥ 80 cm de cintura
TRIGLICERÍDIOS	
≥ 150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia	
HDL-COLESTEROL	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	
Sistólica	≥ 130 mm/Hg ou tratamento para HAS
Diastólica	≥ 85 mm/Hg ou tratamento para HAS

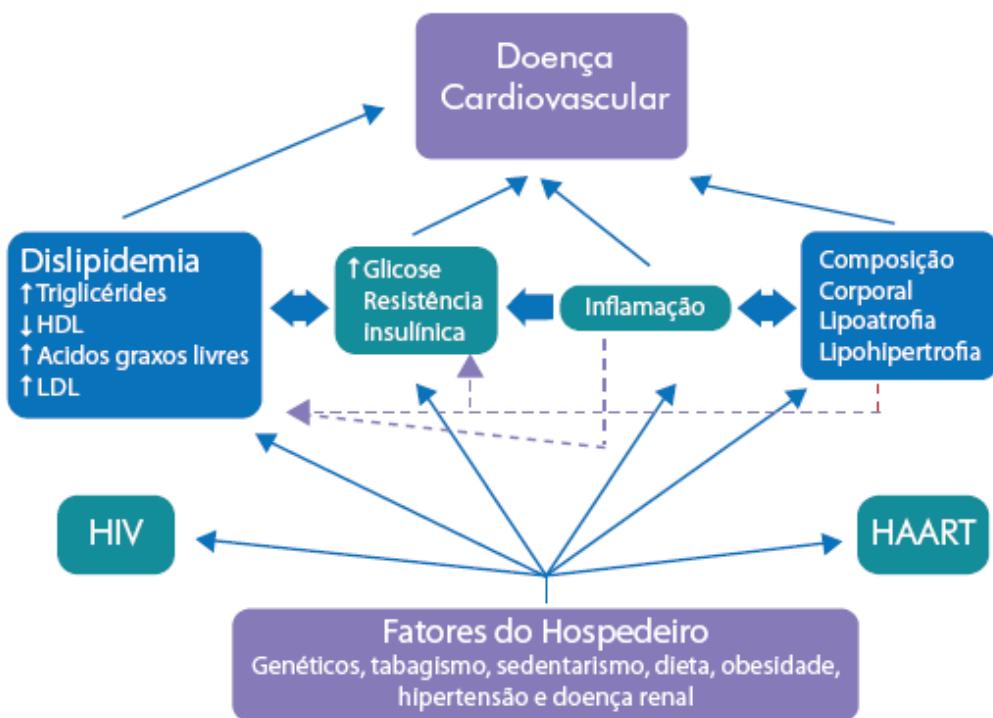
Fonte: International Diabetes Federation (IDF), 2006.

9.3 Avaliação do risco cardiovascular

Recomenda-se que o risco cardiovascular seja avaliado em todas as PVHA na abordagem inicial e a cada mudança na TARV, por meio da escala de risco de Framingham.

O intervalo da reavaliação do risco cardiovascular varia de acordo com o risco inicial e o esquema ARV em uso, conforme descrito a seguir:

- Risco baixo ($\leq 10\%$) e sem uso de IP: reavaliar a cada dois anos;
- Risco moderado (entre > 10 e $< 20\%$) e alto, independentemente do uso de IP: reavaliar a cada seis a doze meses;
- Risco elevado ($\geq 20\%$), independentemente do uso de IP: reavaliar após um mês e posteriormente a cada três meses.

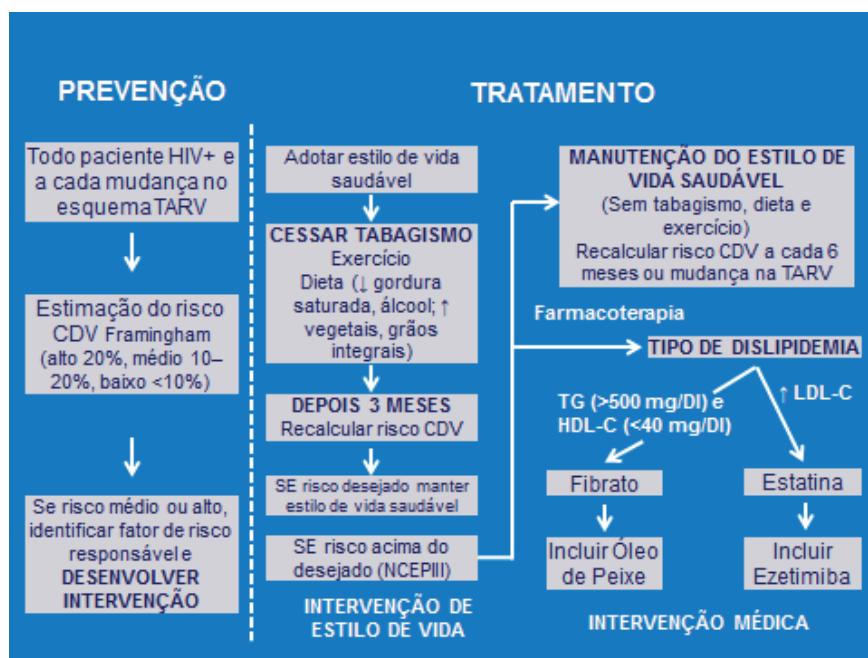


Adaptado de: GRUNFELD, C. et al., 2008.

9.4. Manejo não farmacológico

A estratégia de prevenção às doenças cardiovasculares em PVHA é semelhante àquela recomendada pela IV Diretriz Brasileira de Prevenção de Aterosclerose. Deve-se estimular a adoção de um estilo de vida saudável, incluindo alimentação equilibrada, prática de atividade física e redução do tabagismo. O sumário das recomendações está esquematizado a seguir.

Esquema de prevenção cardiovascular em PVHA



9.4.1. Orientação nutricional

Em pacientes com dislipidemia leve a moderada, as metas recomendadas podem ser atingidas com a utilização de medidas não farmacológicas, como mudança nos hábitos alimentares, prática de exercício físico e manutenção do peso ideal. A abordagem nutricional da hipertrigliceridemia é similar à da hipercolesterolemia, acrescentando-se algumas recomendações em relação aos carboidratos.

Abordagem nutricional da hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

Hipercolesterolemia
Reducir o consumo de colesterol e ácidos graxos saturados, contidos em alimentos de origem animal, em especial vísceras, leite integral e seus derivados, embutidos, frios, pele de aves e frutos do mar, algumas gorduras vegetais (dendê e coco) e frituras.
Substituição de ácidos graxos saturados por insaturados, tais como óleo de oliva e de canola, azeitona, abacate e oleaginosas (amendoim, castanhas, nozes, amêndoas), ômega-3 (encontrado nos óleos vegetais - como soja, canola e linhaça - e peixes).
Aumento do consumo de fibras solúveis, presentes em frutas, aveia, cevada, leguminosas (feijão, grão de bico, lentilha e ervilha)
Evitar consumo de ácidos graxos trans, tais como óleos e gorduras hidrogenadas, margarinas, sorvetes, chocolates, maionese, óleos para fritura industrial, produtos lácteos e carnes bovinas e caprinas.
Hipertrigliceridemia
Evitar carboidratos refinados, tais como pães brancos, arroz branco, biscoitos, bolachas, doces, bolos, açúcar e bebidas alcoólicas.
Substituir carboidratos refinados por alimentos integrais, tais como hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas.

9.4.2. Prática de atividade física

A atividade física regular constitui medida auxiliar para o controle das dislipidemias. A prática de exercícios físicos aeróbios promove redução dos níveis plasmáticos de TG e aumento dos níveis de HDL-colesterol, porém sem efeitos significativos sobre as concentrações de LDL-colesterol. O ideal é que o indivíduo realize pelo menos 30 minutos de atividade física leve a moderada, de forma contínua ou acumulada, na maioria dos dias de semana. Pequenas mudanças no cotidiano podem favorecer a prática de atividade física, tais como subir escada, usar menos o carro ou mesmo tornar as atividades de lazer mais ativas. Informações detalhadas de atividade física em PVHA podem ser encontradas nas “Recomendações para a Prática de Atividades Físicas para Pessoas Vivendo com HIV e Aids”, Ministério da Saúde, 2012.

9.4.3. Redução do tabagismo

Outra importante característica observada em PVHA é a alta prevalência do tabagismo, entre 45% e 70%, bem superior à da população geral. Além dos inúmeros malefícios já conhecidos, o tabagismo diminui a produção da adiponectina, gerando um aumento do risco de disfunção endotelial e da susceptibilidade à resistência à insulina. A cessação do tabagismo constitui medida fundamental e prioritária na prevenção primária e secundária da aterosclerose. Essa medida, de forma isolada, já reduz consideravelmente o risco cardiovascular devido, dentre outras coisas, à elevação das taxas de HDL-colesterol.

9.4. Manejo farmacológico

Os medicamentos mais utilizados no tratamento da dislipidemia em PVHA são os mesmos usados na população geral: fibratos e estatinas. Considerando-se que os triglicérides isoladamente não representam fator de risco cardiovascular, o uso de fibratos deve ser instituído somente quando aqueles valores forem superiores a 500 mg/dL. Entretanto, quando essa alteração for acompanhada de doença cardiovascular (DCV) preexistente, histórico familiar precoce de DCV e HDL-colesterol < 40mg/dL, seu uso deve ser considerado. Em pacientes com valores baixos de HDL (< 40mg/dL) e/ou valores altos do LDL (> 130mg/dL), o uso de estatina deve ser considerado.

A) Fibratos: primeira escolha no tratamento da hipertrigliceridemia e da dislipidemia mista (aumento de colesterol e triglicérides), conforme a Tabela 2.

Tabela 2. Fibratos recomendados para PVHA

Medicamento	Dose (mg/dia)
Bezafibrato	400 a 600
Genfibrozila	900 a 1.200
Etofibrato	500
Fenofibrato	160 a 250
Ciprofibrato	100

B) Estatinas: primeira escolha no tratamento da hipercolesterolemia. As estatinas são metabolizadas pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, que é inibida pelos inibidores da protease, com exceção da pravastatina e da rosuvastatina. Portanto, o uso concomitante de algumas estatinas (em especial a simvastatina) com inibidores de protease (IP) pode resultar em elevação das concentrações séricas de estatina, com risco de rabdomiólise, além de outros efeitos adversos. Pelas potenciais interações, as estatinas devem ser utilizadas inicialmente em baixas doses, com reavaliações laboratoriais frequentes. As estatinas mais seguras para uso em associação com os inibidores da protease são a rosuvastatina, pravastatina e atorvastatina.

Tabela 3. Estatinas recomendadas para PVHA

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

A simvastatina e a lovastatina não devem ser utilizadas, em função da interação com a TARV e o risco de toxicidade. A associação de fibrato com estatina aumenta o risco de rabdomiólise.

C) Outros agentes: podem ser usados de forma complementar ao tratamento, tais como ômega-3 e metformina para redução da hipertrigliceridemia - esta última, associada a risco potencial de acidose lática. A colestiramina e o colesterol não são recomendados, por interferirem na biodisponibilidade dos IP e por aumentarem os níveis de triglicérides. A ezetimibe é um importante potencializador das estatinas, permitindo uso de doses menores destas. Seu uso isolado, entretanto, não demonstrou a mesma eficácia. Não existem estudos que comprovem a eficácia do uso do ácido nicotínico ou das glitazonas nas PVHA. A glicazida, entretanto, mostrou-se eficaz no controle glicêmico nessa população.

Embora a seleção de esquema TARV para início do tratamento e a substituição de ARV para manejo do risco cardiovascular possuam plausibilidade teórica, não têm acarretado benefícios consideráveis (desfechos clínicos) relevantes nos estudos clínicos em termos de redução efetiva do risco cardiovascular, caracterizado pelo escore de Framingham. Por outro lado, podem levar à escolha de esquemas menos eficazes e à consequente falha ao tratamento e seleção de vírus resistentes.

Em conclusão, dadas as características do perfil de risco cardiovascular das PVHA, 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, obedecer a uma dieta, realizar exercício físico e controlar hipertensão arterial e diabetes.

Referências

- ABEL, S.; JENKINS, T. M.; WHITLOCK, L. A. et al. Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, [S.I.], v. 65, Suppl. 1, p. 38-46, 2008.
- ABEL, S.; RUSSELL, D.; TAYLOR-WORTH, R. J. et al. Effects of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, [S.I.], v. 65, Suppl. 1, p. 27-37, 2008.
- ABEL, S.; RUSSELL, D.; WHITLOCK, L. A. et al. Effect of maraviroc on the pharmacokinetics of midazolam, lamivudine/zidovudine, and ethinylestradiol/levonorgestrel in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, [S.I.], v. 65, Suppl. 1, p. 19-26, 2008.
- ABEL, S.; RUSSELL, D.; WHITLOCK, L. A. et al. The effects of cotrimoxazole or tenofovir co-administration on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, [S.I.], v. 65, Suppl. 1, p. 47-53, 2008.
- BRIZ, V.; POVEDA, E.; SORIANO, V. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. *J. Antimicrob. Chemother.*, [S.I.], v. 57, p. 619-27, 2006.
- CAHN, P.; VILLACIAN, J.; LAZZARIN, A. et al. Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 43, p. 1347-1356, 2006.
- CARTER, N. J.; KEATING, G. M. Maraviroc. *Drugs*, [S.I.], v. 67, p. 2277-88, 2007.
- CHAN, S.; SPECK, R.; POWER, C. et al. V3 recombinants indicate a central role for CCR5 as coreceptor in tissue infection by HIV-1. *J. Virol.*, [S.I.], v. 73, p. 2350-8, 1999.
- COMIER, E.; DRAGIC, T. The crown and stem of the V3 loop play distinct roles in HIV-1 envelope glycoprotein interactions with CCR5 coreceptor. *J. Virol.*, [S.I.], v. 76, p. 8953-7, 2002.
- DAVIS, J.; SCHOLLER-GYURE, M.; KAKUDA, T. N. et al. An open, randomized, two-period, crossover study in two cohorts to investigate the effect of steady-state TMC125 (Etravirine) and the combination of MC125/darunavir/ritonavir on the steady-state pharmacokinetics of oral maraviroc in healthy subjects. In: EUROPEAN AIDS CONFERENCE, 11., 24-27 Oct. 2007, Madrid. Abstracts... Madrid: European AIDS Clinical Society, 2007. Abstract P4.33/02.
- DEMARES, T. J.; BONNY, T.; VAVRO, C. et al. HIV-1 co-receptor tropism in treatment naive and experienced subjects. In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY (ICAAC), 44., 30 Oct.-2 Nov. 2004, Washington. Abstracts... Washington: American Society for Microbiology, 2004. Abstract H-1136.
- ESTE, J. A.; TELENTI, A. HIV entry inhibitors. *Lancet*, [S.I.], v. 370, p. 81-8, 2007.
- FATKENHEUER, G.; NELSON, M.; LAZZARIN, A. et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 359, p. 1442-55, 2008.
- GATHE, J.; COOPER, D. A.; FARTHING, C. et al. Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 43, p. 1337-1346, 2006.
- GULICK, R. M.; LALEZARI, J.; GOODRICH, J. et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *NEJM*, [S.I.], v. 359, n. 14, p. 1429-41, 2008.
- HICKS, C. B.; CAHN, P.; COOPER, D. A. et al. On behalf of the RESIST investigator group. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*, [S.I.], v. 368, p. 466-75, 2006.
- HYLAND, R.; DICKINS, M.; COLLINS, C. et al. Maraviroc: in vitro assessment of drug-drug interaction potential. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, [S.I.], v. 66, p. 498-507, 2008.
- KOOT, M.; VAN LEEUWEN, R.; DE GOEDE, R. E. et al. Conversion rate towards a syncytium-inducing (SI) phenotype during different stages of human immunodeficiency virus type 1 infection and prognostic value of SI phenotype for survival after AIDS diagnosis. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 179, p. 254-258, 1999.
- LALEZARI, J. et al. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-Week Results of a Phase 2b/3 Study in the US and Canada. In: CONFERENCE ON

RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 14., 25-28 Feb. 2007, Los Angeles. Abstracts... Los Angeles: CROI Foundation, 2007. Abstract 104bLB.

LEADER, B. A.; HERTOGS, K.; BLOOR, S. et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitors-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS, [S.I.], v. 14, p. 1943-48, 2000.

LIU, R.; PAXTON, W. A.; CHOE, S. et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell, [S.I.], v. 86, p. 367-77, 1996.

MELBY, T. et al. HIV-1 coreceptor use in triple-class treatment-experienced patients: baseline prevalence, correlates and relationship to enfuvirtide response. J. Infect. Dis., [S.I.], v. 94, p. 238-246, 1996.

MOYLE, G. J. et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. J. Infect. Dis., [S.I.], v. 191, p. 866-872, 2005.

NELSON, M. et al. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic, ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-Week Results. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 14., 25-28 Feb. 2007, Los Angeles. Abstracts... Los Angeles: CROI Foundation, 2007. Abstract 104aLB.

ORMAN, J. S.; PERRY, C. M. Tipranavir. A review of its use in the management of HIV infection. Drugs, [S.I.], v. 68, p. 1435, 2008.

PAXTON, W. A.; MARTIN, S. R.; TSE, D. et al. Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposures. Nat. Med., [S.I.], v. 2, p. 412-7, 1996.

PICCHIO, G.; STAES, M.; VAN CRAENENBROECK, E. et al. HIV-1 susceptibility to TMC114 among routine clinical samples with different levels of protease inhibitor susceptibility using linear model-based fold change predictions. In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY (ICAAC), 46., 2006, San Francisco. Programme and Abstracts... San Francisco: American Society For Microbiology, 2006. Abstract H-999.

POZNIAK, A. L.; BOFFITO, M.; RUSSELL, D. et al. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected antiretroviral combinations on the pharmacokinetics of a single oral dose of maraviroc in HIV-positive subjects. Br. J. Clin. Pharmacol., [S.I.], v. 65, Suppl. 1, p. 54-9, 2008.

SABO, J.; ELGADI, M.; WRUCK, J. et al. The pharmacokinetic interaction between atazanavir/ritonavir and steady-state tipranavir/ritonavir in healthy volunteers. In: INTERNATIONAL WORKSHOP ON CLINICAL PHARMACOLOGY OF HIV THERAPY, 7., 20-22 Apr. 2006, Lisbon. Abstracts... Lisbon: International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, 2006. Abstract 41.

SCHOLLER, M.; KRAFT, M.; HOETELMANS, R. M. et al. Significant decrease in TMC125 exposures when co-administered with tipranavir boosted with ritonavir in healthy subjects. 13th CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 13., 5-8 Feb. 2006, Denver. Abstracts... Denver: CROI Foundation, 2006. Abstract 583.

SPAGNUOLO, V.; GIANOTTI, N.; SEMINARI, E. Changes in darunavir/r resistance score after previous failure to tipranavir/r in HIV-1 infected multidrug-resistant patients. JAIDS, [S.I.], v. 50, n. 2, p. 192-95, 2009.

WILKIN, T. et al. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral experienced-patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 44, p. 591-595, 2007.



10. Lipodistrofia

As lipodistrofias são um grupo heterogêneo de desordens do tecido adiposo, caracterizadas pela alteração seletiva de gordura de várias partes do corpo. A associação das alterações da redistribuição de gordura pode acontecer em conjunto com alterações metabólicas, sendo esse padrão semelhante ao observado na “síndrome metabólica”.

A lipodistrofia tem um impacto importante na qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/aids, causando-lhes problemas físicos, psicológicos e sociais. A adesão tende a diminuir ao longo do tempo, após o diagnóstico de lipodistrofia, trazendo como consequências o desenvolvimento de resistência aos antirretrovirais e o aumento da morbimortalidade relacionada à infecção pelo HIV.

Epidemiologia

O termo “lipodistrofia associada ao HIV” foi introduzido aproximadamente dois anos após o início do uso dos inibidores da protease (IP) e, desde então, várias definições têm sido utilizadas para descrever a extensão das complicações morfológicas e metabólicas associadas à infecção pelo HIV e à TARV.

Devido às diferenças nos critérios diagnósticos, seleção de população de estudo e duração do seguimento, existem diversos relatos de prevalência da lipodistrofia, variando de 8% a 84%, com uma média de 42% nos pacientes tratados com regimes contendo IP.

Os sinais físicos da lipodistrofia normalmente aparecem progressivamente, aumentando em gravidade por um período de 18 a 24 meses e, em seguida, estabilizam-se durante pelo menos dois anos. Pode acometer homens, mulheres e crianças. Em alguns pacientes, a lipoatrofia precede a lipo-hipertrofia, mas não há um padrão definido. Estima-se que para a lipodistrofia tornar-se visível é necessária a alteração de pelo menos 30% do tecido adiposo, tanto para mais como para menos, conforme Podzamczer.

Manifestações clínicas

As alterações corporais compreendem:

- Lipoatrofia: redução da gordura em regiões periféricas, como braços, pernas, face e nádegas, podendo acarretar proeminência muscular e venosa relativa;

- Lipo-hipertrofia ou lipoacumulação: acúmulo de gordura na região abdominal, presença de gibosidade dorsal, ginecomastia nos homens e aumento de mamas em mulheres e acúmulo de gordura em diversos locais do corpo, como as regiões submentoniana e pubiana etc.;
- Forma mista: associação de lipoatrofia e lipohipertrofia.



A



B



C



D



E



F

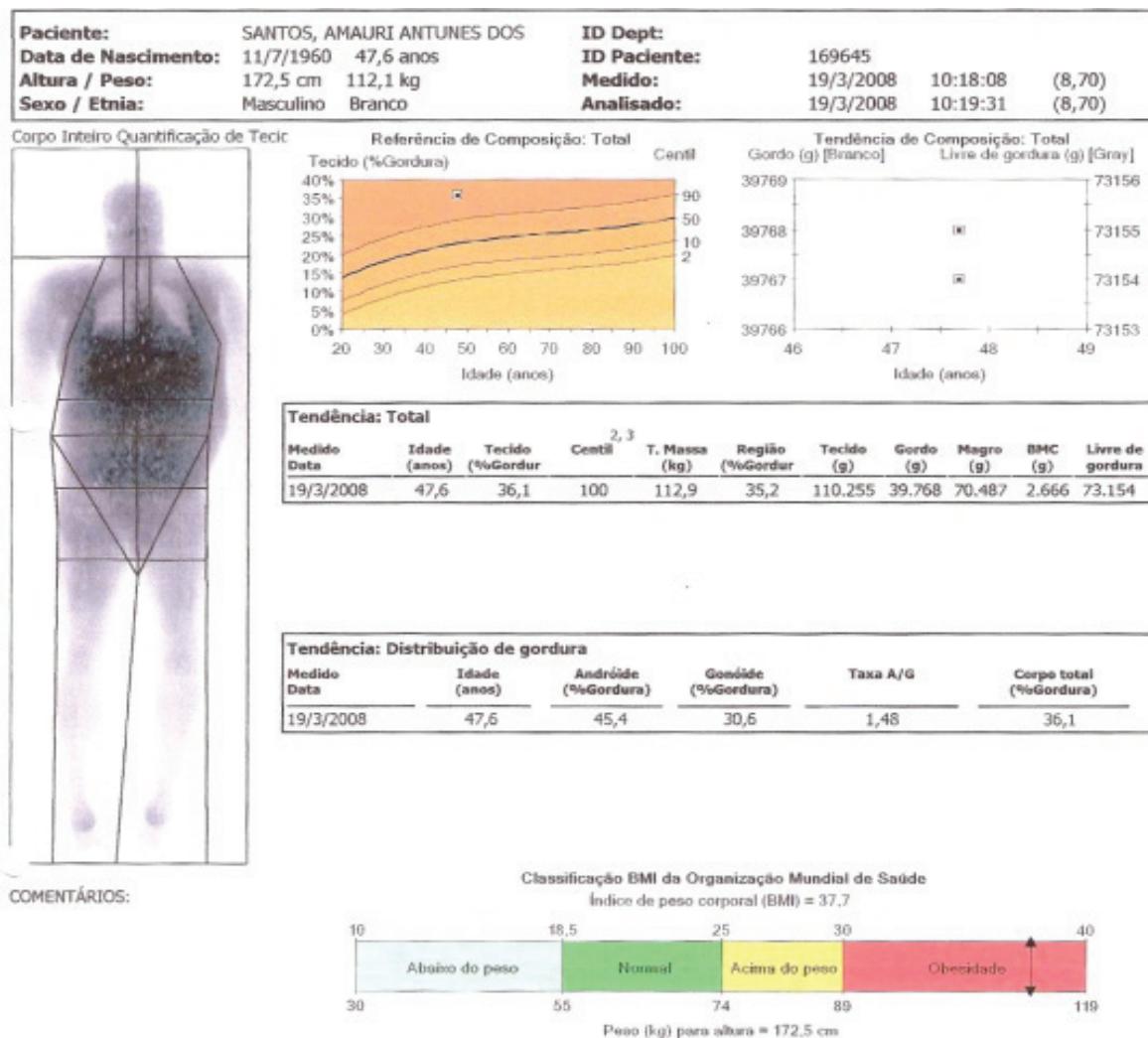
A, B e C - Lipoatrofia facial

D – Lipoacumulação gibocervical (giba)

E – Perda de tecido subcutâneo em MMSS

F – Perda de tecido subcutâneo com arcabouço vascular em MMII

Não existe um consenso na literatura quanto à definição da lipodistrofia em pacientes com HIV, o que dificulta determinar a sua real prevalência, etiologia e tratamento. O diagnóstico da lipodistrofia associada ao HIV é baseado na concordância entre as queixas relatadas pelo paciente e a avaliação feita pela equipe de saúde. Algumas ferramentas podem ser utilizadas para facilitar esse diagnóstico, como, por exemplo, a antropometria e os exames de imagem: a densitometria (Dual Energy X-ray Absorptiometry – DEXA), a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM).



Recomendações

Não existe até o momento nenhum tratamento definitivo para as alterações morfológicas provocadas pela lipodistrofia. Várias opções terapêuticas têm sido exploradas com diversos graus de sucesso, a fim de reduzir os danos causados pela lipodistrofia.

- Mudanças no estilo de vida: exercício físico, orientação nutricional (ver orientações sobre risco cardiovascular no Capítulo 9);
- Redução na exposição às drogas: modificação da TARV somente indicado para a lipoatrofia associada aos ITRN d4T e AZT;
- Tratamento farmacológico para as alterações metabólicas (ver orientações sobre risco cardiovascular no Capítulo 9);
- Tratamentos cirúrgicos.

O tratamento cirúrgico das alterações corporais da lipodistrofia para portadores de aids em uso de terapia antirretroviral foi incluído no SUS em 2004, pela Portaria Ministerial nº 2.582. Em 2005 e 2007, foram publicadas novas portarias (Portaria nº 118 e Portaria Conjunta SAS/SVS nº 02), estabelecendo protocolos e normas para o credenciamento dos serviços.

Atualmente, está em vigor a Portaria Conjunta SAS/SVS nº 01, de 20 de janeiro de 2009, que trata das indicações cirúrgicas, normas para o credenciamento dos hospitais e ambulatórios, estrutura física e recursos humanos para o tratamento reparador das alterações corporais relacionadas à lipodistrofia. O Brasil é o primeiro país a oferecer gratuitamente cirurgias reparadoras para portadores de HIV com lipodistrofia.

- A portaria vigente contempla os seguintes procedimentos reparadores:
- Preenchimento facial com polimetilmetacrilato (PMMA);
- Lipoaspiração de gibosidade cervical, submandibular, abdominal ou dorsal;
- Redução de mamas ou ginecomastia;
- Implante de prótese glútea com lipoenxertia e/ou polimetilmetacrilato.

Critérios de inclusão de pacientes para os procedimentos:

- Pacientes com diagnóstico de HIV/aids e lipodistrofia decorrente do uso de antirretroviral; e
- Pacientes submetidos à terapia antirretroviral por pelo menos 12 meses; e
- Pacientes que não responderam ou não podem ser submetidos à mudança da TARV; e
- Pacientes clinicamente estáveis, ou seja, aqueles sem manifestações clínicas sugestivas de imunodeficiência nos últimos seis meses; e
- Pacientes com os seguintes resultados clínico-laboratoriais:
 - a) CD4 > 200 células/mm³;
 - b) Carga viral < 10.000 cópias/mL, estável nos últimos 6 meses (ou seja, sem variação de 0,5 log entre duas contagens);
 - c) Parâmetros clínico-laboratoriais que preencham os critérios necessários e suficientes de segurança para qualquer procedimento cirúrgico.

Critérios de exclusão de pacientes para os procedimentos:

A. Gerais

1. Qualquer condição clínica ou comorbidade descompensada nos últimos seis meses que confira aumento de risco ao procedimento;
2. Qualquer tratamento concomitante com anticoagulantes, imunomoduladores, imunossupressores e/ou quimioterápicos;
3. Contagem de células T CD4+ inferior a 200 células/mm³ (exame obtido no máximo em 120 dias anteriores ao procedimento) ou a critério médico;
4. Uso de anticoagulantes, quimioterápicos, imunomoduladores e/ou esteroides anabolizantes, nos últimos 30 dias;
5. Vigência de infecção oportunista, tratamento de neoplasia ou doença reumática em atividade, nos últimos 120 dias.

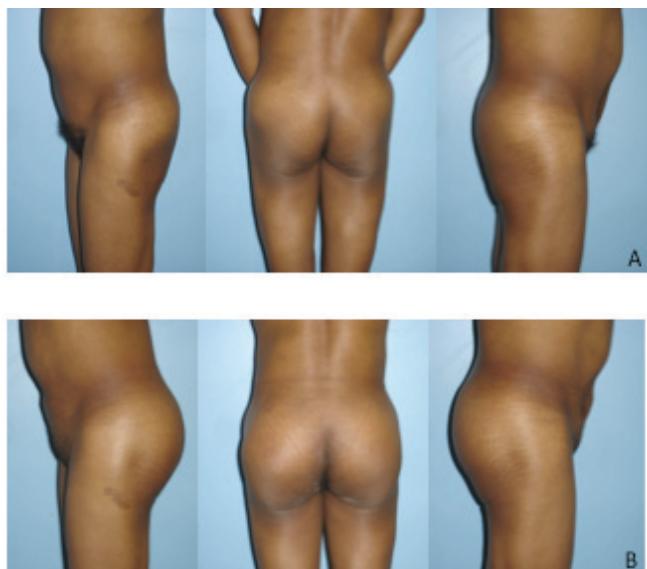
B. Para o preenchimento facial

1. Presença de sinais de infecções bacterianas ou virais em qualquer sítio anatômico (face, cavidade oral, trato respiratório superior etc.);
2. Plaquetas < 75.000/mL;
3. Coinfecção por hepatite C em uso de interferon;
4. Gestantes.

Pré e pós operatório



Correção de giba e dorso (Fotos: Hospital Heliópolis)



Reconstituição glútea (Fotos: Hospital Heliópolis)



Correção submentoniana (Fotos: Hospital Heliópolis)



Redução de mamas (Fotos: Hospital Heliópolis)



Preenchimento facial (Fotos: Márcio Serra)

Patogenia

Ao longo do tempo, tem sido observado que os componentes dessa síndrome podem ocorrer em conjunto ou isoladamente, dependendo de uma interação complexa entre vários fatores, incluindo o hospedeiro, a doença e a TARV, com várias vias patogênicas distintas.

a) As **alterações patológicas** observadas no tecido adiposo dos pacientes com lipodistrofia incluem: aumento da apoptose, da fibrose e do nível da citocinas inflamatórias; infiltração por macrófagos; pleomorfismo dos adipócitos; e perda da arquitetura tecidual. A lipoatrofia começa a se desenvolver antes do aparecimento dos sinais clínicos. Ela é guiada pelas mudanças moleculares precoces até a perda de gordura clinicamente visível.

b) Papel dos antirretrovirais:

b.1) Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN): os ITRN levam à toxicidade mitocondrial celular por meio da inibição da DNA-polimerase- γ , enzima responsável pela síntese da mtDNA, fundamental para a atividade regular da cadeia respiratória. Com relação ao tecido adiposo, os ITRN, predominantemente os análogos timidínicos (zidovudina - AZT e estavudina - d4T), estão envolvidos na perda de gordura periférica e no desenvolvimento da lipoatrofia, uma vez que a depleção da mtDNA induzida por esses ARV interfere na adipogênese e na lipogênese, além de levar ao aumento do estresse oxidativo e à maior produção de adiponectina, leptina e de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, proteína quimiotática do monócito 1 – MCP 1). Os ITRN também induzem a redução das reservas de lipídios, ocasionando resistência à insulina (RI). Principal achado clínico: lipoatrofia periférica. Outros ITRN, embora também possam levar a dano celular mediado por toxicidade mitocondrial, como, por exemplo, a didanosina (neuropatia periférica, pancreatite e hiperlactemia) e o tenofovir (toxicidade tubular renal), não estão relacionados à toxicidade do tecido adiposo.

b.2) Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN): tradicionalmente, os ITRNN não são considerados como provocadores de lipodistrofia. Dados recentes associam o efavirenz (EFZ) com lipoatrofia devido à diminuição da expressão do SREBP-1 (marcador de diferenciação dos adipócitos).

b.3) Inibidores da protease (IP): entre os IP, o uso do nelfinavir (NFV) e do ritonavir (RTV) demonstrou a diminuição da expressão dos marcadores associados à diferenciação dos adipócitos. Com os IP, esse efeito nos lipídios intracelulares varia consideravelmente (NFV = SQV > RTV > IDV = APV), em termos de capacidade de acúmulo intracelular de lipídios. O tamanho do adipócito também pode ser reduzido pela lipólise, o que resulta na liberação de triglicérides para a circulação. In vitro, a exposição ao NFV levou a um aumento na lipólise; o mesmo efeito foi observado em outros estudos com RTV e SQV na concentração de 10 μM . Tal efeito in vivo poderia contribuir para a lipoatrofia e hipertrigliceridemia. O aumento da apoptose (morte celular programada) também tem sido demonstrado in vivo, em biópsias de tecido adiposo de indivíduos com lipodistrofia e nas culturas de adipócitos expostos a vários IP, AZT ou d4T. Além da apoptose, a citotoxicidade direta dos adipócitos também ocorre in vitro com a exposição aos IP, mas não aos ITRN. A ação direta dos IP nas células de gordura (com exceção do amprenavir - APV e atazanavir - ATV) promove, ainda, o aumento do estresse oxidativo mitocondrial, levando à maior produção de espécies reativas ao oxigênio (ROS) nos adipócitos de tecido subcutâneo.

c) Proteínas virais

Algumas proteínas virais acessórias têm sido relacionadas à fisiopatologia da lipodistrofia. A proteína Vpr inibe a atividade do PPAR- γ , podendo contribuir para a resistência insulínica e para a apoptose do adipócito, assim como antagoniza o fator de transcrição da insulina (FKHR), favorecendo a resistência insulínica. Já a proteína Tat eleva a sensibilidade tecidual aos glicocorticoides, provocando alterações do tecido gorduroso semelhantes à Síndrome Cushingoide.

d) Citocinas inflamatórias

Outros mecanismos importantes na patogênese da lipoatrofia estão associados aos elevados níveis de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6, MCP-1). O tecido lipoatrófico dos indivíduos infectados pelo HIV apresenta expressão aumentada dos níveis de TNF- α , citocina que induz a apoptose das células de gordura.

e) Hormônios

Também se verifica o papel de alguns hormônios relacionados diretamente com o tecido adiposo na patogênese da lipodistrofia, especialmente a adiponectina e a leptina.

e.1) Adiponectina: a deficiência de adiponectina tem sido implicada na obesidade, na resistência à insulina e no diabetes tipo 2 na população geral; também tem sido correlacionada inversamente ao acúmulo de gordura visceral em pacientes HIV com lipodistrofia. A presença de baixos níveis plasmáticos de adiponectina e a sua menor expressão no tecido adiposo são observadas após a administração de IP, pela inibição da adipogênese. Esta também tem sido observada com o uso de d4T e AZT. Estudos in vitro têm mostrado que a expressão do gene regulador da adiponectina é mais diminuída pelos IP do que pelos ITRN. As concentrações de adiponectina também podem ser reduzidas pelas citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6.

e.2) Leptina: é um hormônio derivado dos adipócitos e os seus níveis plasmáticos se correlacionam diretamente com a quantidade do tecido adiposo (tecido adiposo subcutâneo, melhor do que o tecido adiposo visceral). Indivíduos com lipoatrofia apresentam redução da síntese de leptina e diminuição da gordura subcutânea, enquanto os pacientes com lipo-hipertrofia exibem níveis elevados de leptina devido à resistência a esta. Essa condição de resistência à leptina pode também estar associada à síndrome metabólica e à RI nos pacientes infectados pelo HIV com lipohipertrofia.

Interações com ARV

Apesar dos relatos iniciais de uma associação entre os IP e a lipodistrofia, observou-se rapidamente que outros medicamentos também estavam implicados no desenvolvimento dessa síndrome. Em 1999 foi descrita a associação entre análogos timidínicos, particularmente a d4T, e a perda de gordura; essa associação foi sustentada pela melhora da gordura subcutânea e dos níveis de triglicérides após a troca do d4T por AZT, abacavir (ABC) ou tenofovir (TDF).

Com o decorrer do tempo, ficou claro que os componentes da lipodistrofia são resultantes de processos parcialmente independentes. Antirretrovirais diferentes estão associados a vários tipos e graus de toxicidade e a síndrome da lipodistrofia é o resultado de uma complexa interação entre diversos fatores. Em geral, os análogos timidínicos, especialmente o d4T, estão associados com lipoatrofia e os IP com lipo-hipertrofia.

Drogas antirretrovirais e seus efeitos metabólicos e na distribuição de gordura						
Classe	Molécula	Abreviatura	Lipoatrofia	Lipo-hipertrofia	Dislipidemia	Resistência à insulina
ITRN	Estavudina	d4T	+++	++	++	++
	Zidovudina	AZT	++	+	+	++
	Didanosina	ddl	+/-	+/-	+	+
	Lamivudina	3TC	0	0	+	0
	Abacavir	ABC	0	0	+	0
	Tenofoviro	TDF	0	0	0	0
	Emtricitabina	FTC	0	0	0	0
ITRNN	Efavirenz	EFZ	+/-	+/-	++HDL ↑	+
	Nevirapina	NVP	0	0	+HDL ↑	0

IP	Ritonavir	RTV	+/-	+	+++	++
	Indinavir	IDV	+/-	+	+	+++
	Nelfinavir	NFV	+/-	+	++	+
	Lopinavir	LPV	+/-	+	++	++
	Amprenavir					
	fosamprenavir	APV/FPV	+/-	+	+	+/-
	Saquinavir	SQV	+/-	+	+/-	+/-
	Atazanavir	ATV	0	++	+/-	0
	Darunavir	DRV	0	+	+/-	+/-
	Inibidor de Fusão	Enfuvirtida	T20	?	?	0
Inibidor CCR5	Maraviroque	MVC	?	?	0	0
Inibidor de Integrase	Raltegravir	RAL	?	?	0	0

Fonte: Adaptado de CAPEAU, J., 2010.

Referências

- BEHRENS, G. M. Treatment options for lipodystrophy in HIV-positive patients. *Expert Opin. Pharmacother.*, [S.I.], v. 9, p. 39-52, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual de tratamento da lipoatrofia facial: recomendações para o preenchimento facial com polimetilmetacrilato em portadores de HIV/Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Série A. Normas e Manuais Técnicos. ISBN 978-85-334-1622-2.
- CALZA, I.; MANFREDI, R.; CHIODO, F. Dyslipidemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, [S.I.], v. 53, p. 10-4, 2004.
- CARON-DEBARLE, M.; LAGATHU, C.; BOCCARA, F. et al. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Mol. Med.*, [S.I.], v. 16, p. 218-29, 2010.
- CARR, A.; SAMARAS, K.; BURTON, S. et al. A Syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, [S.I.], v. 12, p. 51-8, 1998.
- CARR, A.; WORKMAN, C.; SMITH D. E. et al. Mitochondrial Toxicity (MITOX) Study Group. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. *JAMA*, [S.I.], v. 288, p. 207-15, 2002.
- CARR, A. Treatment strategies for HIV lipodystrophy. *Curr. Opin. HIV AIDS*, [S.I.], v. 2, p. 332-8, 2007.
- COFRANCESCO, J. JR.; FREEDLAND, E.; MCCOMSEY, G. Treatment options for HIV-associated central fat accumulation. *AIDS Patient Care STDs*, [S.I.], v. 23, p. 5-18, 2009.
- CHEN, D.; MISRA, A.; GARG, A. Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, [S.I.], v. 87, p. 4845-56, 2002.
- FEENEY, E. R.; MALLON, P. W. G. Impact of mitochondrial toxicity of HIV-1 antiretroviral drugs on lipodystrophy and metabolic dysregulation. *Curr. Pharm. Des.*, [S.I.], v. 16, p. 3339-3351, 2010.
- GALLANT, J. E.; STASZEWSKI, S.; POZNIAK, A. L. et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: 3-year randomized trial. *JAMA*, [S.I.], v. 292, p. 191-201, 2004.
- GIRALT, M.; DOMINGO, P.; VILLARROYA, F. Adipose tissue biology and HIV-infection. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, [S.I.], v. 25, n. 3, p. 487-99, 2011.

- GRUNFELD, C. Understanding the complications of antiretroviral drugs. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 47, p. 575-6, 2008.
- HERRANZ, P.; DE LUCAS, R.; PÉREZ-ESPAÑA, L. et al. Lipodystrophy syndromes. *Dermatol. Clin.*, [S.I.], v. 26, p. 569-78, 2008.
- JANNEH, O.; HOGGARD, P. G.; TJIA, J. F. et al. Intracellular disposition and metabolic effects of zidovudine, stavudine and four protease inhibitors in cultured adipocytes. *Antivir. Ther.*, [S.I.], v. 8, p. 417-26, 2003.
- LICHENSTEIN, K. A.; DELANEY, K. M.; ARMON, C. et al.; HIV Outpatient Study Investigators. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 32, p. 48-56, 2003.
- MALLEWA, J. E.; WILKINS, E.; VILAR, J. et al. HIV-associated lipodystrophy: a review of underlying mechanisms and therapeutic options. *J. Antimicrob. Chemother.*, [S.I.], v. 62, p. 648-60, 2008.
- MANTZOROS, C. S. Clinical review 159: Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, [S.I.], v. 88, p. 1961-76, 2003.
- MCDERMOTT, A. Y.; TERRIN, N.; WANKE, C. et al. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 41, p. 1662-70, 2005.
- MIRO, O.; LOPEZ, S.; CARDELLACH, F. et al. Mitochondrial studies in HAART-related lipodystrophy: from experimental hypothesis to clinical findings. *Antivir. Ther.*, [S.I.], v. 10, Suppl. 2, p. M73-81, 2005.
- NACHEGA, J. B.; TROTTA, M. P.; NELSON, M. et al. Impact of metabolic complications on antiretroviral treatment adherence: clinical and public health implications. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, [S.I.], v. 6, p. 121-9, 2009.
- PANSE, I.; VASSEUR, E.; RAFFIN-SANSON, ML, et al. Lipodystrophy associated with protease inhibitors. *Br. J. Dermatol.*, [S.I.], v. 142, p. 496-500, 2000.
- PODZANCER, D.; FERRER, E.; MARTINEZ, E. et al. How Much Fat Loss Is Needed for Lipodystrophy to Become Clinically Evident? *AIDS Res Hum Retroviruses*, [S.I.], v. 25, p. 563-7, 2009.
- PORTARIAS sobre tratamento de lipodistrofia. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/tratamento-de-lipodistrofia>>
- SAINT-MARC, T.; PARTISANI, M.; POISOT-MARTIN, I. et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleosides analogue therapy. *AIDS*, [S.I.], v. 13, p. 1659-67, 1999.
- VIGOUROUX, C.; MAACHI, M.; NGYEN, T. H. et al. Serum adipocytokines are related lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS*, [S.I.], v. 17, p. 1503-11, 2003.
- VILLAROYA, F.; DOMINGO, P.; GIRALT, M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral therapy. *Biochim. Biophys. Acta*, [S.I.], v. 1801, p. 392-9, 2010.
- WOHL, D. A.; BROWN, T. T. Management of morphologic changes associated with antiretroviral use in HIV-infected patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 49, Suppl. 2, p. S93-S100, 2008.



11. Alterações renais relacionadas ao HIV e nefrotoxicidade

A infecção pelo HIV está associada a variadas formas de acometimento renal, sendo possível relacionar de modo simplificado três principais situações: (I) nefropatia do HIV (e demais glomerulopatias associadas); (II) nefrotoxicidade por medicamentos e procedimentos e (III) doença renal crônica ocasionada ou agravada por comorbidades. Essas situações devem ser avaliadas no diagnóstico diferencial de alterações renais nas PVHA, considerando-se que frequentemente é possível a coexistência de mais de um fator desencadeante.

11.1. Nefropatia do HIV (NAHIV)

A NAHIV é a forma clássica de acometimento glomerular pelo HIV, ocorrendo frequentemente em pacientes negros. Ocorre comumente em fases avançadas da infecção, manifestando-se com proteinúria nefrótica e perda de função renal. No entanto, essa nefropatia pode ser parte da manifestação inicial da infecção, sendo relatada inclusive durante a infecção primária pelo HIV, e raramente em pacientes com viremia controlada.

Apesar do achado comum de proteinúria grave e hipoalbuminemia, a maioria dos pacientes com NAHIV não apresenta edema significativo ou hipertensão. A ausência de sinais clínicos leva ao diagnóstico tardio desse acometimento. Em geral, o sedimento urinário contém cilindros hialinos, tipicamente sem alterações significativas. A ultrassonografia do aparelho urinário demonstra rins aumentados e hiperecogênicos.

O diagnóstico definitivo de NAHIV é feito apenas por meio de biópsia renal, que demonstra a variante colapsante da glomeruloesclerose segmentar e focal.

O principal tratamento da NAHIV é o controle da infecção pelo HIV, mediante o uso efetivo da TARV. Os corticoides são considerados terapia de segunda linha, indicados nos pacientes com piora da função renal a despeito do uso da TARV. A dose habitual de prednisona é de 1mg/kg/dia por dois meses, seguida de redução progressiva nos próximos dois a quatro meses. O uso de outros imunossupressores, como a ciclosporina e a rapamicina, tem sido recentemente estudado; no entanto, ainda faltam dados que permitam a recomendação do seu uso na prática clínica.

Várias outras glomerulopatias podem ocorrer em PVHA, tais como a doença renal mediada por imunocomplexos relacionada ao HIV (HIVICK), nefropatia por IgA, glomerulonefrite similar ao lúpus, glomerulonefrite pós-infecciosa e glomerulonefrite membranoproliferativa associada ao vírus da hepatite C. Além disso, também podem ocorrer microangiopatia trombótica e formas tradicionais de acometimento glomerular, como as relacionadas ao diabetes e à hipertensão.

11.2. Nefrotoxicidade

Alguns antirretrovirais podem causar alterações agudas ou crônicas da função renal. Em adição à nefrotoxicidade direta causada por ARV, as alterações metabólicas relacionadas à TARV podem apresentar impacto potencial sobre a função renal. Os principais efeitos dos antirretrovirais e outras medicações comumente utilizadas em PVHA estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Disfunção renal relacionada a medicamentos e drogas na infecção pelo HIV

Pré-renal	Disfunção tubular	Nefrite intersticial aguda	Síndrome hemolítica urêmica/Púrpura trombocitopênica trombótica	Obstrutiva
IECA*	Adefovir	Abacavir	Indinavir	Indinavir
Anfotericina B	Cidofovir	Indinavir	Cocaína	Atazanavir
Inib. COX 2	Aminoglicosídeos	Ritonavir	Ciclosporina	Foscarnet
Ciclosporina	Anfotericina B	Aciclovir	Valaciclovir	Sulfadiazina
Diuréticos	Foscarnet	Cefalosporinas		Sulfonamidas
Interferon	Pentamidina	Cimetidina		
AINE**	Tenofoviro DF	Ciprofloxacina		
	Cocaína	AINE**		
		Penicilaminas		
		Sulfonamidas		
		SMX-TMP***		

*IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina

**AINE: anti-inflamatórios não esteroides

***SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima

O ajuste da dose dos ARV deve sempre ser realizado em situações de alteração da função renal baseada no cálculo da depuração (clearance) de creatinina.

A estimativa do clearance de creatinina deve ser realizada mediante o cálculo pelas equações de Cockcroft-Gault ou MDRD (por meio do site www.mdrd.com).

Cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG):

Estimativa da Filtração Glomerular		Estagiamento da DRC		
		Estágio	Descrição	TFG (ml/min/1,73m ²)
Cockcroft-Gault		1	Dano renal com TFG normal ou elevada	>Ou = a 90
Depuração de Creatinina: (140-I) X Peso/creatinina sérica x 72 (x0.85 se mulher)		2	Dano renal com leve redução da TFG	60-89
MDRD (fórmula simplificada)		3	Redução moderada da TFG	30-59
RFG=186x creatinina sérica ^{1/1544} X idade ^{0,203} X 0.742(se mulher)X1.212 (se afro-americano)		4	Redução severa da TFG	15-29
		5	Insuficiência renal grave	<15 ou diálise

Na infecção pelo HIV, o risco de desenvolver doença renal crônica aumenta proporcionalmente à gravidade dos episódios de insuficiência renal aguda (IRA) ocorridos previamente. A avaliação de IRA em PVHA é similar à dos demais pacientes, sendo as suas causas mais frequentes, em pacientes ambulatoriais, a toxicidade por drogas e estados de desidratação que cursam com IRA pré-renal e necrose tubular aguda.

O papel da TARV no desenvolvimento da doença renal crônica (DRC) é pouco claro. O estudo prospectivo observacional EUROSIDA, com seguimento médio de 4 anos, apontou progressão para DRC em 3,3% dos pacientes (225 pacientes). Um consistente aumento da incidência de DRC foi observado em associação ao aumento da exposição cumulativa ao tenofovir, indinavir, atazanavir e lopinavir/ritonavir, fato que foi menos evidente para a exposição ao efavirenz, abacavir, zidovudina ou estavudina.

Fatores preditores para o desenvolvimento de DRC nesse estudo foram: sexo feminino, idade avançada, baixa taxa de filtração glomerular, aids, carga viral elevada, hipertensão arterial, diabetes, coinfeção pelo vírus da hepatite C e malignidade não relacionada ao HIV. O curto tempo de seguimento não permitiu avaliar a relação de DRC com o uso de antirretrovirais de emprego mais recente (etravirina, darunavir, raltegravir ou maraviroque).

É importante lembrar que as PVHA estão frequentemente expostas a outros medicamentos nefrotóxicos, como antimicrobianos, antifúngicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), drogas ilícitas e contraste iodado endovenoso, utilizado para realização de exames de imagem.

Recomendações gerais para prevenção de dano renal

- Minimizar ativamente o uso de medicamentos e de procedimentos potencialmente nefrotóxicos que não sejam estritamente necessários.
- Manter o paciente com volemia normal.
- Evitar medicamentos que alterem a microcirculação renal (por exemplo: IECA, antagonistas do receptor da angiotensina II - ARAII e qualquer classe de AINE).
- Realizar diagnóstico precoce de obstrução urinária.
- Não prescrever AINE aos portadores de DRC ou de fatores de risco para tal (especialmente idosos) de maneira indiscriminada.

11.3. Doença renal crônica

Em virtude do risco elevado de DRC em PVHA, recomenda-se que todos os pacientes sejam submetidos à avaliação de função renal mediante a estimativa do clearance de creatinina e de exame do sedimento urinário na abordagem inicial da infecção pelo HIV.

Pacientes com risco elevado de doença renal proteinúrica devem ser reavaliados pelo menos anualmente. Ressalta-se que pacientes em uso de TARV devem ser reavaliados em intervalos menores (3-6 meses). Pacientes com proteinúria superior a 1+ na análise do sedimento por fita e/ou redução do clearance de creatinina (< 60 mL/min) devem ser avaliados pelo nefrologista para complementação da avaliação com quantificação da proteinúria, ultrassonografia do aparelho urinário e biópsia renal se indicada.

Entre os pacientes infectados pelo HIV, as estimativas de prevalência de doença renal crônica variam de 7,2% a 32,6%, de acordo com a composição racial da população em estudo. Os fatores de risco específicos para o desenvolvimento de doença renal crônica em PVHA são: raça negra, presença de proteinúria na análise do sedimento urinário, história familiar de nefropatia, alta carga viral, baixa contagem de LT-CD4+, diagnóstico de diabetes e hipertensão. Além desses, são considerados fatores de risco para desenvolvimento da DRC em qualquer paciente: idade avançada, tabagismo, infecção crônica e obesidade.

A disfunção renal é reconhecida como fator que piora o prognóstico da infecção pelo HIV. A sobrevida da PVHA submetida a diálise, inferior a três meses na era pré-TARV, atualmente se assemelha à sobrevida do paciente em diálise por outras causas, de acordo com dados recentes do US Renal Data System.

Além do rastreio para detecção precoce dos portadores de DRC, em PVHA com DRC devem-se atingir alvos para a prevenção primária e retardo da progressão da DRC, tais como pressão arterial abaixo de 125 x 75 mmHg, glicemia de jejum abaixo de 110 mg/dL, Hb glicada abaixo de 7%, proteinúria ausente, colesterol total abaixo de 200 mg/dL, LDL abaixo de 100 mg/dL e triglicerídeos abaixo de 150 mg/dL, além de se evitar o uso de medicamentos nefrotóxicos.



12. Alterações hepáticas relacionadas ao HIV

O manejo das hepatopatias é um componente importante do cuidado do paciente portador do HIV. Embora, com a utilização da TARV, tenha ocorrido uma redução significativa nas mortes relacionadas às complicações da infecção pelo HIV, as hepatopatias têm aparecido como uma das causas mais comuns de óbito em PVHA, correspondendo a cerca de 15% de todos os óbitos.

Hepatites virais crônicas, toxicidade medicamentosa, abuso de álcool e esteatohepatite não alcoólica são fatores importantes de doença hepática nessa população. As hepatites virais crônicas serão abordadas no capítulo de coinfecções.

12.1 Toxicidade hepática relacionada ao tratamento antirretroviral

A toxicidade hepática é um dos efeitos adversos graves mais comumente associados aos antirretrovirais. Estudos retrospectivos mostram que até 10% das pessoas em TARV apresentam hepatotoxicidade grave.

A apresentação clínica da hepatotoxicidade pode variar de elevação assintomática de transaminases até falência hepática grave. O Quadro 1 apresenta uma classificação da gravidade de hepatotoxicidade conforme os níveis de transaminases.

Quadro 1. Classificação de hepatotoxicidade de acordo com os níveis de transaminases

Valor de transaminases	Grau de toxicidade
1 a 3 x LSN	Grau I (Toxicidade leve)
3 a 5 x LSN	Grau II (Toxicidade moderada)
5 a 10 x LSN	Grau III (Toxicidade grave)
> 10 x LSN	Grau IV (Toxicidade grave)

Abreviatura LSN: limite superior da normalidade

Alguns fatores são comumente associados com risco elevado de hepatotoxicidade relacionada aos antirretrovirais em PVHA, tais como:

- Coinfecção com HBV ou HCV
- Presença de fibrose hepática avançada
- Elevação de AST e ALT pré-tratamento
- Abuso de álcool
- Idade avançada
- Sexo feminino
- Primeira exposição à TARV
- Tratamento concomitante para tuberculose
- Uso de cocaína

Há quatro mecanismos principais de lesão hepática associada aos antirretrovirais: reações de hipersensibilidade, toxicidade direta do fármaco e/ou seu metabólito, toxicidade mitocondrial e síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIR). Alguns mecanismos de toxicidade relacionados às principais classes de antirretrovirais serão apresentados a seguir.

1) Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

Os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) são associados com toxicidade mitocondrial, em função de sua capacidade de inibir a DNA polimerase gama. Estavudina, didanosina e zidovudina são os medicamentos mais frequentemente implicados na esteatose hepática e acidose lática após semanas ou meses do início da TARV. O uso prolongado de didanosina tem sido associado a doença hepática criptogênica e, recentemente, a hipertensão portal não cirrótica e varizes de esôfago. Nos coinfetados HBV-HIV, a suspensão da lamivudina ou do tenofovir ou a ocorrência de resistência a essas drogas pode levar à reativação/exacerbação da hepatite B.

2) Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

Os inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) podem causar hepatotoxicidade por reação de hipersensibilidade ou por toxicidade direta dos medicamentos. A nevirapina é o ITRNN mais associado à hepatotoxicidade, na maioria das vezes, por hipersensibilidade. O efavirenz também pode causar hepatotoxicidade por ação direta, porém menos frequentemente. Reações de hipersensibilidade resultando em falência hepática podem ocorrer com a etravirina.

3) Inibidores de protease

A hepatotoxicidade associada aos IP geralmente ocorre após semanas ou meses do início da medicação. A dose baixa de ritonavir, usada para reforço farmacocinético dos outros IP, não parece aumentar o risco de hepatotoxicidade. Entretanto, hepatite e falência hepática têm sido relatadas com o tipranavir em combinação com o RTV. O atazanavir e o indinavir causam comumente hiperbilirrubinemia indireta, que não está associada com dano hepático e, normalmente, não necessita descontinuação do tratamento.

4) Antirretrovirais de terceira linha

A enfuvirtida e o maraviroque têm sido raramente associados com reações de hipersensibilidade.

O Quadro 2 apresenta as manifestações clínicas e manejo da toxicidade hepática associada aos antirretrovirais.

Quadro 2. Apresentação clínica e manejo da hepatotoxicidade associada aos antirretrovirais

Medicamentos associados	Instalação	Manifestações clínicas	Manejo
Reação de hipersensibilidade			
NVP, ETR, RTV, T20, MVQ	Maior risco nas primeiras 6 semanas. Pode ocorrer até 18 semanas após início da terapia.	Início abrupto de sintomas semelhantes à gripe, dor abdominal, icterícia, febre, com ou sem farmacodermia.	<ul style="list-style-type: none">- Suspender TARV e todos os fármacos potencialmente hepatotóxicos.- Descartar diagnósticos alternativos (hepatite viral aguda, abuso de álcool, drogas etc.).- Tratamento de suporte.- Não se sabe se outros ITRNN podem ser utilizados seguramente após hepatotoxicidade à NVP.- Hepatotoxicidade associada ao ABC: trocar ITRN e não reintroduzir esse medicamento.

Medidas de prevenção de toxicidade à NVP: (1) Evitar em mulheres com LT-CD4+ > 250 cel/mm³ e homens com LT-CD4+ > 400 cel/mm³; (2) Introduzir em doses crescentes para reduzir a incidência de hepatotoxicidade.

Toxicidade direta do fármaco e/ou seu metabólito

Todos os ITRNN, todos os IP, maioria dos ITRN, MVQ	Semanas a meses	Elevação assintomática de transaminases ou hepatite clínica (anorexia, perda de peso, fadiga, icterícia, dor abdominal, náuseas e vômitos).	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar outras causas de hepatopatia subjacente, incluindo hepatite viral aguda ou reativação de hepatite B. - Elevação discreta das transaminases é, geralmente, autolimitada e não necessita interrupção do tratamento. - Se ALT > 5-10 x LSN e bilirrubina direta elevada, suspender a TARV. - Se ALT > 10 x LSN, suspender a TARV. - Reiniciar TARV após melhora clínica e normalização das provas hepáticas, excluindo-se o agente hepatotóxico.
Toxicidade mitocondrial			
ITRN: ddI > d4T > AZT > 3TC = ABC = TDF	Semanas ou meses	<ul style="list-style-type: none"> - Anorexia, dor abdominal, náusea, vômitos, perda de peso, fadiga. - Pode progredir para taquicardia, taquipneia, icterícia, miastenia, confusão mental, falência de múltiplos órgãos. - Anormalidades laboratoriais incluem: aumento de lactato, baixo pH arterial, baixo bicarbonato, alargamento do ânion gap. 	<p>Sintomas discretos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trocar ITRN por outro com baixo risco de toxicidade mitocondrial. - Monitoramento frequente do lactato após o reinício de um novo ITRN. <p>Sintomas graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suspender TARV. - Cuidados de suporte, incluindo hemodiálise ou hemofiltração e ventilação mecânica, em alguns casos. - Tiamina e/ou riboflavina intravenosas.
Síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIR)			
Qualquer antirretroviral	Primeiros 2 meses do início de TARV.	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomas inespecíficos (febre, sudorese noturna, fadiga, icterícia, náusea). - Pode ser difícil distinguir hepatite viral aguda de SIR, sem biópsia. Na SIR, há necrose com infiltração de LT-CD8+. 	<p>Pacientes sintomáticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interromper TARV. <p>Pacientes assintomáticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descontinuar TARV se AST/ALT > 10 x LSN. - Monitorar regularmente pacientes com elevação menos intensa de transaminases.

Medidas de prevenção e monitoramento de SIR: (1) Rastreamento de hepatites virais B e C antes do início de TARV; (2) Compor o esquema antirretroviral com medicamentos ativos contra HBV nos coinfectados HIV-HBV; (3) Na presença de coinfecção com hepatites virais, monitorar provas de função hepática mensalmente durante os 3 primeiros meses.

Reativação da hepatite B

TDF e 3TC	Tipicamente após 12 a 16 semanas da interrupção das medicações com atividade anti-HBV ou resistência do HBV a esses fármacos, geralmente, após meses ou anos de tratamento.	Quadro clínico variável, desde elevação assintomática de transaminases até hepatite fulminante.	Utilizar tratamento efetivo contra o HBV.
-----------	---	---	---

Medidas de prevenção de reativação da hepatite B: Compor o esquema antirretroviral com drogas ativas contra HBV nos coinfectados HIV-HBV.

12.2. Hepatotoxicidade relacionada aos medicamentos não antirretrovirais

Pacientes infectados pelo HIV, frequentemente, recebem prescrição de vários medicamentos que não os antirretrovirais, os quais podem ter efeitos adversos hepáticos, isoladamente ou em combinação. Sempre que possível, deve-se evitar adição de medicações hepatotóxicas ao esquema de antirretrovirais.

Tabela 1. Medicamentos prescritos para portadores do HIV com potencial hepatotóxico

Medicamento	Padrão de dano hepático
Antifúngicos	
Cetoconazol, fluconazol, anfotericina B	Hepatocelular
Antibióticos	
Ciprofloxacina	Hepatocelular
Azitromicina, dapsona, sulfametoxazol-trimetoprima	Hepatocelular, colestático ou ambos
Tuberculostáticos	
Isoniazida, rifampicina, pirazinamida	Hepatocelular
Etambutol	Colestático
Antivirais	
Ganciclovir, aciclovir	Hepatocelular
Esteroides androgênicos/anabolizantes	
Testosterona, nandrolona, oxandrolona	Colestático, tumores hepáticos, peliose hepática

Tabela 2. Ajuste de antirretrovirais na doença hepática

Medicação	Ajuste de dose pela insuficiência hepática	Mecanismo de lesão hepática
ITRNN		
Nevirapina (NVP)	Child-Pugh classes B ou C: contraindicado	Reação de hipersensibilidade, toxicidade direta/metabolismo

Etravirina (ETR)	Child-Pugh classes A ou B: sem ajuste; classe C: não definido	Reação de hipersensibilidade
IP		
Ritonavir (RTV) dose plena	Não mais utilizado	Toxicidade direta/metabolismo
Tipranavir (TPV) + RTV em dose baixa	Child-Pugh classe A: usar com precaução; Child B ou C: contraindicado	Toxicidade direta/metabolismo
Atazanavir (ATV)	Child-Pugh classe B: 300 mg ao dia; Child-Pugh classe C: contraindicado	Hiperbilirrubinemia indireta não causa lesão hepática
Indinavir (IDV)	Insuficiência hepática discreta ou moderada: 600 mg 8/8h	Hiperbilirrubinemia indireta não causa lesão hepática
ITRN		
Estavudina (d4T)	Não definida	Toxicidade mitocondrial
Zidovudina (AZT)	Não definida	Toxicidade mitocondrial
Didanosina (ddl)	Não definida	Toxicidade mitocondrial
Abacavir (ABC)	Child-Pugh classe A: 200 mg 12/12h (solução oral); Child-Pugh classes B ou C: contraindicado	Reação de hipersensibilidade, especialmente em portadores de HLA-B*5701
Lamivudina (3TC)	Sem necessidade de ajuste	Exacerbação da hepatite B na descontinuação ou emergência de resistência
Tenofovir (TDF)	Sem necessidade de ajuste	Exacerbação da hepatite B na descontinuação ou emergência de resistência
Inibidores da Integrase		
Raltegravir	Child A e B: sem necessidade de ajuste; Child-Pugh C: sem dados	Toxicidade hepática não significativa
Inibidor de Fusão		
Enfurvirtida (T20)	Não definida	Reação de hipersensibilidade
Inibidor de CCR5		
Maraviroque (MVK)	Não definida, sugerida precaução	Reação de hipersensibilidade, toxicidade direta/metabolismo

12.3. Doença hepática alcoólica

O uso de álcool é mais frequente em pessoas que vivem com HIV/aids que na população geral. O uso excessivo de álcool está associado a esteatose hepática, que, se persistente, pode levar a esteato-hepatite, fibrose hepática e cirrose hepática.

Dados relativos aos mecanismos fisiopatogênicos da doença hepática induzida pelo álcool sugerem que a infecção pelo HIV pode exacerbar essa doença, uma vez que tanto o vírus quanto o álcool atuam em alvos comuns, alterando a permeabilidade intestinal e elevando os níveis séricos de lipopolissacarídeos, o que determina um agravamento na progressão da doença hepática.

A suspeita da doença hepática alcoólica normalmente deriva da observação clínica e dos hábitos do paciente. Deve-se investigar rotineiramente a quantidade e o padrão de ingestão de álcool.

Os testes de lesão e função hepática podem ser úteis na investigação. A maioria dos pacientes apresenta elevação da GGT e dos níveis de enzimas hepáticas; frequentemente, AST superior à ALT. A biópsia hepática pode auxiliar no diagnóstico diferencial dessas lesões.

12.4. Doença gordurosa não alcoólica do fígado

A doença gordurosa não alcoólica do fígado se refere a um grande espectro de doenças hepáticas. Pode ser caracterizada por gordura no tecido hepático (esteatose hepática), inflamação hepática associada à presença de gordura (nonalcoholic steatohepatitis - NASH ou esteatohepatite), cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.

Entre as causas de doença gordurosa não alcoólica, destacam-se distúrbios metabólicos (obesidade, diabetes mellitus, dislipidemias), medicamentos (antibióticos, antirretrovirais, glicocorticoides, estrógenos, tamoxifeno), hepatite crônica C e nutrição parenteral.

Pacientes infectados pelo HIV frequentemente apresentam distúrbios metabólicos, tais como resistência à insulina e lipodistrofia, que são habitualmente associados à presença de NASH. Além disso, alguns medicamentos antirretrovirais, particularmente os ITRN, causam esteatose hepática. Outros fatores preditores de esteatose são idade e infecção por genótipo 3 do HCV.

Na população geral, sua prevalência varia de 3% a 24%; já em PVHA, a proporção se apresenta entre 40 e 69% em estudos realizados em coinfectados pelo vírus da hepatite C (HCV). A prevalência dessa condição em PVHA sem antecedente de HCV ou uso de álcool está em torno de 31%.

A presença de doença gordurosa não alcoólica tem sido associada a maior risco de doença cardíaca e diminuição de sobrevida na população geral. Além disso, a esteatose hepática está relacionada a uma progressão mais acelerada de fibrose hepática.

O diagnóstico definitivo é feito por meio de biópsia hepática, que muitas vezes não será indicada. Dessa forma, a suspeita clínica deve basear-se na presença de fatores preditivos associados a exames de imagem sugestivos de infiltração gordurosa hepática.

Não há tratamento específico para essa condição. Medidas gerais que possam contribuir para a modificação dos fatores preditivos devem, sempre que possível, ser instituídas.

12.5. Hiperplasia nodular regenerativa

A hiperplasia nodular regenerativa (HNR) é uma condição rara, caracterizada por múltiplos e pequenos nódulos regenerativos no parênquima hepático. A HNR tem sido reconhecida em pacientes infectados pelo HIV com doença hepática criptogênica. Apesar de a etiologia ainda ser pouco clara, o uso prolongado de ddl e trombofilia tem sido associados com a doença. A HNR deve ser considerada em portadores do HIV com hipertensão portal de causa inaparente, especialmente naqueles em uso de ddl.

No Quadro 3 são citadas hepatopatias que, embora menos comuns, devem fazer parte do diagnóstico diferencial em PVHA.

Quadro 3. Diagnóstico diferencial de hepatopatias em portadores do HIV

Doença hepática parenquimatosa	Doença biliar
Hepatites virais e outros vírus Hepatite C Hepatite B e B/D HAV, HEV Citomegalovírus Epstein-Barr Varicela zoster Herpes vírus humano 6	Colangiopatia relacionada à aids Cryptosporidium sp Citomegalovírus Microsporídio Cyclospora cayetanensis Mycobacterium avium intracellulare Histoplasma capsulatum
Infecção oportunista Complexo Mycobacterium avium Cryptococcus sp Microsporídio Pneumocystis jirovecii Peliose hepática bacilar Histoplasma capsulatum	Colecistite acalculosa Cryptosporidium Citomegalovírus Isospora sp Microsporídio Cirrose biliar primária Síndrome da ductopenia biliar Colangite esclerosante primária Epstein-Barr Herpes vírus humano 6 Herpes simples Varicela zoster
Esteato-hepatite não alcoólica	
Toxicidade medicamentosa	
Doença hepática pelo álcool	
Drogas ilícitas Cocaína Metilenedioximetamfetamina (Ecstasy)	
Neoplasias Linfoma Sarcoma de Kaposi Carcinoma hepatocelular	
Hiperplasia nodular regenerativa	
Hepatite autoimune	
Hemocromatose	
Doença de Wilson	
Deficiência de alfa 1-antitripsina	

Referências

- ADAMS, L. A.; LYMP, J. F.; ST. SAUVER, J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, [S.I.], v. 129, p. 113-121. 2005
- ALDEEN, T.; DAVIES, S. Vanishing bile duct syndrome in a patient with advanced AIDS. *HIV Med.*, [S.I.], v. 8, p. 573-574, 2007.
- ARSLAN, U.; TÜRKOGLU, S.; BALCIOGLU, S. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.*, [S.I.], v. 18, p. 433-436, 2007.
- BONACINI, M. Hepatobiliary complications in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Med.*, [S.I.], v. 92, p. 404-411, 1992.
- CELLO, J. P. Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: spectrum of disease. *Am. J. Med.*, [S.I.], v. 86, p. 539-546, 1989.
- CHAISSON, R. E.; SCHECTER, G. F.; THEUER, C. P. et al. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy, and survival. *Am. Rev. Respir. Dis.*, [S.I.], v. 136, p. 570-574, 1987.
- CLARK, J. M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J. Clin. Gastroenterol.*, [S.I.], 40, Suppl. 1, p. S5-10, 2006.
- CRUM-CIANFLONE, N.; COLLINS, G.; MEDINA, S. et al. Prevalence and factors associated with liver test abnormalities among human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, [S.I.], v. 8, p. 183-191, 2010.
- CRUM-CIANFLONE, N.; DILAY, A.; COLLINS, G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 50, p. 464-473, 2009.
- DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHH). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 1 Dec. 2009, p. 1-161. Disponível em: <<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>>.
- EKSTEDT, M.; FRANZEN, L. E.; MATHIESEN, U. L. et al. Longterm follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*, [S.I.], v. 44, p. 865-873, 2006.
- FARRELL, G. C.; LARTER, C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*, [S.I.], v. 43, p. S99-S112, 2006.
- GALVAN, F. H.; BING, E. G.; FLEISHMAN, J. A. et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J. Stud. Alcohol*, [S.I.], v. 63, p. 179-186, 2002.
- GARVEY, L. J.; THOMSON, E. C.; LLOYD, J. et al. Response to Mallet et al. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS*, [S.I.], v. 21, p. 1494-1495, 2007.
- GRINSPOON, S.; CARR, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 352, p. 48-62, 2005.
- GRUNFELD, C.; PANG, M.; DOERRLER, W. et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, [S.I.], v. 74, p. 1045-1052, 1992.
- GUARALDI, G.; SQUILLACE, N.; STENTARELLI, C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 47, n. 2, p. 250-7, 2008.
- HINDUPUR, S.; YEUNG, M.; SHROFF, P. et al. Vanishing bile duct syndrome in a patient with advanced AIDS. *HIV Med.*, [S.I.], v. 8, p. 70-72, 2007.
- HOFFMANN, C. J.; CHARALAMBOUS, S.; THIO, C. L. et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. *AIDS*, [S.I.], v. 21, p. 1301-1308, 2007.
- HUANG, C. T.; MCGARRY, T.; COOPER, S. et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of five cases from a nonendemic area. *Arch. Intern. Med.*, [S.I.], v. 147, p. 1181-1184, 1987.

KEAVENY, A. P.; KARASIK, M. S. Hepatobiliary and pancreatic infections in AIDS: part I. AIDS Patient Care STDS, [S.I.], v. 12, p. 347-357, 1998.

KEAVENY, A. P.; KARASIK, M. S. Hepatobiliary and pancreatic infections in AIDS: part II. AIDS Patient Care STDS, [S.I.], v. 12, p. 451-456, 1998.

POLES, M. A.; LEW, E. A.; DIETERICH, D. T. Diagnosis and treatment of hepatic disease in patients with HIV. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, [S.I.], v. 26, p. 291-321, 1997.

KLATT, E. C.; NICHOLS, L.; NOGUCHI, T. T. Evolving trends revealed by autopsies of patients with the acquired immunodeficiency syndrome: 565 autopsies in adults with the acquired immunodeficiency syndrome, Los Angeles, Calif, 1982–1993 [corrected]. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, [S.I.], v. 118, p. 884-890, 1994.

KO, W. F.; CELLO, J. P.; ROGERS, S. J. et al. Prognostic factors for the survival of patients with AIDS cholangiopathy. *Am. J. Gastroenterol.*, [S.I.], v. 98, p. 2176-2181, 2003.

KOVARI, H.; LEDERGERBER, B.; PETER, U. et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 49, p. 626-635, 2009.

LEE, K. C.; LIM, W. W.; LEE, S. S. High prevalence of HCV in a cohort of injectors on methadone substitution treatment. *J. Clin. Virol.*, [S.I.], v. 41, p. 297-300, 2008.

MAIDA, I.; NUNEZ, M.; RIOS, M. J. et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 42, p. 177-182, 2006.

MALLET, V.; BLANCHARD, P.; VERKARRE, V. et al. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS*, [S.I.], v. 21, p. 187-192, 2007.

MCGOVERN, B. Hepatic safety and HAART. *J. Int. Assoc. Phys. AIDS Care*, [S.I.], v. 3, Suppl. 2, S24-S40, 2004.

MCGOVERN, B. H.; DITELBERG, J. S.; TAYLOR, L. E. et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 43, p. 365-372, 2006.

NASH, J. A.; COHEN, S. A. Gallbladder and biliary tract disease in AIDS. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, [S.I.], v. 26, p. 323-335, 1997.

NEUSCHWANDER-TETRI, B. A.; CALDWELL, S. H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, [S.I.], v. 37, n. 5, p. 1202-1219, 2003.

NG, V. L.; YAJKO, D. M.; HADLEY, W. K. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin. Microbiol. Rev.*, [S.I.], v. 10, p. 401-418, 1997.

O'SHEA, R. S.; DASARATHY, S.; MCCULLOUGH, A. J. Alcoholic liver disease. *Hepatology*, [S.I.], v. 51, p. 307-328, 2010.

PALELLA, F. J. JR.; BAKER, R. K.; MOORMAN, A. C. et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 43, p. 27-34, 2006.

PALELLA, F. J. JR.; DELANEY, K. M.; MOORMAN, A. C. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection: HIV Outpatient Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 338, p. 853-860, 1998.

PERKOCHA, L. A.; GEAGHAN, S. M.; YEN, T. S. et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatitis in association with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 323, p. 1581-1586, 1990.

POL, S.; LEBRAY, P.; VALLET-PICHARD, A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 38, Suppl. 2, p. S65-S72, 2004.

PUOTI, M.; NASTA, P.; GATTI, F. et al. HIV-related liver disease: ARV drugs, coinfection, and other risk factors. *J. Int. Assoc. Phys. AIDS Care*, [S.I.], v. 8, n. 1, p. 30-42, 2009.

REISLER, R. B.; HAN, C.; BURMAN, W. J. et al. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 34, p. 379-386, 2003.

SAMET, J. H.; PHILLIPS, S. J.; HORTON, N. J. et al. Detecting alcohol problems in HIV-infected patients: use of the CAGE questionnaire. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 20, p. 151-155, 2004.

SCHNEIDER, M. F.; GANGE, S. J.; WILLIAMS, C. M. et al. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984–2004. *AIDS*, [S.I.], v. 19, p. 2009-2018, 2005.

SMITH, C.; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group. Group TDCoAEoA-HIVdS: factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D: A: D study. *AIDS*, [S.I.], v. 24, p. 1537-1548, 2010.

SORIANO, V.; PUOTI, M.; GARCIA-GASCO, P. et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS*, [S.I.], v. 22, p. 1-13, 2008.

SULKOWSKI, M. S.; MEHTA, S. H.; CHAISSON, R. E. et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS*, [S.I.], v. 18, p. 2277-2284, 2004.

SULKOWSKI, M. S.; MEHTA, S. H.; TORBENSON, M. et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecte with HIV and hepatitis C virus. *AIDS*, [S.I.], v. 19, p. 585-592, 2005.

SULKOWSKI, M. S.; THOMAS, D. L.; CHAISSON, R. E. 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*, [S.I.], v. 283, p. 74-80, 2000.

SULKOWSKI, M. S. Management of hepatic complications in HIV-infected persons. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 197, Suppl. 3, p. S279-S293, 2008.

SZABO, G.; ZAKHARI, S. Mechanisms of alcohol-mediated hepatotoxicity in human-immunodeficiency-virus-infected patients. *World J. Gastroenterol.*, [S.I.], v. 17, n. 20, p. 2500-6, 2011.

TORTI, C.; LAPADULA, G.; ANTINORI, A. et al. Hyperbilirubinemia during atazanavir treatment in 2,404 patients in the Italian atazanavir expanded access program and MASTER cohorts. *Infection*, [S.I.], v. 37, p. 244-249, 2009.

VIRIYAVEJAKUL, P.; ROJANASUNAN, P.; VIRIYAVEJAKUL, A. et al. Opportunistic infections in the liver of HIV-infected patients in Thailand: a necropsy study. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, [S.I.], v. 31, p. 663-667, 2000.

YUSUF, T. E.; BARON, T. H. AIDS cholangiopathy. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, [S.I.], v. 7, p. 111-117, 2004.



13. Alterações osteoarticulares

Atualmente, a infecção pelo HIV é considerada fator de risco para distúrbios da mineralização óssea, observando-se alta prevalência dessas alterações em PVHA. Devido à sua frequência e gravidade, as mais importantes são a osteopenia/osteoporose e a osteonecrose de cabeça femural.

13.1 Osteopenia e osteoporose

As definições de osteopenia e osteoporose são baseadas em resultados observados na densitometria óssea, comparando-se a relação entre a densidade óssea do paciente com a média dos adultos jovens, ajustando-se para raça e gênero. Semelhante à população geral, em PVHA, os fatores mais importantes associados à perda óssea são: idade avançada, tabagismo, etnia caucasiana, baixo peso e baixo índice de massa corpórea (IMC).

Múltiplos fatores são relacionados como causadores da osteopenia, dentre eles: efeitos diretos do vírus sobre as células osteogênicas; ativação persistente de citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF alfa e interleucina-1; alterações no metabolismo da vitamina D, com deficiência da 1,25 di-hidroxivitamina D; e, ainda, participação de anormalidades mitocondriais relacionadas com a acidemia lática e o desenvolvimento de doenças oportunistas.

Em relação à influência do tratamento antirretroviral, existem estudos mostrando risco relativo maior quando utilizados inibidores de protease, sabendo-se que o indinavir inibe a formação óssea e o ritonavir inibe a diferenciação e função dos osteoclastos. Ainda, outros fatores podem contribuir para acelerar a perda óssea, como: deficiências nutricionais, baixos níveis de cálcio sérico, imobilização, hipogonadismo, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, insuficiência renal, uso de opioides ou heroína, uso de corticosteroides, período pós-menopausa para mulheres e consumo de álcool superior a 16 g/dia.

Faz parte da avaliação clínica dos pacientes com suspeita de osteoporose uma análise global da saúde do indivíduo, abrangendo desde atividades físicas até doenças que secundariamente induzem a queda da densidade mineral óssea. O teste mais recomendado para o diagnóstico da osteoporose é a medição da densidade mineral óssea (DMO) pelo DEXA (dual energy x-ray absorptiometry test) de dois sítios, usualmente o fêmur proximal e a coluna lombar.

Atualmente, como a infecção pelo HIV é considerada fator de risco para distúrbios da mineralização óssea, a investigação dessas alterações é recomendada para todos os pacientes portadores do HIV, independentemente do gênero, com idade igual ou superior a 49 anos. Mulheres em período pós-menopausa também devem realizar anualmente esse exame, mesmo em idades inferiores.

Recomendam-se os seguintes testes laboratoriais para investigação de causas secundárias de osteopenia/osteoporose:



- Hemograma completo (anemia, macrocitose e microcitose);
- Cálcio e fósforo séricos;
- Função renal;
- Função hepática;
- Proteína total e frações;
- Colesterol total e frações;
- Fosfatase alcalina;
- Vitamina D sérica (25-hidroxi-vitamina D);
- Testes adicionais, dependendo do paciente: paratormônio, eletroforese de proteínas, TSH, VHS, calciúria de 24 horas, testosterona, prolactina.

O tratamento da osteoporose objetiva a melhora da massa óssea e o controle das fraturas, melhora da dor e da limitação física, bem como da autoestima e autoconfiança. Esse tratamento divide-se em medidas gerais (Tabela 1) e medidas específicas que incluem reposição de cálcio e vitamina D e uso de medicamentos para melhora da mineralização óssea.

Tabela 1. Medidas gerais para tratamento e prevenção da osteoporose

Aumento da ingestão de cálcio (leite e derivados).

Redução da ingestão de sal, café e bebidas alcoólicas e do hábito de fumar.

Otimização da atividade física.

Exposição solar.

Manejo do HIV e infecções oportunistas.

Com relação às medidas específicas, a combinação de suplementação de cálcio e vitamina D pode reduzir o risco de fraturas. A ingestão adequada de cálcio durante a vida é necessária para a aquisição do pico de massa óssea e subsequente manutenção da saúde óssea (Tabela 2). A ingestão maior que a recomendada tem um benefício limitado e pode aumentar o risco de litíase renal ou doença cardiovascular.

Tabela 2. Recomendações para homens e mulheres nas diferentes faixas etárias

GÊNERO	Faixa etária (anos)	Ingestão diária cálcio (mg/dia)
Crianças	1-3	50
	4-8	800
Homens	9-18	1.300
	19-50	1.000
Mulheres	51-70	1.200
	> 70	1.200
Grávidas e nutrizes	19-50	1.000
	51-70	1.200
	> 70	1.200
Grávidas e nutrizes		1.000-1.300

A vitamina D, por sua vez, é fundamental para a absorção de cálcio, saúde óssea, performance muscular, equilíbrio e risco de quedas. É recomendada uma ingestão diária de 800-2.000 UI de vitamina D para adultos com mais de 50 anos, o que mantém o nível sérico acima de 20 ng/dia como concentração adequada. Os principais alimentos ricos em vitamina D são gema de ovo, peixes de água salgada (salmão, atum, sardinha), frutas secas (nozes, amêndoas, avelãs, castanha do Pará) e fígado. Alguns suplementos de cálcio e a maior parte dos comprimidos de multivitaminas também contêm vitamina D. Os pacientes que apresentam má absorção necessitam de níveis maiores. A dosagem da 25 hidroxi-vitamina D quando baixa, requer a suplementação do colecalciferol para a normalização desse valor. A Tabela 3 mostra o status do paciente quanto à vitamina D em relação à sua concentração sérica.

Tabela 3. Classificação do paciente de acordo com a dosagem de vitamina D sérica

VALOR DE 25(OH)D	CLASSIFICAÇÃO
< 10 ng/mL	Deficiente
11-20 ng/mL	Insuficiente
> 20 ng/mL	Ótimo

25(OH)D: 25-hidroxi-vitamina D

Os bisfosfonatos são o grupo de drogas indicado para tratamento da osteoporose em PVHA. Dentre as drogas que fazem parte deste grupo, o alendronato é a escolha inicial para tratamento, visto que estudos mostram efeito benéfico dessa droga, em associação à reposição de cálcio e vitamina D, sobre a massa óssea em PVHA. É necessária a monitorização dos seguintes possíveis efeitos colaterais com o uso dos bisfosfonatos:

- Hipocalcemia: atentar para arritmias cardíacas pré-existentes. Administrar cálcio e vitamina D. Evitar interação com antibióticos aminoglicosídeos.
- Reações de fase aguda maior com bisfosfonatos nitrogenados IV, na forma de febre, calafrios, artralgia, mialgia, dor óssea, fadiga, dispneia, cefaleia. Podem ser contidas com analgésicos por via oral.
- Reações esofágicas e gastrointestinais dose-dependentes, maiores com bisfosfonatos orais nitrogenados, epigastralgia, dispepsia, náuseas, vômitos e diarreia. Relacionadas aos bisfosfonatos orais.
- Insuficiência renal dose-dependente, maior com bisfosfonatos nitrogenados endovenosos. Não utilizar com clearance de creatinina < 35 mL/min.
- Toxicidade ocular rara na forma de uveíte anterior, conjuntivite e dor ocular.
- Osteonecrose da mandíbula rara, maior com bisfosfonatos nitrogenados endovenosos e relacionados com comorbidades e terapias concomitantes.
- Osso congelado ou remodelamento ósseo severamente suprimido. Evento adverso raro relacionado a dose/tempo cumulativo (maior que 5 anos de uso contínuo), comorbidades e interações medicamentosas.

Recomendações:

- 1) Realização anual de DMO pelo DEXA em 2 sítios para todos os pacientes portadores do HIV, independentemente do gênero, com idade igual ou superior a 49 anos. Mulheres em período pós-menopausa também devem realizar anualmente esse exame, mesmo em idades inferiores. Considerar a realização desse exame, também, para pacientes com idade inferior a 49 anos, porém com longo histórico de exposição ao HIV e à TARV.
- 2) Reposição de cálcio (1 g/dia) e vitamina D (800 a 2.000 UI/dia) para PVHA com idade superior a 49 anos.
- 3) Tratamento de hipovitaminose D: reposição com 50.000 U de vitamina D3 oral por semana por 6 a 8 semanas para níveis abaixo de 20 ng/mL e suplementação com 600 a 800 U de vitamina D3 oral por dia por tempo indeterminado, para níveis iguais ou acima de 20 até 30 ng/mL.
- 4) Para os pacientes com diagnóstico de osteoporose, tratamento com alendronato de sódio na dose de 70 mg/semana (dose semanal). Monitorar efeitos colaterais.

13.2. Osteonecrose de cabeça femural

A ocorrência de osteonecrose em pacientes com HIV tem sido relatada desde 1990, com incidências progressivamente crescentes e superiores à da população geral. A incidência estimada de osteonecrose em PVHA é de aproximadamente 4%, sendo que a ocorrência bilateral varia de 35% a 80%.

Na população geral, são conhecidos alguns fatores de risco e condições associadas ao desenvolvimento da osteonecrose, como: uso sistêmico de corticosteroides, alcoolismo, hiperlipidemia, anemia falciforme, coagulopatias, doença de Gaucher, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, hiperuricemia e gota, radioterapia, obesidade, pancreatite, sequela de fraturas, quimioterapia, vasculites e tabagismo. Em PVHA, além desses fatores, destaca-se a dislipidemia, o uso de acetato de megestrol e anabolizantes e a reposição de testosterona, bem como as vasculites que predispõem a trombose intraóssea pela presença de anticorpos anticardiolipina e pela deficiência da proteína S. Além disso, a TARV pode estar relacionada com a osteonecrose.

Para o diagnóstico da osteonecrose, devem ser observados sinais clínicos como a presença de dor articular e limitação do grau de movimento. As articulações mais frequentemente envolvidas são quadris, uni ou bilateralmente, joelhos, tornozelos, cotovelos e ombros.

Deve-se ressaltar que o intervalo entre as alterações radiológicas e os sintomas clínicos pode ser longo, variando de 3 a 8 anos. A radiografia simples tem baixa sensibilidade diagnóstica no início da doença. São achados radiológicos frequentes: esclerose cística, radioluscência subcondral, colapso ósseo e alterações degenerativas articulares. A tomografia computadorizada sem contraste acrescenta poucas informações à radiologia simples. A RM possui 99% de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico desde a fase inicial. A cintilografia óssea, apesar de pouco específica, pode ser utilizada no estadiamento e na busca de focos assintomáticos.

O tratamento varia com o estágio da doença. Em indivíduos oligossintomáticos, o tratamento pode ser baseado no uso de analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais.

Nos estágios iniciais podem ser utilizados procedimentos de descompressão da área com necrose, associada ou não a enxertos corticoesponjosos livres ou pediculados. Com o progredir da doença, quando se iniciam alterações da congruência articular, podem estar indicados procedimentos como osteotomias, hemiartroplastias ou artroplastias unicompartmentais, e nos casos mais avançados, indica-se a artroplastia total.

Devido à rápida progressão da osteonecrose de cabeça de fêmur em PVHA, toda dor em quadril deve ser valorizada nesses pacientes, os quais devem ser rapidamente encaminhados para avaliação ortopédica.

Referências

- ALLEN, S. H.; MOORE, A. L., TYRER M. J. et al. Osteonecrosis of the knee in a patient receiving antiretroviral therapy. *Int. J. STD AIDS*, [S.I.], v. 13, p. 792-4, 2002.
- ALLISON, G. T.; BOSTROM, M. P.; GLESBY, M. J. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies and clinical management. *AIDS*, [S.I.], v. 17, p. 1-9, 2003.
- AMOROSA, V.; TEBAS, P. Bone disease and HIV Infection. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 42, n. 1, p. 108-114, 2006.
- BOLLAND, M. J.; GREY, A. B.; GAMBLE, G. D. et al. Low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density: a metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, [S.I.], v. 92, n. 12, p. 4522-4528, 2007.
- BRUERA, D.; LUNA, N.; DAVID, D. O. et al. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS*, [S.I.], v. 17, n. 13, p. 1917-1923, 2003.
- CASTEL, H.; BONNEH, D. Y.; SHERF, M. et al. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. *Osteoporosis Int.*, [S.I.], v. 12, n. 7, p. 559-564, 2001.
- DELAUNAY, C.; LOISEAU-PERES, S.; BENHAMOU, C. L. Osteopenia and human immunodeficiency virus. *Joint Bone Spine*, [S.I.], v. 69, n. 2, p. 105-108, 2002.
- DOLAN, S. E.; HUANG, J. S.; KILLILEA, K. M. et al. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS*, [S.I.], v. 18, n. 3, p. 475-483, 2004.
- ELLIOT-GIBSON, V.; BOGOCH, E. R.; JAMAL, S. A. et al. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporosis Int.*, [S.I.], v. 15, n. 10, p. 767-778, 2004.
- FLEISCH, H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur. Spine J.*, [S.I.], v. 12, Suppl. 2, p. S142-6, 2003.
- GRIJSEN, M. L.; VRouENRAETS, S. M.; STEINGROVER, R. et al. High prevalence of reduced bone mineral density in primary HIV-1-infected men. *AIDS*, [S.I.], v. 24, n. 14, p. 2233-2238, 2010.
- JAIN, R. G.; FURFINE, E. S.; PEDNEAULT, L. et al. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Res.*, [S.I.], v. 51, p. 151-77, 2001.
- JAIN, R. G.; LENHARD, J. M. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J. Biol. Chem.*, [S.I.], v. 277, n. 22, p. 19247-19250, 2002.
- JENNINGS, L. A.; AUERBACH, A. D.; MASELLI, J. et al. Missed opportunities for osteoporosis treatment in patients hospitalized for hip fracture. *J. Am. Geriatr. Soc.*, [S.I.], v. 58, n. 4, p. 650-657, 2010.
- KOWALSKI, J.; CHOLEWINSKA, G. An increased risk of osteoporosis in a HIV-infected patient in the era of HAART. Case report analysis. *HIV AIDS Review*, [S.I.], v. 10, n. 2, p. 47-51, 2011.
- LIMA, A. L.; GODOY-SANTOS, A. L.; OLIVEIRA, P. R. et al. Alterações ortopédicas na AIDS. *Rev. Bras. Ortop.*, [S.I.], v. 44, n. 3, p. 186-90, 2009.
- LIMA, A. L.; OLIVEIRA, P. R.; GOBBI, R. G. et al. Algorithm for the management of osteoporosis (letter to editor). *South Med. J.*, [S.I.], v. 104, n. 3, p. 247, 2011.
- LIMA, A. L.; OLIVEIRA, P. R.; PLAPLER, P. G. et al. Osteopenia and osteoporosis in people living with HIV: Multiprofessional approach. *HIV AIDS (Auckl)*, [S.I.], v. 3, p. 117-24, 2011.
- LIMA, A. L.; ZUMIOTTI, A. V.; CAMANHO, G. L. et al. Osteoarticular complications related to HIV infection and highly active antiretroviral therapy. *Osteoarticular complications related to HIV infection and highly active antiretroviral therapy*. *Braz. J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 11, n. 4, p. 426-429, 2007.

MAHONEY, C. R.; GLESBY, M. J.; DICARLO, E. F. et al. Total hip arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus infection. *Acta Orthop.*, [S.I.], v. 76, p. 198-203, 2005.

MCCOMSEY, G. A.; TEBAS, P.; SHANE, E. et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 51, n. 8, p. 937-946, 2010.

MONDY, K.; TEBAS, P. Emerging bone problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 36, Suppl. 2, p. S101-S105, 2003.

MORA, S.; SALA, N.; BRICALLI, D. et al. Bone mineral loss through increased bone turnover in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, [S.I.], v. 15, n. 14, p. 1823-1829, 2001.

MORA, S.; ZAMPRONI, I.; BECCIO, S. et al. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, [S.I.], v. 89, n. 1, p. 24-28, 2004.

SHARMA, A.; FLOM, P. L.; WEEDON, J. et al. Prospective study of bone mineral density changes in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS*, [S.I.], v. 24, n. 15, p. 2337-2345, 2010.

TAN, B. M.; NELSON, R. P. JR.; JAMES-YARISH, M. et al. Bone metabolism in children with human immunodeficiency virus infection receiving highly active anti-retroviral therapy including a protease inhibitor. *J. Pediatr.*, [S.I.], v. 139, n. 3, p. 447-451, 2001.

THATCHER, T. D.; CLARKE, B. L. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc.*, [S.I.], v. 86, n. 1, p. 50-60, 2011.



14. Coinfecções

14.1. Coinfecção do vírus da hepatite C (HCV) com o HIV

O manejo dos pacientes com hepatite C está estabelecido no atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Cinfecções, que descreve o tratamento, monitoramento e manejo dos eventos adversos da terapia. Para os pacientes coinfetados pelo HIV, os critérios atualizados de indicação de tratamento estão de acordo com o referido protocolo, sendo descritos a seguir:

Recomendações gerais na coinfecção HCV/HIV

1) Pacientes assintomáticos com contagem de LT-CD4+ > 500 células/mm³, sem uso de TARV

Na presença de contagens de LT-CD4+ elevadas e com indicação de terapia para HCV, recomenda-se priorizar o tratamento da hepatite C.

O tratamento da hepatite C pode levar à redução da contagem de LT-CD4+ para níveis que possam recomendar o início da TARV. Ressalta-se que o início da TARV durante o tratamento da hepatite C pode acarretar acúmulo de toxicidade e comprometimento da adesão. A abordagem dessas situações deve ser individualizada e discutida com profissionais experientes no manejo da coinfecção.

2) Pacientes sintomáticos ou assintomáticos com contagem de LT-CD4+ ≤ 500 células/mm³, sem uso de TARV

Há indicação de iniciar TARV; a introdução do tratamento para hepatite C deve ser individualizada e iniciada após a estabilização clínica e imunológica em pacientes com indicação de tratamento para o HCV.

Considerações quanto ao uso dos antirretrovirais na vigência do tratamento da hepatite C

1) Com relação à utilização de ITRN

Sempre que possível, em pacientes que utilizam ribavirina (RBV), deve-se optar por esquemas antirretrovirais sem AZT, ddI ou d4T, dando preferência ao tenofovir (TDF), considerando a avaliação da função renal:

- AZT - deve ser evitada, sempre que possível, pelo aumento de risco de anemia.
- ddI e d4T - estão contraindicadas pelo maior risco de toxicidade mitocondrial, acidose láctica e pancreatite, especialmente em pacientes com cirrose.
- ABC - Os dados quanto à coadministração com RBV são controversos. Ao se optar pelo uso de ABC, a dose de RBV não deve ser menor que 13 mg/kg/dia.

2) Com relação à utilização de ITRNN

A NVP pode estar relacionada a maior risco de hepatotoxicidade em mulheres com contagem de LT-CD4+ ≥ 250 células/mm³ e em homens com LT-CD4+ ≥ 400 células/mm³.

Condições para indicar o tratamento da hepatite C nos pacientes em uso de TARV

TARV efetiva com:

- Supressão da replicação viral do HIV e sem sinais de falha terapêutica;
- Estabilidade clínica, caracterizada pela ausência de infecções oportunistas ativas nos últimos seis meses;
- Estabilidade imunológica, definida pela contagem de linfócitos LT-CD4+ > 200 células/mm³.

Recomendações para o tratamento da infecção aguda pelo HCV em pacientes coinfetados pelo HIV

No diagnóstico de hepatite aguda C em pacientes coinfetados pelo HIV, recomenda-se monitorar os níveis de HCV-RNA por 12 semanas (a partir da data provável de infecção) para avaliar a indicação de tratamento, pois se acredita que possa ocorrer clareamento viral espontâneo. Caso não se conheça ao certo a data provável da infecção, recomenda-se avaliar a partir de quatro semanas após o diagnóstico de hepatite C aguda.

Os pacientes que apresentarem uma queda significativa do HCV-RNA até a quarta semana, pelo menos 2 Log10, devem repetir esse exame nas semanas 8 e 12. Se na semana 12 o HCV-RNA for detectável, recomenda-se tratamento dessa infecção.

A duração do tratamento e o uso ou não de ribavirina (RBV) tem sido motivo de discussão entre os especialistas da área.

De forma geral, o esquema recomendado para o tratamento da hepatite aguda C em pacientes coinfetados pelo HIV é o uso de interferon peguilado (PEG-IFN) associado à RBV durante 24 semanas: PEG-IFN alfa-2a, 180 mcg, SC, 1 vez por semana ou PEG-IFN alfa-2b, 1,5 mcg/kg, SC, 1 vez por semana, ambos associados a RBV 15 mg/kg/dia, VO (dose diária dividida de 12 em 12 horas).

Recomendações para o tratamento da infecção crônica pelo HCV em pacientes coinfetados pelo HIV

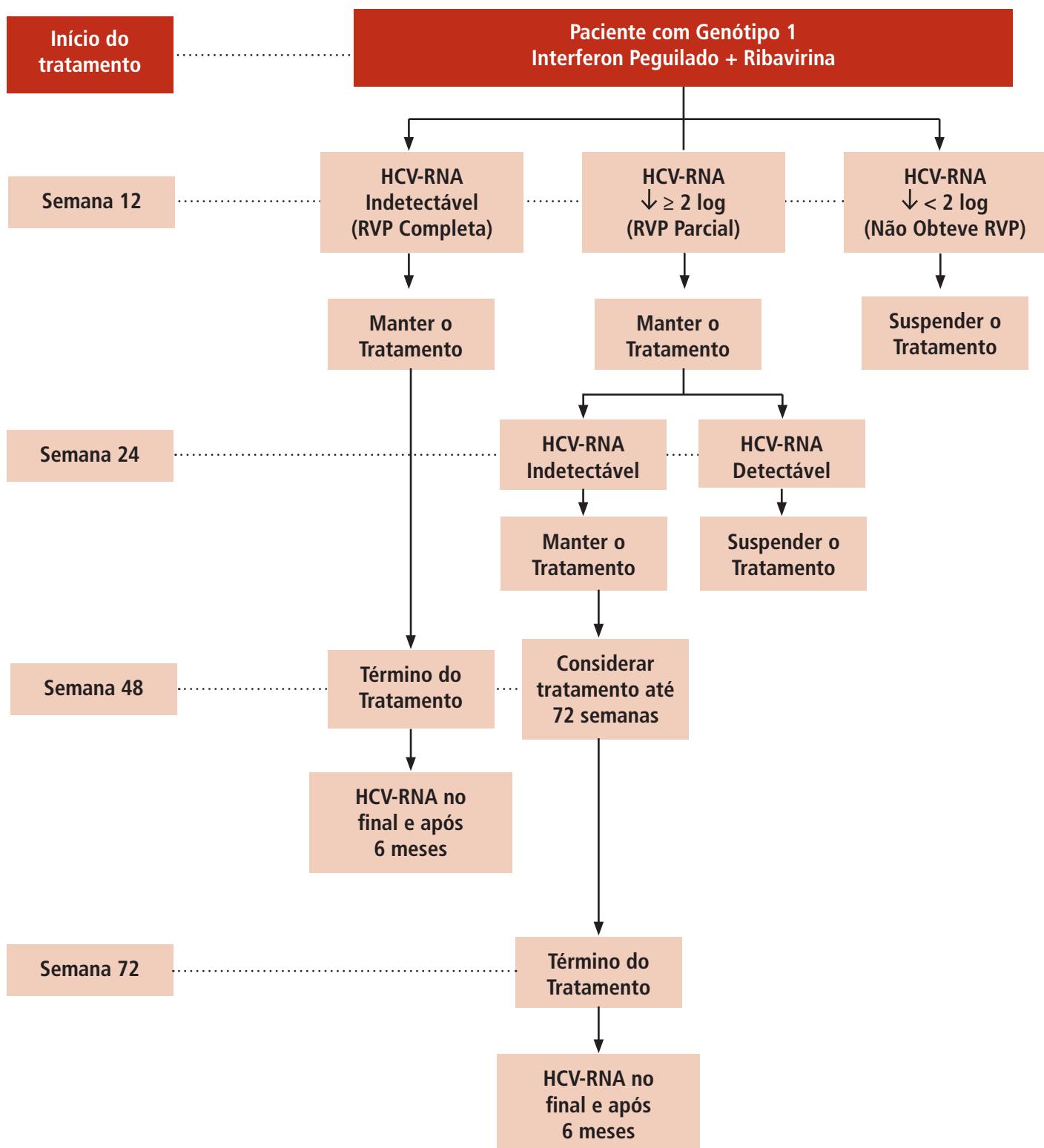
A realização da biópsia hepática é opcional para pacientes coinfetados pelo HIV. Se estes forem biopsiados e apresentarem classificação histológica $\leq F1$ (Metavir), recomenda-se monitorá-los, e a decisão de início de tratamento para hepatite C poderá ser opcionalmente postergada. Para aqueles com fibrose hepática $\geq F2$ (Metavir), incluindo pacientes com cirrose compensada, recomenda-se o tratamento da hepatite crônica C.

Pacientes com cirrose hepática devem ser acompanhados por especialistas, preferencialmente em centros de referência para esses casos.

O esquema recomendado para o tratamento da hepatite crônica C em pacientes coinfetados HIV/HCV, independentemente do genótipo do HCV, é o uso de PEG-IFN associado a RBV durante 48 semanas: PEG-IFN alfa-2a, 180 mcg, SC, 1 vez por semana ou PEG-IFN alfa-2b, 1,5 mcg/kg, SC, 1 vez por semana, ambos associados a RBV 15 mg/kg/dia, VO (dose diária dividida de 12 em 12 horas).

Pacientes infectados pelo HIV e coinfetados pelos genótipos 1, 4 ou 5 do HCV, que estejam em tratamento com PEG-IFN associado a RBV, com boa adesão ao tratamento, e que apresentarem resposta virológica precoce (RVP) parcial e negativação do HCV-RNA na 24^a semana, podem ser considerados para o prolongamento do tratamento para 72 semanas, considerando aspectos de tolerabilidade e aceitabilidade, conforme o fluxograma a seguir.

Fluxograma de tratamento da hepatite crônica C, genótipo 1, em pacientes coinfetados pelo HIV.



O monitoramento do tratamento e o manejo dos eventos adversos estão descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções (Portaria nº 221/SVS/MS, de 12/07/2011).

Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 221, de 12 de julho de 2011. Aprova o Suplemento 1 e 2 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções - Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Diário Oficial da União, Brasília, 13 jul. 2011.
- BERG, T. et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*, [S.I.], v. 130, p. 1086-1097, 2006.
- DIONNE-ODOM, J.; OSBORN, M. K.; RADZIEWICZ, H. et al. Acute hepatitis C and HIV coinfection. *Lancet Infect. Dis.*, [S.I.], v. 9, p. 775-83, 2009
- HOPKINS, S.; LAMBOURNE, J.; FARRELL, G.; et al. Role of individualization of hepatitis C virus (HCV) therapy duration in HIV/HCV-coinfected individuals. *HIV Medicine*, [S.I.], v. 7, n. 4, p. 248-254, 2006.
- KITAHATA, M. M.; GANGE, S. J.; ABRAHAM, A. G. et al.; NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 360, n. 18, p. 1815-26, 2009.
- VAN DE LAAR, T. J.; MATTHEWS, G. V.; PRINS, M. et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS*, [S.I.], v. 24, n. 12, p. 1799-81, 2010.
- VAN DEN EYNDE, E.; CRESPO, M.; ESTEBAN, J. I. et al. Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfectados with HIV: a pilot trial. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 48, n. 8, p. 1152-9, 2009.
- WHEN TO START CONSORTIUM. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*, [S.I.], v. 373, n. 9672, p. 1352-63, 2009.

14.2. Cinfecção do vírus da hepatite B (HBV) com o HIV

O manejo dos pacientes com hepatite B está estabelecido no atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Cinfecções (portaria nº 2.561, de 28/10/2009), que descreve o tratamento, monitoramento e manejo da resistência aos antivirais. Para os pacientes coinfecados pelo HIV, os critérios atualizados de indicação de tratamento estão de acordo com a referida portaria, sendo descritos a seguir:

Critérios de indicação de tratamento da hepatite B em coinfecados pelo HIV, sintomáticos ou assintomáticos com contagem de LT-CD4+ < 500 células/mm³.

Nesses pacientes, independentemente do estágio da infecção pelo HBV, a TARV já está recomendada.

Como o tenofovir e a lamivudina são antirretrovirais com atividade contra o HIV e o HBV, diminuindo o risco de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC), o esquema antirretroviral deve incluir, necessariamente, esses dois medicamentos associados ao efavirenz ou a um inibidor da protease potencializado com ritonavir (IP/r), compondo um esquema supressivo para HIV e HBV, conforme a atual recomendação (quadro abaixo).

Esquema recomendado para terapia inicial – primeira linha

(TDF + 3TC)* + EFV**

*Associação de 3TC 150 mg de 12 em 12 horas ou 300 mg dose única ao dia e TDF 300 mg, 1 vez ao dia

** Na apresentação coformulada, sempre que disponível

A escolha preferencial do EFZ como o ITRNN que irá compor o esquema antirretroviral na coinfeção HIV/HBV se deve ao fato de a NVP estar associada à toxicidade hepática em pacientes com valores de LT-CD4+ mais elevados.

Caso o paciente já esteja utilizando TARV, esta deve ser adequada com substituição ou inclusão da dupla de nucleosídeos por TDF + 3TC ao esquema, abordagem que deve ser individualizada, conforme o histórico de tratamento do paciente, o status virólogico e os resultados dos testes de genotipagem para o HIV, caso disponíveis.

Em pacientes já em uso de TARV, a definição do esquema deve ser realizada em conjunto com médico experiente no manejo antirretroviral ou médico de referência em genotipagem.

Em casos de intolerância ao TDF ou na insuficiência renal, considerar a substituição por outro ITRN e a introdução de entecavir (ETV) na dose de 0,5 a 1 mg 1 vez ao dia, ou ajuste da dose de TDF pelo clearance da creatinina.

O entecavir tem atividade antirretroviral; seu uso para tratamento do HBV sem TARV eficaz em pacientes coinfetados com o HIV pode resultar na seleção da mutação M184V, que confere resistência do HIV à 3TC. Considerar também que, em relação ao HBV, o 3TC seleciona mutações de resistência que são comuns à ETV.

Critérios de indicação de tratamento da hepatite B em coinfetados pelo HIV assintomáticos, com contagem de LT-CD4+ > 500 células/mm³

1. Pacientes com evidências de replicação do HBV: HBeAg reagente e/ou HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL;
2. Pacientes sem evidências de replicação viral, mas com alterações histológicas: biópsia hepática evidenciando fibrose ≥ F1 (Metavir), independentemente da atividade necroinflamatória, ou F0, desde que apresente atividade necroinflamatória ≥ A2 (Metavir);
3. Pacientes com cirrose hepática.

Em pacientes com carga viral baixa (< 2.000 UI/mL), considerar a realização de biópsia hepática, mesmo na ausência de elevações das aminotransferases (ALT e/ou AST), pois alguns pacientes coinfetados HIV/HBV podem apresentar doença hepática mais avançada.

Também devem ser levados em consideração fatores que aumentam o risco de HCC e de cirrose, como o tempo de infecção, idade mais avançada, presença de coinfecção com HCV ou vírus delta (HDV), e história familiar de HCC.

Para indivíduos assintomáticos com LT-CD4+ acima de 500 células/mm³ que apresentam HBeAg reagentes com HBV-DNA < 2.000 UI/mL e aminotransferases normais, o tratamento da hepatite crônica B deve ser iniciado antes da decisão de iniciar TARV, sendo recomendado o uso de interferon alfa (INF α) 2a ou 2b, 5 MUI diários, ou 10 MUI 3 vezes por semana, por 16 a 24 semanas.

Para indivíduos assintomáticos com LT-CD4+ acima de 500 células/mm³ coinfetados pelo HBV, recomenda-se o início da TARV quando houver critério para o tratamento da hepatite B, nas seguintes situações:

1. Não indicação de tratamento com INF α ;
2. Intolerância ao INF α ;
3. Ausência de resposta ao uso de INF α (ausência de soroconversão do HBeAg em anti-HBe).

Adicionalmente, deve-se considerar que alguns estudos mais recentes têm proposto benefícios com o início mais precoce da terapia antirretroviral (TARV) em pessoas infectadas pelo HIV e assintomáticas, trazendo, no contexto da coinfecção, maiores benefícios potenciais do que o tratamento mais tardio. Soma-se a isso a recomendação de evitar o uso de INF α em pacientes com cirrose hepática, principalmente naqueles com doença hepática descompensada.

Pacientes com cirrose hepática devem ser acompanhados por especialistas, preferencialmente em centros de referência para esses casos.

Referências

- BODSWORTH, N. J.; 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., Salvador, v. 163, n. 5, p. 1138-1140, 1991.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 2.561, de 28 de outubro de 2009. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Diário Oficial da União, Brasília, 3 nov. 2009.
- EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY. Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults (version 5). Disponível em: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelinespdf/Chronic_Hepatitis_B_&_C.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2010.
- MENDES-CORRÊA, M. C.; NÚÑEZ, M. Management of HIV and hepatitis virus co-infection. *Exp. Opinion Pharmacotherapy*, [S.I.], v. 11, n. 15, p. 2497-2516, 2010.
- SORIANO, V. et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B virus International Panel. *AIDS*, Londres, v. 22, n. 12, p. 1399-1410, 2008.

14.3. Coinfecção HIV-tuberculose

A concomitância da tuberculose ativa em pessoas que vivem com HIV/aids (PVHA) é o fator com maior impacto na mortalidade por aids e por tuberculose (TB) em países em desenvolvimento. A cobertura de testagem para HIV em portadores de TB no Brasil ainda é de aproximadamente 60%, e a prevalência da coinfecção, de cerca de 10%. Já a letalidade pela coinfecção é de aproximadamente 6%, três vezes maior que a observada na população geral.

Entre as intervenções priorizadas pelo Ministério da Saúde para controle da coinfecção TB-HIV, destacam-se a testagem para HIV em todos portadores de TB com uso do teste rápido, realização da prova tuberculinica e tratamento da infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB) em PVHA, diagnóstico precoce da TB e início oportuno do tratamento antirretroviral nos coinfetados.

Rastreamento da TB em PVHA

Uma vez que se trata da principal causa de óbito por doença infecciosa em PVHA, a tuberculose deve ser pesquisada em todas as consultas, mediante o questionamento sobre a presença de sintomas como tosse, febre, emagrecimento e/ou sudorese noturna. A presença de qualquer um dos sintomas citados deve desencadear a investigação da TB (OMS).

De maneira geral, o diagnóstico de tuberculose na coinfecção é semelhante ao diagnóstico na população geral. Entretanto, na apresentação clínica da tuberculose em PVHA, destaca-se a maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas. Por conseguinte, a investigação requer frequentemente a realização de procedimentos invasivos para coleta de espécimes clínicos, como líquido pleural, líquor e biópsia, além de procedimentos de maior complexidade, como tomografias e ressonâncias, entre outros.

O diagnóstico bacteriológico é ainda mais importante na coinfecção para confirmar TB ativa, realizar diagnóstico diferencial com outros agravos e conhecer o perfil de sensibilidade aos medicamentos da TB, uma vez que a chance de resistência é maior nesse grupo.

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

Em PVHA, deve-se solicitar cultura para identificação de espécie e Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA) em todos os espécimes clínicos obtidos na investigação de tuberculose.

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

Sempre que forem realizadas biópsias de tecido, devem ser feitos exame direto do fragmento, cultivo para bactérias, fungos e micobactérias e exame 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.

A técnica de PCR em tempo real permite a detecção de micobactérias no escarro com sensibilidade e especificidade semelhante à cultura, e inclui a identificação de espécie. Em alguns desses testes, a detecção de resistência aos fármacos anti-TB (rifampicina e isoniazida ou somente rifampicina) pode ser obtida rapidamente. Essas metodologias permitem o diagnóstico rápido da tuberculose, mesmo em formas paucibacilares.

Nas formas pulmonares, em pacientes com LT-CD4+ > 350 céls/mm³, a radiografia de tórax pode mostrar imagens típicas, como a presença de cavitação ou derrame pleural. A apresentação pulmonar atípica é frequente na coinfecção e constitui um sinal sugestivo de imunodeficiência avançada, sendo comum a presença apenas de infiltrado em segmento(s) inferior(es) e/ou linfadenomegalias peri-hiliares. Nesse caso, a tomografia computadorizada pode ser útil para melhor definição.

No caso das formas extrapulmonares, os exames de imagem, tais como ultrassonografia 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 pneumocistose, histoplasmose, criptococose, micobacteriose atípica e neoplasias.

Uso de antirretrovirais na coinfecção HIV-TB

É frequente a descoberta da soropositividade para HIV durante o diagnóstico de TB. A doença ativa pelo *M. tuberculosis*, independentemente da forma clínica, constitui uma indicação de início de TARV. A decisão terapêutica mais complexa diz respeito ao momento de iniciá-la.

Ensaios clínicos multicêntricos que avaliaram o melhor momento para início de TARV demonstraram o benefício clínico de seu início precoce. O estudo CAMELIA observou redução de 1/3 dos óbitos quando a TARV foi iniciada com 15 dias de tratamento para TB. Os indivíduos com LT-CD4+ < 50mm³ apresentaram maior benefício com essa estratégia. Outros estudos também demonstraram redução de mortalidade e aids com o início precoce de TARV em coinfetados.

Caso a contagem de LT-CD4+ não esteja disponível no momento do diagnóstico de TB, o grau de imunodeficiência poderá ser estimado por meio de achados clínicos e/ou laboratoriais, tais como: perda ponderal > 10%, candidíase, prurigo, diarreia crônica e contagem de linfócitos totais < 1.000. Nesses casos, a TARV deverá ser introduzida no 15º dia do tratamento da TB ativa.

Para reduzir a mortalidade, a TARV deve ser iniciada na 2a semana após o início do tratamento de TB para pacientes com sinais de imunodeficiência e/ou LT-CD4+ < 200 e para os demais, na 8a semana, após o término da fase intensiva do tratamento para TB (Quadro 1).

Ressalta-se que o início concomitante do tratamento dos dois agravos continua sendo contraindicado, uma vez que pode aumentar o risco de intolerância e toxicidade, dificultando a identificação de medicamentos envolvidos e piorando a adesão.

Está indicado o início de TARV em todo paciente coinfetado com TB-HIV, independentemente da contagem de LT-CD4+ e da forma clínica de apresentação da TB. Ressalta-se que a TARV não deverá ser adiada em razão da indisponibilidade do exame de LT-CD4+.

Quadro 1. Recomendações sobre o momento de início de TARV após o diagnóstico de TB

Condição clínica e/ou laboratorial	Recomendações
Sinais de imunodeficiência avançada* ou LT-CD4+ < 200	Iniciar TARV na 2a semana após o início do tratamento de TB
Ausência de sinais de imunodeficiência ou LT-CD4+ > 200	Iniciar TARV ao final da fase intensiva (8a semana) do início do tratamento de TB

* Perda ponderal > 10% do peso habitual, candidíase, prurigo, diarreia crônica e contagem de linfócitos totais < 1.000 ao hemograma.

O tratamento da tuberculose na coinfecção HIV-TB é semelhante ao recomendado para a população geral (Quadro 2), embora a taxa de falha terapêutica, resistência aos fármacos e recorrência da tuberculose seja maior em pacientes coinfetados. Alguns estudos sugerem, ainda, que a ocorrência de eventos adversos graves em coinfetados seja semelhante à da população geral, apesar de diferenças significativamente mais elevadas terem sido observadas em outros estudos.

O esquema preconizado consiste na utilização de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, em formulações com doses fixas combinadas (4 em 1) por dois meses (fase intensiva), seguidos de quatro meses de rifampicina e isoniazida, totalizando 6 meses de tratamento.

Quadro 2. Esquema básico com rifampicina para tratamento de adultos e adolescentes

(> 10 anos de idade)

Regime	Fármaco	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de manutenção	RH 150/75 comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	4
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	

R= rifampicina, H= isoniazida, Z= pirazinamida, E= etambutol

A rifampicina é a rifamicina que mais intensamente induz o sistema enzimático P-450 CYP3A, acelerando a metabolização e ocasionando diminuição do nível sérico dos inibidores da protease (IP) e dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN). A consequência clínica potencial é a supressão incompleta da replicação do HIV e a emergência de resistência viral. Entretanto, não há interferência nas concentrações plasmáticas da rifampicina quando associados a esses ARV.

O uso da rifampicina possui eficácia e eficiência comprovada, extensa experiência de uso no tratamento da tuberculose e deve fazer parte do esquema preferencial de tratamento para TB. Além disso, permite a utilização da formulação com dose fixa combinada (4 em 1), otimizando a adesão.

Esquemas antirretrovirais compostos por 2 ITRN + efavirenz constituem a opção de primeira escolha de TARV para pacientes em uso de rifampicina e virgens de tratamento antirretroviral. Estudos farmacocinéticos e clínicos sugerem que o efavirenz pode ser usado com segurança na dosagem habitual de 600 mg.

Nas situações em que o efavirenz for contraindicado em pacientes virgens de TARV, pode-se considerar a sua substituição por esquemas contendo nevirapina, mas esta deve ser evitada em pacientes femininos com CD4+ > 250 ou masculinos com CD4+ > 400 devido ao risco aumentado de hepatotoxicidade. Nestes casos preferir IP, substituindo a rifampicina por rifabutina, 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 assim que terminar o tratamento da tuberculose.

Pacientes previamente experimentados em terapia antirretroviral e que apresentaram falha, resistência ou intolerância aos ITRNN possuem poucas opções terapêuticas. O emprego de esquemas com inibidores da protease, potencializados com ritonavir, são habitualmente indicados nessas situações. Essa estratégia resulta em um antagonismo parcial do efeito indutor da rifampicina, uma vez que o ritonavir inibe o CYP3A4 e a glicoproteína P.

A associação de rifampicina com saquinavir/ritonavir (1.000/100 mg) foi contraindicada 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.

A utilização de IP/r na população coinfectada deve ser mais amplamente investigada, para definir a segurança e efetividade do seu uso concomitante com rifampicina. A rifabutina está recomendada quando é necessário associar ou manter inibidor de protease associado ao ritonavir (IP/r) no esquema antirretroviral, o que em geral ocorre nas situações de intolerância, resistência ou contraindicação aos ITRNN.

A rifabutina é menos ativa que a rifampicina na indução do sistema enzimático P-450 CYP3A e, por esse motivo, parece exercer menor efeito na redução dos níveis séricos dos antirretrovirais. Contudo, os ARV podemoccasionar oscilação em seus níveis séricos, aumentando o risco de toxicidade.

O uso da rifabutina não permite doses fixas combinadas. O esquema com rifabutina deve seguir a posologia abaixo:

Esquema com rifabutina para tratamento de adultos e adolescentes (> 10 anos de idade), quando em uso de TARV que não seja com ITRNN				
Meses	Fármaco	Doses por faixa de peso		
		20 kg a 35 kg	36 kg a 50 kg	> 50 kg
Fase intensiva (2 meses)	Rifabutina 150 mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
	Isoniazida 100 mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	Pirazinamida 500 mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	Etambutol 400 mg*	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Fase de manutenção (4 meses)	Rifabutina 150 mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
	Isoniazida 100 mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos

*Isoniazida: 10 mg/kg/dia, dose máxima de 300 mg/dia; pirazinamida: 35 mg/kg/dia, dose máxima de 1.500 mg/dia; etambutol: 25 mg/kg/dia, dose máxima de 1.200 mg/dia

O Quadro 3 a seguir resume as recomendações terapêuticas para PVHA com TB ativa:

Quadro 3: Recomendações terapêuticas para PVHA com tuberculose ativa	
SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
PVHA virgem de tratamento para tuberculose e para HIV	Iniciar tratamento para TB com RHZE e iniciar TARV: <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFZ (preferencial) • 2 ITRN + nevirapina • 3 ITRN (alternativo)
Paciente experimentado em terapia antirretroviral, virgem de tratamento para tuberculose	Iniciar tratamento para TB com RHZE e, caso necessário, adequar TARV, individualizando a avaliação. Resistência, intolerância ou contraindicação a ITRNN: A - Avaliar manter IP/r na dose habitual e substituir a rifampicina pela rifabutina com dose ajustada, já que alguns inibidores da protease (IP) podem alterar a farmacocinética da rifabutina, aumentando seus níveis plasmáticos. Desse modo, a dose de rifabutina deve ser ajustada durante todo o tratamento. Ver anexo - quadro 2. Considerar as seguintes opções de IP/r: <ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir/ritonavir; • Fosamprenavir/ritonavir; • Lopinavir/ritonavir; • Darunavir/ritonavir.
Meningoencefalite tuberculosa	Tratar TB por nove meses com RHZE + corticoterapia. Iniciar ou substituir a TARV por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina ou rifabutina.
Retratamento para tuberculose	Tratar TB por seis meses, com esquema básico. Iniciar ou substituir a terapia antirretroviral por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina ou rifabutina.
Falha ao tratamento para tuberculose ou tuberculose multidroga-resistente	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose, para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais.

Orientações importantes:

1. Dois meses iniciais com RHZE, seguidos de quatro meses com R+H (2RHZE/4RH). Ajustar a dose dos medicamentos para TB conforme o peso de cada paciente, de acordo com o Quadro 2;
2. A tuberculose frequentemente promove elevação da carga viral e diminuição da contagem de LT-CD4+ em PVHA; portanto, recomenda-se aguardar 30 dias para a avaliação da carga viral, uma vez que não se trata de exame necessário para indicar TARV.
3. As indicações de início de TARV são discutidas no Capítulo 7.
4. A dupla preferencial de ITRN é o TDF associado a 3TC. As opções de 3 ITRN são AZT + 3TC + TDF ou AZT + 3TC + ABC.
5. Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e coletar material para teste de sensibilidade aos medicamentos da TB.

O SAE é o serviço preferencial para manejo da coinfeção TB-HIV. Entretanto, em casos de resistência e/ou toxicidade grave aos medicamentos do esquema básico, o paciente deverá ser encaminhado aos centros de referência para tratamento da tuberculose, ou manejados no próprio SAE caso exista capacidade técnica instalada. (O Manual de recomendações para TB-HIV em SAE está disponível no site do Ministério da Saúde: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes_manejo_cinfeccao_tb_hiv.pdf>).

Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SRI) ou Reação Paradoxal

Durante o início do tratamento da tuberculose, a reconstituição do sistema imune pode levar a uma resposta TH1 exacerbada, a qual estimula a formação de granulomas, resultando em agravamento de lesões pré-existentes 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 micobacterianos e não caracteriza falha no tratamento da TB.

A reação paradoxal é um diagnóstico que pressupõe a exclusão de fatores como resistência aos medicamentos anti-TB, baixa adesão ao tratamento e outros diagnósticos definidores de aids. Ainda não foram realizados estudos randomizados para definir o melhor tratamento dessa reação, incluindo tempo e dosagem dos anti-inflamatórios. Bons resultados têm sido descritos com o uso de anti-inflamatórios não hormonais nas formas leves e moderadas e corticosteroides (prednisona) nas formas graves. A dose de prednisona mais frequentemente utilizada é de 1 mg/kg dia, por um período de pelo menos 30 dias. A retirada da prednisona deve ser lenta e após melhora significativa das lesões. Não existe indicação para interromper a TARV ou o tratamento da tuberculose para obter melhora dessa síndrome.

Tratamento da infecção latente (ILTB)

A principal estratégia de profilaxia para TB em PVHA é a utilização de isoniazida acompanhada da TARV quando indicado, pois diminui a ocorrência de TB ativa e a mortalidade relacionada à infecção pelo HIV. A suscetibilidade à infecção é universal. A maioria das pessoas resiste ao adoecimento após a infecção e desenvolve imunidade parcial à doença. No entanto, alguns bacilos permanecem vivos, embora bloqueados pela reação inflamatória do organismo. Cerca de 5% das pessoas não conseguem impedir a multiplicação dos bacilos e adoecem em sequência à primo-infecção. Outros 5%, apesar de bloquearem a infecção nessa fase, adoecem posteriormente por reativação desses bacilos ou em consequência de exposição a uma nova fonte de infecção, quando o sistema imune não está competente, destacando-se a infecção pelo HIV. Outros fatores de risco são doenças ou tratamentos imunossupressores, extremos de idade (< 2 anos e > 60 anos) e desnutrição. O tratamento da ILTB com isoniazida reduz em 60 a 90% o risco de adoecimento.

Nas PVHA indica-se o tratamento da ILTB nas seguintes situações:

1. Pacientes assintomáticos com radiografia de tórax normal e:

- PT \geq 5 mm;
- Contatos intradomiciliares ou institucionais com pacientes bacilíferos, independentemente da PT; e
- PT < 5 mm com registro documental PT \geq 5mm anterior, não tendo sido submetido a tratamento ou quimioprofilaxia na ocasião.

2. Radiografia de tórax com presença de cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB (afastada a possibilidade de TB ativa por meio de exames de escarro, radiografias anteriores e, se necessário, TC de tórax), independentemente do resultado da PT.

O tratamento da ILTB é realizado com o uso de isoniazida na dose de 5 mg/kg a 10 mg/kg de peso, até a dose máxima de 300 mg/dia.

Há evidências de que o uso da isoniazida por nove meses protege mais do que o seu uso por seis meses, principalmente em pacientes com HIV/aids. Para fazer a opção entre seis e nove meses de tratamento, deve-se considerar a viabilidade operacional e a adesão do paciente.

A quantidade de doses tomadas é mais importante do que o tempo do tratamento. Por isso, recomenda-se que sejam feitos esforços para que o paciente complete o total de doses programadas, mesmo com a eventualidade de uso irregular, considerando a possível prorrogação do tempo de tratamento com o objetivo de completar as doses previstas, não excedendo essa prorrogação em até três meses do tempo inicialmente programado. Levar em consideração as 180 doses que deverão ser tomadas em até 9 meses ou as 270 doses que deverão ser tomadas em até 12 meses.

Referências

- BARNES, P. F.; LAKELY, D. L.; BURMAN, W. J. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Inf. Clin. North. Am.*, [S.I.], v. 16, p. 107-26, 2002.
- BHATT EB, JANIV, CIAFFI L, et al.; The ANRS 12146 Study Group, editor. Preliminary safety results of coadministration of nevirapine (NVP) or efavirenz (EFV), and rifampicin (RMP) in HIV-tuberculosis (TB) co-infected patients in Maputo (Mozambique): CARINEMO-ANRS 12146 Trial. In: IAS CONFERENCE ON HIV PATHOGENESIS AND TREATMENT, 5., 2009, Cape Town. Annals... Cape Town: International AIDS Society (IAS), 2009.
- BLUMBERG et al. ATS CDC/Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, [S.I.], v. 167, p. 603-62, 2003.
- 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*, [S.I.], v. 20, n. 2, p. F1-7, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação da tuberculose, avanços e desafios. Brasília, 2005.
- BREEN, R. A.; SWADEN, L.; BALLINGER, J. et al. Tuberculosis and HIV co-infection. A practical therapeutical approach. *Drugs*, [S.I.], v. 66, n. 18, p. 2299-2308, 2006.
- BREEN, R. A. M.; MILLER, R. F.; GORSUCH, T. et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax*, [S.I.], v. 61, p. 791-794, 2006.
- BREEN, R. A. M.; MILLER, R. F.; GORSUCH, T. et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax*, [S.I.], v. 61, n. 9, p. 791 -794, 2006.
- CHAISSON, R. E. et al. Six months supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian with and without HIV infection. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, [S.I.], v. 154, p. 1034-38, 1996.
- CHOREMIS, C. B.; PADIATELLIS, C.; ZOU MBOU LAKIS, D. et al. Transitory exacerbation of fever and roentgenographic findings during treatment of tuberculosis in children. *Am. Rev. Tuberc.*, [S.I.], v. 72, p. 4, p. 527-536, 1955.
- COHEN, K.; MEINTJES, G. Management of individuals requiring antiretroviral therapy and TB treatment. *Curr. Opin. HIV AIDS*, [S.I.], v. 5, n. 1, p. 61-9, 2010.
- CORBET, E. L. et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interaction with HIV epidemic. *Arch. Intern. Med.*, [S.I.], v. 163, p. 1009-21, 2003.

DEAN, G. L. et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS, [S.I.], v. 16, p. 75-83, 2002.

EDWARD, A. P. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitors. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., [S.I.], v. 29, Suppl. 1, p. S11-8, Review, 2002.

EL-SADR, W. M.; PERLMAN, D. C.; MATTS, J. P. et al. Evaluation of an intensive intermittent induction regimen and duration of short course treatment for HIV related pulmonary tuberculosis. Clin. Inf. Dis., [S.I.], v. 26, p. 1148-58, 1998.

GOLETTI, D. et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. J. Immunol., [S.I.], v. 157, n. 3, p. 1271-8, 1996.

HAVILIR, D. et al. International randomised trial of immediate vs early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE Study. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 18., 2011, Boston. Abstracts... Boston: CROI Foundation, 2011. Abstract 38.

KAPPELHOFF, B. S. et al. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? Antivir. Ther., [S.I.], v. 10, n. 4, p. 489-98, 2005.

KARIM, S. A. et al. Optimal timing of ART during TB treatment: findings of the SAPIT trial. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 18., 2011, Boston. Abstracts... Boston: CROI Foundation, 2011. Abstract 38LB.

LA PORTE, C. J.; COLBERS, E. P.; BERTZ, R. et al. Pharmacokinetics of adjusted dose Lopinavir-Ritonavir combined with rifampicin in healthy volunteers. Antimicrob. Agents Chemotherapy, [S.I.], v. 48, n. 5, p. 1553-60, 2004.

LAWN, S. D.; BEKKER, L. G.; MILLER, R. F. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. Lancet Infect. Dis., [S.I.], v. 5, n. 6, p. 361-73, 2005.

LOPEZ-CORTES, L. F. et al. Pharmacokinetics interactions between efavirenz and rifampicin in HIV infected patients with tuberculosis. Clin. Pharmacokinet., [S.I.], v. 41, n. 9, p. 681-90, 2002.

MANOSUTHI, W. et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV infected patients with tuberculosis receiving rifampicin. J. Acquir. Immune Def. Syndr., [S.I.], v. 20, n. 1, p. 131-2, 2006.

MANOSUTHI, W. et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. AIDS, [S.I.], v. 19, n. 14, p. 1481-6, 2005.

MANOSUTHI, W.; SUNGKANUPARPH, S.; TANTANATHIP, P. et al. 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, [S.I.], 24, 47/RR5, 1998.

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT (MMWR). 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. MMWR, [S.I.], v. 53, n. 2, p. 37, 2004.

MORENO, S. et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampicin. AIDS, [S.I.], v. 15, n. 9, p. 1185-6, 2001.

MURDOCH, D. M.; VENTER, W. D.; VAN RIE, A. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. AIDS Res. Ther., [S.I.], v. 4, p. 9, 2007.

NARITA, M.; ASHKIN, D.; HOLLENDER, E. S. et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am. J. Respir. Crit. Care Med., [S.I.], v. 158, n. 1, p. 157-61, 1998.

PEDRAL-SAMPAIO, D. B. et al. Efficacy and Safety of Efavirenz in HIV patients on rifampicin for tuberculosis. BJID, [S.I.], v. 8, p. 211-15, 2004.

PEDRAL-SAMPAIO, D. B.; NETTO, E. M.; BRITES, C. et al. Treating tuberculosis and AIDS patients: when to start and how long to keep giving drugs? AIDS, [S.I.], v. 16, n. 13, p. 1845-1846, 2002.

POZNIAK, A. L.; ORMEROD, L. P.; MILLER, R. Reply: Treatment of tuberculosis in HIV infected patients. AIDS, [S.I.], v. 13, n. 4, p. 435-45, 1999.

PRASITHSIRSKUL, W. et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 48, n. 12, p. 1752-9, 2009.

RIBERA, E. et al. Pharmacokinetics interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J. Acquir. Immune Def. Syndr.*, [S.I.], v. 28, p. 450-53, 2001.

RIBERA, E.; AZUAJE, C.; LOPES, R. M. et al. Once Daily regimen of saquinavir ritonavir didanosine and lamivudine in HIV infected patients with standard tuberculosis therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 40, n. 3, p. 317-323, 2005.

ROLLA, V. C.; DA SILVA VIEIRA, M. A.; PEREIRA PINTO, D. 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.*, [S.I.], v. 26, n. 8, p. 469-479, 2006.

SAMANDARI, T. et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, [S.I.], v. 377, p. 1588, 2011.

SANNE I et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 191, n. 6, p. 825-9, 2005.

SANT'ANNA, F. M.; VELASQUE, L; COSTA, M. J et al. HIV/TB concomitant therapy with rifampicin: factors associated with a favorable virologic response. In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, 16., 2006, Toronto. Annals... Toronto: International AIDS Society (IAS), 2006.

SCHIFFER JT, STERLING TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS. *J. Acquir. Immune Def. Syndr.*, [S.I.], v. 44, n. 2, p. 229-34, 2007.

SERRA, F. C.; HADAD, D.; OROFINO, R. L. et al. Immune Reconstitution Syndrome in Patients treated for HIV and Tuberculosis in Rio de Janeiro. *BJID*, [S.I.], v. 11, n. 5, p. 458-461, 2007.

SMALL PM et al. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 324, p. 289-94, 1991.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J. Bras. Pneumol.*, [S.I.], v. 30, n. 1, p. S26-7, 2004.

VELDKAMP, A. I. et al. Ritonavir enables combined therapy with rifampicin and saquinavir. *Clin. Infec. Dis.*, [S.I.], v. 29, p. 1586, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006. Geneva, 2006.

ZHANG, Y.; NAKATA, K.; WEIDEN, M. et al. Mycobacterium tuberculosis enhances human immunodeficiency virus-1 replication by transcriptional activation at the long terminal repeat. *J. Clin. Invest.*, [S.I.], v. 95, n. 5, p. 2324-31, 1995.

14.4. Coinfecção com sífilis

A sífilis permanece como um importante problema de saúde pública. A Organização Mundial de Saúde estima que há aproximadamente 12 milhões de novos casos por ano, sendo que mais de 90% destes ocorrem em países em desenvolvimento. No Brasil, estima-se que no ano de 2003 tenham ocorrido aproximadamente 800.000 casos de sífilis, 42% deles concentrados na região Sudeste.

A prevalência de sífilis é até oito vezes mais elevada em pessoas vivendo com o HIV. As doenças genitais ulcerativas podem facilitar a transmissão sexual e perinatal do HIV. A quebra da integridade do epitélio mucoso ocasiona uma via de entrada para o vírus. Além disso, há um influxo local de LT-CD4+ e aumento da expressão de correceptores CCR5 em macrófagos, aumentando a probabilidade de aquisição do HIV.

Assim como outras coinfeções, a sífilis pode cursar com alterações imunovirológicas representadas por queda de LT-CD4+ e elevação da carga viral do HIV. No entanto, essas alterações tendem a ser transitórias e parecem não afetar a progressão para aids.

A história natural da sífilis é geralmente dividida em dois estágios clínicos, conhecidos como sífilis recente e tardia, separados por um período de latência clínica. Esse curso clínico pode ser alterado pela coinfecção com HIV, com a ocorrência de manifestações atípicas ou mais agressivas. As apresentações clínicas de cada estágio geralmente são semelhantes às dos pacientes soronegativos; contudo, algumas características da coinfecção devem ser destacadas:

- Desenvolvimento de cancros múltiplos e profundos, os quais apresentam resolução mais lenta.
- Maior frequência de sobreposição de estágios; concomitância de lesões primárias e secundárias no momento do diagnóstico.
- A forma clínica de secundarismo é mais frequente. Habitualmente, os sintomas constitucionais são mais exuberantes e as lesões cutâneas mais atípicas.
- Predisposição para o desenvolvimento de lesões oftálmicas e neurológicas. A invasão de espiroquetas no sistema nervoso central pode ocorrer a qualquer momento após a infecção primária. Pode haver uma progressão mais rápida de sífilis precoce a neurosífilis.

Diagnóstico

O diagnóstico de sífilis na coinfecção com HIV é feito da mesma forma que na população geral. A sífilis pode ser diagnosticada de forma precisa por testes sorológicos que são classificados em testes treponêmicos (hemaglutinação e FTA-ABS) e não treponêmicos (VDRL e RPR).

Em pacientes infectados pelo HIV, é mais frequente a presença de altos títulos de marcadores sorológicos ao diagnóstico, assim como de resultados falso-negativos. Portanto, na suspeita de sífilis e presença de testes sorológicos não reagentes ou com interpretação não clara, é importante considerar o efeito prozona ou formas alternativas de diagnóstico, como a biópsia de lesão. Por outro lado, coinfetados podem apresentar testes sorológicos não treponêmicos falso-positivos em até 11% casos.

Neurossífilis

O termo “neurossífilis” é habitualmente referido como um sinônimo de “sífilis terciária”, levando ao conceito errôneo de que as alterações neurológicas são complicações tardias da sífilis. Na verdade, a neurossífilis pode ocorrer em qualquer momento da infecção sifilítica, incluindo suas fases primária e secundária. O *Treponema pallidum* atinge precocemente o sistema nervoso central (líquor e meninges), antes mesmo do surgimento das manifestações clínicas da sífilis primária (neuroinvasão). Na maioria dos casos, há resolução espontânea da infecção no sistema nervoso central (SNC) e o fenômeno da neuroinvasão passa despercebido ou se manifesta por meningite transitória. Entretanto, pacientes infectados pelo HIV e, particularmente, aqueles com aids, apresentam maior dificuldade para “clarear” a infecção do SNC quando comparados a indivíduos imunocompetentes.

A neurossífilis também pode ser classificada clinicamente em recente ou tardia. As formas recentes atingem meninges, líquor e vasos sanguíneos e aparecem semanas, meses ou poucos anos depois da infecção inicial. São formas de neurossífilis recente: neuroinvasão, neurossífilis assintomática, meningite sifilítica e sífilis meningovascular. Em pessoas vivendo com HIV/aids, as formas recentes são mais prevalentes que as tardias.

As formas tardias afetam o parênquima cerebral (demência paralítica) e a medula espinhal (tabes dorsalis) e ocorrem após anos ou décadas da infecção inicial.

A existência de relatos de casos de neurossífilis mimetizando a apresentação clínico-radiológica da encefalite herpética ressalta a importância da inclusão da neurossífilis no diagnóstico diferencial dessa doença.

Indicações de punção liquórica

Não há um consenso sobre os critérios de punção liquórica em pacientes coinfetados com sífilis e HIV. Alguns especialistas recomendam puncionar todos os pacientes infectados pelo HIV que apresentam diagnóstico sorológico confirmado de sífilis, o que resulta em punções desnecessárias.

No entanto, a utilização de critérios clínicos e/ou laboratoriais mostrou-se bastante adequada na identificação de casos de neurossífilis, inclusive em assintomáticos.

Recomenda-se que seja realizada punção liquórica em todos os indivíduos coinfetados com sífilis e HIV que apresentem pelo menos um dos seguintes critérios:

1. Sinais ou sintomas neurológicos ou oftalmológicos;
2. Evidência de sífilis terciária ativa (por exemplo, aortite ou gomas sifilíticas);
3. Sífilis latente tardia ou de duração indeterminada;
4. LT-CD4+ < 350 células/mm³;
5. VDRL ≥ 1:16 ou RPR ≥ 1:32;
6. Queda inadequada ou estabilização sem queda nos títulos de VDRL durante o seguimento (ver acompanhamento sorológico).

Na ausência de contaminação substancial com sangue, o VDRL liquórico é altamente específico para a neurossífilis. No entanto, um resultado não reagente não exclui o diagnóstico em razão da baixa sensibilidade do método.

Achados de anormalidades liquóricas (por exemplo, pleocitose) em pacientes infectados pelo HIV e com sífilis precoce são frequentes.

Os critérios diagnósticos de neurossífilis em pacientes infectados pelo HIV incluem:

1. VDRL reagente no líquor;
2. Sífilis comprovada sorologicamente, sem sintomas neurológicos, presença de pleocitose linfomononuclear superior a 10-20 células/µL e teste treponêmico reagente no líquor;
3. Sífilis comprovada sorologicamente e presença de alterações neurológicas compatíveis com neurossífilis (por ex., neurite óptica, acidente vascular cerebral, hipoacusia neurosensorial, meningite ou encefalite aguda ou subaguda) e exclusão de outras potenciais explicações, em pacientes com ou sem alterações liquóricas.

Vale lembrar que os títulos de proteinorraquia não são relevantes no diagnóstico de neurossífilis em pacientes infectados pelo HIV.

Tratamento

O tratamento da sífilis na coinfecção com HIV é igual ao da população geral (Quadro 4). A penicilina é a droga de escolha.

Quadro 4. Recomendações para tratamento de sífilis		
Estágio da sífilis	Opções terapêuticas	
	Primeira linha	Alternativas
Recente Primária	Penicilina benzatina: 1,2 milhões UI IM em cada glúteo, dose única	Doxiciclina: 100 mg, 12/12h, via oral, por 14 dias Tetraciclina: 500 mg, 6/6 h, via oral, por 14 dias Ceftriaxona: 500 mg, uma vez ao dia, IM, por 10 dias Eritromicina: 500 mg, 6/6h, via oral, por 15 dias
Secundária e latente precoce	Penicilina benzatina: 1,2 milhões UI IM em cada glúteo, repetida após uma semana	Doxiciclina: 100 mg, 12/12h, via oral, por 21-28 dias Eritromicina: 500 mg, 6/6h, via oral, por 21 dias
Tardia (latente, cardiovascular, goma ou duração incerta)	Penicilina benzatina: 1,2 milhões UI IM em cada glúteo, uma vez por semana, por três semanas	Doxiciclina: 100 mg, 12/12h, via oral, por 21-28 dias Tetraciclina: 500 mg, 6/6 h, via oral, por 28 dias Eritromicina: 500 mg, 6/6h, via oral, por 30 dias
Neurossífilis	Penicilina G cristalina: 3-4 milhões UI, 4/4h, endovenosa, por 10-14 dias	Penicilina procaína: 2,4 milhões UI, uma vez ao dia, intramuscular, associada a probenecida 500 mg, 6/6h, via oral, por 10-14 dias Ceftriaxona: 1-2 g, uma vez ao dia, endovenosa, por 10-14 dias
Anafilaxia com uso de penicilina é contraindicação absoluta à cefalosporina.		

Considerações especiais relacionadas ao tratamento da neurossífilis

- 1) Ressalta-se que o padrão-ouro para tratamento da neurossífilis é o uso de penicilina cristalina;
- 2) A eficácia de penicilina procaína depende da associação com probenecida, a qual evita a eliminação renal da penicilina;
- 3) A ceftriaxona endovenosa representa uma alternativa terapêutica para pacientes com sífilis recente; entretanto, ressalta-se que esse esquema pode ser menos eficaz;
- 4) O conceito de “neurorrecaída” é particularmente importante em pacientes infectados pelo HIV. Esse termo denota a presença de neurossífilis depois de tratamento adequado para sífilis primária, secundária e latente recente, e queda adequada dos títulos séricos de VDRL. Portanto, o antecedente de tratamento apropriado não exclui a possibilidade de complicações neurológicas sifilíticas.

Acompanhamento sorológico e aconselhamento

Após o término do tratamento, recomenda-se o seguimento sorológico por teste não treponêmico **a cada 3 meses** durante o primeiro ano e, se ainda houver reatividade em titulações decrescentes, deve-se manter o acompanhamento de 6 em 6 meses até estabilização.

Ressalta-se que o acompanhamento de gestantes infectadas pelo HIV e sífilis devem seguir orientações contidas nas vigentes Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes.

Indivíduos tratados para neurossífilis devem ser submetidos a punção liquórica de controle após três meses do término do tratamento.

Caso haja normalização da celularidade e VDRL liquórico não reagente, não serão necessárias punções adicionais para controle de cura. Por outro lado, na persistência de alterações liquóricas, recomenda-se o retratamento e punções de controle realizadas em intervalos de seis meses, até a normalização da celularidade e VDRL não reagente.

Deve-se considerar retratamento da neurosífilis em todas as seguintes situações:

1. Não redução da celularidade liquórica após seis meses do término do tratamento;
2. Queda dos títulos de VDRL inferior a quatro vezes após um ou dois anos do tratamento;
3. Ausência de normalização do líquor dois anos depois do tratamento. Vale lembrar que, em PVHA, o VDRL liquórico pode negativar mais lentamente, especialmente em indivíduos com contagem de LT-CD4+ mais baixa.

Recomenda-se aconselhamento quanto a práticas de sexo seguro, notificação e tratamento do parceiro sexual.

Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Prevalência e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- BURDETTE, S. D.; WAIBEL, J. S.; BERNSTEIN, J. M. et al. With this eruption, there is not a second to lues. Skinmed, [S.I.], v. 4, n. 3, p. 179-82, 2005.
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL (CDC). 2010 STD Treatment Guidelines. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/default.htm>>. Acesso em: 11 jan. 2011.
- CHAN, D. J. Syphilis and HIV: when is lumbar puncture indicated? Curr. HIV Res., [S.I.], v. 3, p. 95-8, 2005.
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL (CDC). Division of STD Prevention. Syphilis Surveillance Report. [S.I.]: Dec. 2006.
- FLEMING, D.; WASSERHEIT, J. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. Sex. Transm. Inf., [S.I.], v. 75, p. 3-17, 1999.
- GHANEM, K. G.; MOORE, R. D.; ROMPALO, A. M, et al. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 48, p. 816, 2009.
- HOOK, E. W.; PEELING, R. W. Syphilis control: a continuing challenge. N. Eng. J. Med., [S.I.], v. 351, n. 2, p. 122-4, 2004.
- HUTCHINSON, C.; HOOK III, E. W.; SHEPERD, M. et al. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. Ann. Intern. Med., [S.I.], v. 121, n. 2, p. 94-100, 1994.
- KARUMUDI, U.; AUGENBRAUN, M. Syphilis and HIV: a dangerous duo. Expert Rev. Anti. Infect. Ther., [S.I.], v. 3, n. 5, p. 825-31, 2005.
- KASSUTTO, S.; DOWEIKO, J. P. Syphilis in the HIV era. Emerg. Infect. Dis., [S.I.], v. 10, n. 8, p. 1471–3, 2004.
- LARSEN, S. L.; STEINER, B. M.; RUDOLPH, A. H. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin. Microbiol. Rev., [S.I.], v. 8, n. 1, p. 1-21, 1995.
- LIBOIS, A.; DE WIT, S.; POLL, B. et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. Sex. Transm. Dis., [S.I.], v. 34, p. 141, 2007.
- TRAMONT, E. C. *Treponema pallidum* (syphilis). In: MANDEL, G.; BENNET, J.; DOLIN, R. (Eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2009. 7. ed. Chap. 238.
- MARRA, C. M. Neurosyphilis. Curr. Neurol. Neurosci. Rep., [S.I.], v. 4, p. 435-440, 2004.

MUSHER, D. M.; HAMILL, R. J.; BAUGHN, R. E. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. Ann. Intern. Med., [S.I.], v. 113, p. 872, 1990.

MWAPASA, V.; ROGERSON, S. J.; KWIEK, J. J. et al. Maternal syphilis infection is associated with increased risk of mother-to-child transmission of HIV in Malawi. AIDS, [S.I.], v. 20, p. 1869, 2006.

REYNOLDS, S. J.; RISBUD, A. R.; SHEPARD, M. E. et al. High rates of syphilis among STI patients are contributing to the spread of HIV-1 in India. Sex. Transm. Inf., [S.I.], v. 82, p. 121-6, 2006.

WALTER, T.; LEBOUCHÉ, B.; MIAILHES, P. et al. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 43, p. 787, 2006.

WEINTROB, A. C.; GU, W.; QIN, J. et al. Syphilis co-infection does not affect HIV disease progression. Int. J. STD AIDS, [S.I.], v. 21, p. 57, 2010.

WORKOWSKI, K. A.; BERMAN, S. M. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm. Rep., [S.I.], v. 55, n. RR-11, p. 1-94, 2006.

ZELLAN, J.; AUGENBRAUN, M. Syphilis in the HIV-infected patient: an update on epidemiology, diagnosis, and management. Curr. HIV/AIDS Rep., [S.I.], v. 1, p. 142, 2004.

14.5. Doença de Chagas: coinfecção *Trypanossoma cruzi* e HIV

Epidemiologia

A doença de Chagas (DC) é uma das consequências da infecção humana pelo protozoário *Trypanossoma cruzi*, transmitido ao ser humano pelas vias: vetorial, transfusional/transplante, vertical, oral ou acidental.

A enfermidade se mantém como um processo infeccioso crônico relevante: estima-se haver entre 12 e 14 milhões indivíduos infectados no mundo, e os relatos mais frequentes em áreas tradicionalmente não endêmicas são resultado do processo de migração internacional.

Observam-se duas fases clínicas da doença: uma aguda, identificada em apenas 5% dos casos, a qual pode evoluir para uma segunda fase, crônica. Na fase crônica, a forma indeterminada, sem expressão clínica, é mais frequente (50%); as formas determinadas ocorrem após 10 anos da infecção inicial, nas expressões cardíaca (10%-40%) e digestiva (5%-10%).

No Brasil, de 1,8 a 2,4 milhões de indivíduos são estimados na fase crônica, com 6.000 mortes anuais, gerando alta carga de morbimortalidade. As mudanças na epidemiologia da doença de Chagas devem ser consideradas: maior sobrevida, processos migratórios nas últimas 5 décadas, urbanização, entre outras. Amplia-se a probabilidade de ocorrência de comorbidades, infecciosas ou não, incluindo a coinfecção HIV com *T. cruzi*.

Como em outras doenças infecciosas, o *T. cruzi* comporta-se, potencialmente, como microorganismo oportunista em indivíduos com imunossupressão; o primeiro caso dessa associação de doenças foi relatado na década de 1980. No Brasil, estimou-se uma frequência da coinfecção de 1,3%; para os indivíduos infectados por HIV, sem aids, estima-se existir aproximadamente 8.400 pessoas com a coinfecção. Considerando-se os casos de aids, existiria um número adicional de 7.700 coinfetados, totalizando 16.100 casos.

Influência do HIV na história natural da doença de Chagas

Na doença de Chagas, vários tecidos e órgãos apresentam lesões cuja patogênese está ligada à ação do microorganismo ou do hospedeiro. A expressão da resposta imune no mecanismo fisiopatológico reflete-se em reações inflamatórias focais ou difusas, muitas vezes associadas à necrose tissular. Em pacientes coinfetados, estima-

se uma frequência de reativação da doença de Chagas de 20%. A elevada frequência (> 80%) de casos de reativação, acarretando níveis de LT-CD4+ inferiores a 200 células/mm³, sugere a importância do grau de imunodepressão na reativação. Os dados disponíveis não indicam a importância da carga viral do HIV como fator prognóstico para reativação ou como fator relacionado à gravidade dos casos, apesar do registro de aumento da carga viral do HIV na reativação. Recentemente, mostrou-se relação direta entre nível de parasitemia (por PCR quantitativa) e carga viral e relação inversa entre parasitemia e nível de LT-CD4+ ou relação CD4+/CD8+ em indivíduos coinfetados, com ou sem reativação.

Estudos prospectivos têm demonstrado a importância da parasitemia elevada (por métodos quantitativos) como fator preditivo de reativação (50% dos casos).

Grande parte dos pacientes infectados por HIV com reativação da doença de Chagas evoluiu para óbito antes mesmo do diagnóstico etiológico ou durante o tratamento específico para a doença. A elevada (até 100%) letalidade registrada, particularmente na presença de meningoencefalite, ocorreu nos casos não diagnosticados ou diagnosticados e tratados tardivamente. Se o tratamento é retardado por pelo menos 30 dias do início do quadro, a mortalidade nesses casos é de 80%, mas reduz-se para 20% quando o tratamento é instituído dentro de 30 dias.

Definição diagnóstica

Recomenda-se que toda pessoa infectada pelo HIV com história epidemiológica compatível com infecção por *T. cruzi* deva ser avaliada por testes sorológicos padronizados (hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta e ELISA). A avaliação sorológica é o padrão-ouro para diagnóstico da doença de Chagas na fase crônica, apesar de não confirmar o diagnóstico da reativação.

Na maioria dos casos, a reativação foi descrita no sistema nervoso central, seguido pelo coração, e caracterizada clinicamente por sinais de doença aguda, sendo a febre a principal manifestação. O quadro clínico focal de cada órgão acometido é inespecífico, variando para o SNC desde cefaleia a sinais de hipertensão intracraniana, convulsões, localização motora e coma, gerando confusão diagnóstica, principalmente com meningoencefalite por toxoplasmose e tumores do sistema nervoso central (em especial linfomas). Entre as principais características diferenciais da meningoencefalite por *T. cruzi* em relação àquela por *Toxoplasma gondii* incluem-se: sede das lesões mais frequente na substância branca do que na cinzenta, sem descrição nos núcleos da base, hemorragia difusa das áreas necróticas, grande presença de parasitos nos tecidos, lesões mielínicas frequentes e de maior intensidade, leptomeninges com acometimento difuso e de intensidade variável, menor frequência e intensidade de vasculite necrosante e trombose.

Para complementação diagnóstica, são indicados métodos de imagem, nos quais se verifica a presença de lesões iso ou hipodensas únicas ou múltiplas, de aspecto pseudotumoral, com ou sem reforço anelar de após contraste venoso, podendo apresentar ou não efeito de massa. Assim, em contextos epidemiológicos favoráveis para a doença de Chagas, todos os casos com lesões cerebrais com efeito de massa devem ser avaliados quanto à possibilidade de infecção por *T. cruzi* reativada.

No coração, a reativação consiste em desencadeamento ou exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, bloqueios atrioventricular, de ramo e fasciculares. Outros locais menos comuns de reativação são pericárdio, peritônio, pele, intestino e colo uterino.

Nos casos de reativação, o parasita é facilmente encontrado por métodos diretos no sangue periférico, no líquor e/ou em outros fluidos corporais (líquidos ascítico e pericárdico). A presença de tripomastigotas de *T. cruzi* pelo exame microscópico caracteriza, portanto, a reativação da doença. Como métodos diretos no sangue, estão disponíveis a pesquisa em creme leucocitário, o micro-hematórito e o método QBC (Quantitative Buffy Coat). No líquor, o parasita é pesquisado no precipitado de material centrifugado, podendo ser utilizado também o método QBC.

Diante da suspeita clínica, a negatividade da pesquisa direta do parasita não exclui a possibilidade de reativação da doença de Chagas, devendo, nesses casos, ser realizadas pesquisas repetidas no sangue e no líquor.

A positividade do xenodiagnóstico, da hemocultura e da pesquisa de DNA do parasita por reação em cadeia da polimerase (PCR) não deve ser considerada como evidência de reativação, uma vez que, na fase crônica da doença em pacientes imunocompetentes, a parasitemia pode ser demonstrada por esses métodos.

Tratamento específico da reativação

A evidência de reativação parasitária deve ser abordada com internação hospitalar e instituição de tratamento específico, seguindo os esquemas apresentados no quadro a seguir.

Fármaco	Dose	Esquema	Duração
Benzonidazol, comprimidos de 100 mg, adultos	5 a 7 mg/kg/dia	8/8 horas ou 12/12 horas	60-90 dias
Benzonidazol, formulação pediátrica, crianças	7 a 10 mg/kg/dia	8/8 horas ou 12/12 horas	60-90 dias

A terapia deve ser considerada nos pacientes coinfetados, sem evidências de sintomas, com base na elevada parasitemia e baixa contagem de LT-CD4+ e baixa relação CD4+/CD8+. Assim, em pacientes sem reativação documentada, porém com parasitemia persistentemente elevada (xenodiagnóstico semiquantitativo ou PCR quantitativo), deve ser considerado o tratamento específico.

Não existem evidências de interações entre esses medicamentos e os antirretrovirais disponíveis atualmente.

Em pacientes com disfagia importante devida ao megaesôfago, recomenda-se realizar tratamento sintomático. O tratamento não deve ser instituído em gestantes e lactantes, exceto em quadros agudos e graves de reativação. Tem sido relatada elevada frequência de transmissão congênita de *T. cruzi* em mães coinfetadas, observando-se, nos recém-nascidos, quadros graves de meningoencefalite, miocardite e doença disseminada, com elevada mortalidade. Aconselha-se seguimento criterioso, com avaliação clínica e pesquisa direta do parasita em gestantes coinfetadas.

A grande maioria dos pacientes tratados precocemente apresenta boa resposta, com remissão clínica da doença, a qual pode ser documentada após alguns dias do início do tratamento específico, com desaparecimento da febre e de outros sintomas, melhora dos sinais neurológicos e de arritmias e/ou da insuficiência cardíaca. Considerando a dificuldade de acesso aos exames para avaliação da parasitemia na rede do Sistema Único de Saúde, indica-se que os pacientes sejam encaminhados para centros de referência.

Profilaxia

Recomenda-se a manutenção da profilaxia por longo prazo, até a reconstituição estabelecida do sistema imune, após a terapia antirretroviral altamente efetiva (TARV). A profilaxia secundária é feita com benzonidazol, de 2,5 a 5 mg/kg/dia, 3 vezes por semana. Entretanto, essa recomendação precisa ser melhor validada em estudos prospectivos, considerando a baixa frequência de recidivas em pacientes que recebem TARV.

Vigilância e controle

No Brasil, a doença de Chagas na fase aguda é doença de notificação compulsória.

A forma reativada da doença é considerada, no país, como doença indicativa de imunodeficiência grave em indivíduos > 12 anos de idade para definição de caso de aids desde janeiro de 2004. Somente são considerados casos de reativação aqueles que apresentarem diagnóstico definitivo de infecção por *T. cruzi* e meningoencefalite e/ou miocardite aguda.

Diante das importantes lacunas em termos de evidências científicas, desde 2006 o Brasil vem estruturando uma Rede Nacional de Atenção e Pesquisas em Coinfecção *T. cruzi/HIV* e Outras Condições de Imunossupressão, em parceria com o Ministério da Saúde, visando à busca de respostas voltadas para qualificar a atenção a essas pessoas.

Referências

- ALMEIDA, E. A.; LIMA, J. N.; LAGES-SILVA, E. et al. Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.I.], v. 104, n. 7, p. 447-452, 2010.
- FREITAS, V. L. T.; SILVA, S. C. V.; SARTORI, A. M. et al. Real-Time PCR in HIV/Trypanosoma cruzi Coinfection with and without Chagas Disease Reactivation: Association with HIV Viral Load and CD4+ Level. *PLOS Negl. Trop. Dis.*, [S.I.], v. 5, n. 8, p. e1277, 2011.
- RAMOS JR., A. N.; CORREIA, D.; ALMEIDA, E. A. et al. History, Current Issues and Future of the Brazilian Network for Attending and Studying Trypanosoma cruzi/HIV Coinfection. *J. Infec. Develop. Countr.*, [S.I.], v. 4, n. 11, p. 682-688, 2010.
- RAMOS JR., A. N.; ROCHA, A.; SARTORI, A. M. et al. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da coinfecção Trypanosoma cruzi - vírus da imunodeficiência humana. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.I.], v. 39, n. 4, p. 392-415, 2006.
- ROCHA, A.; DE MENESES, A. C.; DA SILVA, A. M. et al. Pathology of patients with Chagas' disease and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.I.], v. 50, n. 3, p. 261-268, 1994.
- SARTORI, A. M.; IBRAHIM, K. Y.; WESTPHALEN, E. V. N. et al. Manifestations of Chagas' disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann. Trop. Med. Parasitology*, [S.I.], v. 101, n. 1, p. 31-50, 2007.

14.6. Hanseníase: coinfecção *Mycobacterium leprae* e HIV

Epidemiologia

A hanseníase é uma doença infecciosa, causada por *Mycobacterium leprae*, transmitido pelas vias aéreas superiores de casos bacilíferos. De evolução lenta e grande potencial incapacitante, devido ao tropismo do bacilo por nervos, pode atingir pessoas de ambos os sexos e de qualquer idade. Encontrada no Brasil desde o início da colonização europeia, a doença expandiu-se sem controle via ocupação da Amazônia e ainda mantém taxas de hiperendemicidade nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste. Além disso, focos de transmissão são observados na periferia de regiões metropolitanas em todas as regiões. O deslocamento da epidemia da aids para as regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste, que são regiões mais endêmicas de hanseníase, pode implicar aumento da coinfecção, como se considera ser o caso do estado do Amazonas. No período de 1980 a 2007, encontram-se 1.367 registros de casos associados aos dois agravos. Foram evidenciados os subtipos B e BF do HIV-1 em estudo de coorte de 22 pacientes coinfetados, no estado de Goiás.

Influência do HIV na história natural da hanseníase

Estudos realizados no contexto de países endêmicos não têm demonstrado modificação da história natural da hanseníase pela infecção por HIV, embora alguns estudos tenham demonstrado achados contraditórios em relação à soropositividade e adoecimento, apresentação clínica e evolução dos casos de cointfecção. As primeiras publicações da era pré-terapia antirretroviral (TARV) demonstraram paradoxo da resposta imunocelular efetiva, em casos com manifestação de hanseníase tuberculoide e aids em estágio avançado, com baixa contagem de LT-CD4+.

A maioria das publicações da era TARV demonstra o potencial dessa terapia, mediante a síndrome de recuperação imunológica (IRIS), de desencadear a síndrome clínica da hanseníase e/ou de reação hansônica do tipo I ou reação reversa (RR). Nesse caso, a RR confunde-se com a própria IRIS. Estudos mais recentes ressaltam o efeito booster do fenômeno IRIS em casos do grupo borderline (BB, BV), apresentando reversão para borderline tuberculoide (BT). Em síntese, todo o espectro de manifestações clínicas da hanseníase é contemplado na cointfecção, mas predominam as formas paucibacilares (PB).

Definição diagnóstica

A manifestação clínica da cointfecção não é homogênea ou constante. Na maioria das vezes – assim como nos indivíduos não imumossuprimidos – apresenta-se como placas infiltradas, eritematosas ou hipo/hipercrômicas, associadas a alterações de sensibilidade térmica, tátil e dolorosa ou até hiperestesia. Entretanto, lesões neurais isoladas, lesões eczematosas e hiperceratósicas crônicas ou lesões ulcero-necróticas também podem ser observadas. A amiotrofia muscular pode ser confundida com a lipodistrofia induzida pela TARV e pela própria infecção por HIV. Também há casos de neuropatia periférica por HIV ou como efeito adverso da TARV.

A definição de caso de hanseníase vigente refere-se à pessoa que apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais e que necessita de tratamento poliquimioterápico (PQT):

- a) Lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração de sensibilidade;
- b) Acometimento de nervo(s) periférico(s), com ou sem espessamento, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; e
- c) Bacilosscopia positiva de esfregaço intradérmico (a presença de um bacilo já caracteriza o caso como MB, mas a ausência, observada nos casos PB, não afasta o diagnóstico de hanseníase).

Tratamento da hanseníase

O tratamento da hanseníase divide-se em 1) específico – esquemas PQT e 2) reacional – seguindo as mesmas diretrizes dos pacientes não infectados por HIV. Apesar de a rifampicina não estar indicada em concomitância com inibidores da protease, essa interação fica minimizada pelo seu uso intermitente (uma dose mensal). Os demais componentes não apresentam interações relevantes com a TARV. De forma mais específica:

1) Dapsona - interação potencial: podem requerer monitorização, alteração da dosagem de fármacos ou do esquema de administração: fosamprenavir, saquinavir, tipranavir, delavirdina, zidovudina.

2) Rifampicina - fármacos que não devem ser coadministrados: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, delavirdina, etravirina, nevirapina. Interção potencial: podem requerer monitorização, alteração da dosagem de fármacos ou do esquema de administração: efavirenz, abacavir, zidovudina, maraviroc, raltegravir. Não há relatos de interação quanto ao uso da clofazimina.

Tratamento específico da hanseníase (esquema padrão)

Profilaxia

Não é indicada profilaxia primária ou secundária para pacientes infectados pelo HIV. A quimioprofilaxia para os contatos intradomiciliares, com maior risco de adoecimento, ainda é objeto de pesquisa em hanseníase. Entretanto, recomenda-se uma dose de BCG para aqueles que nunca foram vacinados e também para os que receberam uma dose neonatal. Recomenda-se cuidado na avaliação de cada caso, de modo a evitar a vacinação de contatos soropositivos. Entretanto, não se indica a realização da sorologia anti-HIV para todos os contatos, devendo-se considerar o contexto epidemiológico.

Vigilância e controle

A hanseníase é doença de notificação compulsória em todo o país, assim como a aids. O exame dermatoneurológico e a vacinação dos contatos de casos novos, que deverão ser orientados quanto ao risco de adoecer ao longo de suas vidas, constitui a ação mais importante da vigilância epidemiológica. Não menos relevante é a vigilância do potencial incapacitante da doença, que persiste pós-alta, nos casos reacionais.

Referências

- BATISTA, M. D.; PORRO, M. A.; MAEDA, S. M. et al. Leprosy Reversal reaction as immune reconstitution Inflammatory Syndrome in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 46, n. 6, p. e56-60, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.125, de 7 de outubro de 2010. Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da hanseníase. Diário Oficial da União, Brasília, 7 out. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH). Hanseníase: Informações Técnicas. Brasília, 2009. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31205>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH). Hanseníase: Situação Epidemiológica. Brasília, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. Boletim Epidemiológico Aids & DST 2010. Brasília, 2010. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/45974/boletim_2010_pdf_14544.pdf>.
- COEFICIENTES DE DETECÇÃO, geral e em menores de 15 anos de hanseníase. Brasil, 1994 a 2009 (Gráfico). Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/graf4_coef_det_br_1994_2009_11210.pdf>.
- CUNHA, A. R. C.; PEREIRA, G. F. M. AIDS and Hansen's disease co-infection in Brazil: epidemiological scenario. In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, 18., 2010, Viena. Annals... Viena: International AIDS Society (IAS), 2010. Disponível em: <<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?AID=4464>>.
- JARDIM, M. R.; VITAL, R.; ILLARRAMENDI, X. et al. Ulnar neuropathy as a first sign of HIV infection. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, [S.I.], v. 67, n. 3-A, p. 726-729, 2009.
- PENNA, M. L.; OLIVEIRA, M. L.; PENNA, G. O. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Leprosy Review*, [S.I.], v. 80, n. 3, p. 332-344, 2009.
- PEREIRA, G. A. S.; STEFANI, M.; FILHO, J. A. A. et al. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and *Mycobacterium leprae* co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic, and histopathologic profiles in a Brazilian cohort. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.I.], v. 71, n. 5, p. 679-684, 2004.

SAMPAIO, E. P.; CANESHI, J. R.; NERY, J. A. C. Cellular immune response to *Mycobacterium leprae* infection in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Infect. Immunity*, [S.I.], v. 63, n. 5, p. 1848-1854, 1995.

TALHARI, C.; MIRA, M.T.; MASSONE, C. Leprosy and HIV coinfection: a clinical, pathological, immunological, and therapeutic study of a cohort from a Brazilian referral center for infectious diseases. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 202, n. 3, p. 345-354, 2010.

TALHARI, S.; NEVES, R. G.; OLIVEIRA, M. L. W. et al. Introdução, agente infeccioso, transmissão, cultura, inoculação, aspectos laboratoriais, patogenia e diagnóstico. In: TALHARI, S.; NEVES, R. G. (Ed.). Hanseníase. Manaus: Editora Lorena, 2006. 4. ed. p. 15-19.

TROPE, B. M.; LENZI, M. E. R.; MACEIRA, J. P. et al. Leprosy Reaction and Immune Reconstitution Syndrome. *Hansenol. Internation.*, [S.I.], v. 33, n. 1, p. 25-33, 2008.

USTIANOWSKI, A. P.; LAWN, S. D.; LOOCKWOOD, D. N. J. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect. Dis.*, [S.I.], v. 6, n. 6, p. 350-360, 2006.

14.7. Coinfecção HTLV e HIV

Epidemiologia

Atualmente, estima-se que o Brasil seja o país com maior número de casos absolutos de indivíduos infectados pelo HTLV-1 (vírus linfotrópico da célula T humana tipo 1), com 2 milhões de pessoas infectadas. O HTLV pertence à família *Retroviridae*, e a infecção não implica, necessariamente, o desenvolvimento de processos patogênicos. O HTLV-2 descoberto posteriormente tem 65% de similaridade genômica com o HTLV-1. Em 2005, foram descritos dois novos tipos de HTLV: HTLV-3 e HTLV-4.

No Rio de Janeiro, em uma coorte de PVHA em uso de TARV, observou-se que 10% dos indivíduos analisados estavam infectados pelo HTLV-1/2. Em Salvador, Bahia, elevados índices de infecção pelo HTLV-1 foram observados em pacientes com tuberculose pulmonar (11%) e em casos de aids (20%).

Influência do HIV na história natural do HTLV

Parece existir a possibilidade de que a coinfecção HIV/HTLV acarrete um aumento da taxa de ataque de doenças associadas ao HTLV-1, passando de < 1% entre indivíduos não coinfecionados para aproximadamente 20% a 25% naqueles coinfecionados ao longo da vida. O HTLV-1 infecta preferencialmente células linfoides T periféricas, principalmente LT-CD4+ de memória e LT-CD8+, que são transformadas e imortalizadas pelo vírus *in vitro*. Portadores do HTLV-1 apresentam risco em torno de 1% para o desenvolvimento de mielopatia ao longo da vida, assim como de um tipo raro de leucemia de células T (ATL). Estudos indicam que indivíduos coinfecionados têm um risco maior de doença neurológica ou talvez um curto período de incubação.

No ambulatório de HTLV do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", seis dos 38 (16%) indivíduos HTLV-1 apresentavam também infecção pelo HIV e um paciente desenvolveu mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) durante o seguimento. Assim, a HAM/TSP pode ser uma característica mais ou menos comum da epidemia do HIV/aids nos países em que a infecção pelo HTLV-1 é endêmica, como o Brasil.

A baixa incidência de TSP/HAM nos monoinfectados pelo HTLV sugere que interações vírus-hospedeiro têm um importante papel. Uma alta carga proviral (número de linfócitos infectados) e uma resposta imune aumentada para HTLV-1 são presentes nos pacientes com HAM/TSP.

Trabalhos demonstram que há um padrão imunológico com perfil de produção de citocinas distinto entre monoinfectados pelo HTLV e coinfecionados. Em indivíduos coinfecionados encontrou-se uma maior produção de TNF-alfa e uma diminuição de IL-4 e da quimiocina CCL5/RANTES.

Estudos mostram que a carga viral de HTLV-1 não é afetada pelo HIV, assim como a carga viral do HIV não é afetada pela infecção pelo HTLV. Contudo, quando ocorre HAM/TSP o aumento da carga proviral do HTLV-1 é mais provável durante a coinfeção. O diagnóstico de HAM/TSP e contagem de LT-CD4+ estável, sem a progressão do HIV-1, pode sugerir a coinfeção pelo HTLV-1.

O aumento da expectativa de vida devido à TARV em pacientes coinfetados também pode aumentar o risco de doença ligada ao HTLV-1, como HAM/TSP, mesmo que a contagem de LT-CD4+ esteja normal. De fato, algumas coortes mostraram que as contagens de LT-CD4+ não se correlacionam diretamente com a progressão da doença em indivíduos coinfetados.

Definição diagnóstica

Todos os indivíduos infectados pelo HIV-1 devem ser testados para HTLV-1/2 no início do seu seguimento.

Pacientes coinfetados com HIV/HTLV-1 apresentam risco possivelmente maior de desenvolver sintomas neurológicos durante a vida. Deve-se ressaltar, ainda, que a contagem de LT-CD4+ pode ser um marcador incompleto substituto para progressão da doença em indivíduos coinfetados.

Outra observação importante é que a doença associada ao HTLV-1 foi a primeira manifestação clínica de vários pacientes nas referidas coortes, e com maior carga proviral de HTLV-1. Esses resultados, tomados em conjunto, apontam que a infecção por HTLV-1 pode preceder a infecção pelo HIV como causa de manifestações clínicas. Novas questões também são levantadas, tais como: a HAM/TSP pode ser considerada uma infecção oportunista? Quais seriam os critérios para se iniciar o uso da TARV, uma vez que o valor da contagem de células T-CD4+ nesse cenário é questionável? Até que ponto deve a profilaxia para infecções oportunistas ser iniciada, independentemente da contagem de células T-CD4+?

Recomendações práticas:

1. Todos os indivíduos infectados pelo HIV-1 e/ou HCV deveriam ser testados para anticorpos anti-HTLV-1/2;
2. Um terço dos pacientes coinfetados pelo HIV/HTLV-1 pode apresentar dissociação CD4 e estadiamento clínico. Ou seja, mesmo com contagem de CD4 normal podem apresentar infecção oportunista;
3. Indivíduos coinfetados pelo HIV-1/HTLV-1 podem apresentar a doença neurológica relacionada ao HTLV-1 como doença inicial.

Referências

- ARAUJO, A. C.; CASSEB, J. S.; NEITZERT, E. et al. HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1 seropositive patients in São Paulo, Brazil. *Eur. J. Epidemiol.*, [S.I.], v. 10, p. 165-71, 1994.
- ARAUJO, A. C.; SANTOS-FORTUNA, E.; MELEIRO, M. C. et al. Sensitivity of two enzyme-linked immunosorbent assay tests in relation to western blot in detecting human T-cell lymphotropic virus types I and II infection among HIV-1 infected patients from São Paulo, Brazil. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 30, p. 173-82, 1998.
- BEILKE, M. A.; GREENSPAN, D. L.; IMPEY, A. et al. Laboratory study of HIV-1 and HTLV-I/II coinfection. *J. Med. Virol.*, [S.I.], v. 44, p. 132-143, 1994.
- BEILKE, M. A.; JAPA, S.; MOELLER-HADI, C. et al. Tropical spastic paraparesis/human T leukemia virus type 1-associated myelopathy in HIV type 1-coinfected patients. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 1, p. 57-63, 2005.
- BEILKE, M. A.; THEALL, K. P.; O'BRIEN, M. et al. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfected with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 39, p. 256-63, 2004.
- BERGER, J. R.; RAFFANTI, S.; SVENNINGSSON, A. et al. The role of HTLV in HIV-1 neurologic disease. *Neurology*, [S.I.], v. 41, p. 197-202, 1991.
- BERGER, J. R. Myelopathy and coinfection with HIV and HTLV-I. *Neurology*, [S.I.], v. 49, p. 1190-1191, 1997.
- BRITES, C.; ALENCAR, R.; GUSMAO, R. et al. Co-infection with HTLV-1 is associated with a shorter survival time for HIV-1-infected patients in Bahia, Brazil. *AIDS*, [S.I.], v. 15, p. 2053-2055, 2001.
- CASSEB, J.; HONG, M. A.; SALOMAO, S. et al. Coinfection with Human Immunodeficiency Virus and Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I: Reciprocal activation with clinical and immunological consequences. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 25, p. 1259-1260, 1997.
- CASSEB, J.; OLIVEIRA, A. C. P.; VERGARA, M. P. P. et al. Presence of tropical spastic paraparesis/human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy (TSP/HAM)-like among HIV-1-infected patients. *J. Med. Virol.*, [S.I.], v. 80, p. 392-8, 2008.
- CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; PROIETTI, F. A. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, [S.I.], v. 21, p. 926-931, 2005.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Revision of the surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*, [S.I.], v. 36, Suppl. 1S, p. 1S-15S, 1987.
- CESAIRE, R.; DEHEE, A.; LEZIN, A. et al. Quantification of HTLV type I and HIV type I DNA load in coinfected patients: HIV type 1 infection does not alter HTLV type I proviral amount in the peripheral blood compartment. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 17, p. 799-805, 2001.
- FANTRY, L.; DE JONGE, E.; AUWAERT, P. G. et al. Immunodeficiency and elevated CD4 lymphocytes counts in two patients coinfected with human immunodeficiency virus and human lymphotropic type 1. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 21, p. 1466-1468, 1995.
- GESSAIN, A.; GOUT, O. Chronic myelopathy with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann. Intern. Med.*, [S.I.], v. 117, p. 933-946, 1992.
- HARRISON, L. H.; QUINN, T. C.; SCHECHTER, M. Human T cell lymphotropic virus type I does not increase human immunodeficiency virus viral load in vivo. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 175, p. 438-40, 1997.
- HARRISON, L. H.; SCHECHTER, M. Coinfection with HTLV-I and HIV: increase in HTLV-I-related outcomes but not accelerated HIV disease progression? *AIDS Patient Care STDs*, [S.I.], v. 12, p. 619-23, 1998.
- HARRISON, L. H.; VAZ, B.; TAVEIRA, D. M. et al. Myelopathy among Brazilians coinfected with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV. *Neurology*, [S.I.], v. 48, p. 13-18, 1997.
- HARRISON, M. J. G.; MCARTHUR, J. C. AIDS and neurology: Clinical neurology and neurosurgical monographs. New York: Churchill Livingstone, 1995. p. 77-85.
- KAPLAN, J. E.; OSAME, M.; KUBOTA, H. et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 3, p. 1096-1101, 1990.

NADLER, J. P.; BACH, M. C.; GODOFSKY, E. Management of coinfection with human immunodeficiency virus and human lymphotropic type 1. Clin. Infect. Dis., [S.I.], v. 23, p. 415, 1996.

PETITO, C. K.; NAVIA, B. A.; CHO, E. S.; et al. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med., [S.I.], v. 312, p. 874-879, 1985.

POSADA-VERGARA, M. P.; MONTANHEIRO, P.; FUKUMORI, L. M. I. et al. Clinical and epidemiological aspects of HTLV-II infection in São Paulo, Brazil: presence of tropical spastic paraparesis/HTLV-associated myelopathy (TSP/HAM) simile diagnosis in HIV-1-co-infected subjects. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, [S.I.], v. 48, p. 206-209, 2006.

SCHECHTER, M.; HARRISON, L.; HALSEY, N. A. et al. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV in Brazil. JAMA, [S.I.], v. 271, p. 353-357, 1994.

SILVA, M. T.; NEVES, E. S.; GRINSSTEJN, B. et al. Neurological manifestations of coinfection with HIV and HTLV-1. AIDS, [S.I.], 30 Aug. 2011. [Epub ahead of print]. Disponível em: <www.hiv.com.br>. Acesso em: ago. 2011.

14.8. Coinfecção leishmanioses e HIV

Epidemiologia

As leishmanioses são doenças tropicais endêmicas que ocorrem em todo o território brasileiro e atingem as cinco regiões geopolíticas. Devido à expansão das leishmanioses para grandes centros urbanos e interiorização da epidemia da aids, houve intersecção de áreas de transmissão e surgimento de casos de coinfeção Leishmania/HIV.

As leishmanioses têm apresentação clínica variada, podendo haver desde comprometimento cutâneo até visceral. Sete espécies de *Leishmania* estão envolvidas no desenvolvimento de leishmaniose tegumentar (LT), sendo que *Leishmania (V.) braziliensis*, *Leishmania (L.) amazonensis* e *Leishmania (V.) guyanensis* são as de maior prevalência no Brasil. A leishmaniose visceral (LV) é causada, no Brasil, somente pela *Leishmania (L.) chagasi* *Leishmania (L.) infantum*.

Influência do HIV na história natural das leishmanioses

Leishmaniose tegumentar: nos pacientes com coinfeção Leishmania-HIV o espectro clínico é variado e as lesões cutâneas vão de pápulas a úlceras, podendo haver lesões únicas ou múltiplas, sendo as úlceras as mais comuns; no entanto, lesões atípicas caracterizadas por máculas ou pápulas disseminadas podem ser encontradas. Em pacientes infectados com imunossupressão severa, as lesões podem ser encontradas não só em áreas expostas, mas também em outras áreas não expostas, tal como a região genital.

Leishmaniose visceral: a doença é caracterizada principalmente pela síndrome de hepatoesplenomegalia febril, associada principalmente a citopenias. Em pacientes infectados observa-se manifestações clínicas semelhantes às de pacientes sem infecção pelo HIV; entretanto, manifestações atípicas, com comprometimento de pleura pulmonar, esôfago e intestino também são relatadas. Essas manifestações clínicas da LV são semelhantes às de muitas doenças oportunistas, o que geralmente dificulta o diagnóstico.

As seguintes condições indicam investigação:

1. Condições que sugerem comportamento oportunista da LV em pessoas vivendo com HIV/aids:
 - Qualquer forma clínica em paciente sem história de exposição recente (durante o último ano) a uma área de transmissão de leishmaniose sugere a reativação de uma infecção latente;
 - Forma clássica associada à ausência de anticorpos anti-Leishmania;
 - Achado de formas amastigotas no sangue periférico;
 - Envolvimento de órgãos raramente acometidos na leishmaniose visceral;
 - Falha terapêutica ou recidiva após o uso de antimonal pentavalente;
 - Desenvolvimento de infecções sugestivas de imunodeficiência durante ou após o tratamento;
 - Isolamento de espécies de Leishmania dermotrópicas ou não descritas como causadoras de acometimento visceral.
2. Condições que indicam a necessidade de investigar LT e LV em pessoas vivendo com HIV ou aids:
 - Qualquer tipo de lesão cutânea ou mucosa com mais de duas semanas de evolução;
 - Hepatomegalia ou esplenomegalia associada ou não a febre e citopenias.
3. Condições que sugerem comportamento oportunista da LT em pessoas vivendo com HIV/aids:
 - Qualquer forma clínica em paciente sem história de exposição recente (durante o último ano) a uma área de transmissão de leishmaniose sugere a reativação de uma infecção latente;
 - Forma disseminada com ou sem acometimento mucoso concomitante;
 - Forma mucosa com acometimento fora da cavidade nasal;
 - Forma cutânea ou mucosa com achado de parasitas em vísceras;
 - Forma difusa;
 - Qualquer forma clínica associada à reação de Montenegro negativa;
 - Achado de amastigotas no exame direto de material obtido de lesões mucosas;
 - Isolamento em material de pele ou mucosa de espécies de Leishmania viscerotrópicas (L. (L.) chagasi) ou não descritas como causadoras de lesões tegumentares;
 - Falha terapêutica após uso de antimonal pentavalente;
 - Recidiva tardia (> 6 meses após a cura clínica);
 - Lesões cutâneas que aparecem após o diagnóstico de lesão mucosa em atividade.

Definição diagnóstica

Os métodos utilizados para diagnóstico de leishmanioses em pacientes coinfetados são os mesmos utilizados para pacientes sem infecção pelo HIV. Para a forma tegumentar, é utilizado o exame direto com pesquisa de parasito em imprint e raspado de lesão e cultura de Leishmania em meio específico. A reação de Montenegro pode auxiliar no diagnóstico, principalmente da forma mucosa; entretanto, o resultado pode ser negativo em vigência de imunossupressão severa. Os métodos sorológicos para pesquisa de anticorpos são utilizados com sororreatividade positiva; porém, pode haver resultados falso-negativos ou falso-positivos. Testes rápidos imunocromatográficos podem ser utilizados e apresentam sensibilidade alta. Na LV recomenda-se a pesquisa do parasito em amostras de aspirado de medula óssea e cultura do parasito. Em casos com resultados parasitológicos e sorológicos negativos ou inconclusivos, é possível realizar em laboratórios de referência o diagnóstico molecular utilizando DNA extraído de fragmento de pele, mucosa, sangue periférico, medula óssea ou órgãos do sistema fagocítico-mononuclear.

Tratamento

As drogas para o tratamento da coinfecção são as mesmas utilizadas em pacientes não infectados pelo HIV. Porém, tanto na forma visceral como na forma tegumentar, a droga de primeira escolha é o desoxicolato de anfotericina B. Como alternativa, pode ser utilizado o antimoniato de N-metil glucamina, o isotionato de pentamidina e a anfotericina B lipossomal. Os critérios para utilização da anfotericina B lipossomal foram ampliados e estão preconizados no “Manual de Leishmaniose Visceral: recomendações clínicas para a redução da letalidade”. As doses preconizadas dos fármacos são as mesmas usadas na população geral. (Ver Quadros 4, 5 e 6 do “Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Cinfecção Leishmania-HIV 2011”).

Profilaxia primária e secundária

Não há indicação de profilaxia primária para leishmanioses; entretanto, existem medidas preventivas para se evitar a exposição à picada do inseto vetor, principalmente para viajantes que se destinam a áreas de transmissão de leishmaniose. Deve-se evitar exposição ao crepúsculo, usar roupas compridas e claras e aplicar repelentes.

Em relação à profilaxia secundária ainda não foi comprovada a sua eficácia, após o primeiro episódio de LV tratada com sucesso; e para LT, não há estudos na literatura que embasem a utilização de profilaxia secundária nos casos de indivíduos tratados com sucesso.

Apesar de não existir indicação absoluta de profilaxia secundária, os esquemas sugeridos na literatura disponível, disponíveis no “Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Cinfecção Leishmania-HIV 2011” são:

Anfotericina B: 1 mg/kg, a cada duas semanas.
Antimoniato de N-metil glucamina: 810 mg/Sbv, a cada duas semanas.
Isoniazida de pentamidina: 4 mg/kg do sal a cada duas ou quatro semanas.
Anfotericina B lipossomal: 3 mg/kg a cada duas semanas.

Alguns autores recomendam utilizar a contagem de LT-CD4+ acima de 350/mm³ em pacientes com boa resposta à TARV como parâmetro para a suspensão da profilaxia secundária, embora não existam critérios bem estabelecidos para essa decisão.

Vigilância e controle

Tanto a leishmaniose visceral como a leishmaniose tegumentar são doenças de notificação compulsória.

Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfecção Leishmania-HIV. Brasília, 2011. 106 p.
- CARRANZA-TAMAYO, C. O.; DE ASSIS, T. S. NERI, A. T. et al. Prevalence of Leishmania infection in adult HIV/AIDS patients treated in a tertiary-level care center in Brasilia, Federal District, Brazil. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.I.], v. 103, n. 7, p. 743-8, 2009.
- COTA, G. F.; DE SOUSA, M. R.; RABELLO, A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, [S.I.], v. 5, n. 6, p. e1153, 2011.
- LINDOSO, J. A.; BARBOSA, R. N.; POSADA-VERGARA, M. P. et al. Unusual manifestations of tegumentary leishmaniasis in AIDS patients from the New World. *Br. J. Dermatol.*, [S.I.], v. 160, n. 2, p. 311-8, 2009.
- RIBERA, E.; OCAÑA, I.; DE OTERO, J. et al. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am. J. Med.*, [S.I.], v. 100, p. 496-501, 1996.

14.9. Coinfecção paracoccidioidomicose e HIV

Epidemiologia

A paracoccidioidomicose (PCM) é a infecção fúngica sistêmica mais prevalente no Brasil, causada por inalação de conídios de *Paracoccidioides brasiliensis*. A infecção primária é geralmente assintomática e controlada com ativação da resposta imunocelular, mas pode deixar focos residuais com leveduras latentes, havendo possibilidade de reativação na vigência de imunossupressão.

A PCM-doença é endêmica em todo o Brasil, predominando nos estados do Sudeste, Centro-Oeste e Sul, com prevalência estimada de até 3 casos/100.000 habitantes/ano, acometendo preferencialmente homens e pessoas que trabalham ou residem na área rural. É a principal causa de morte entre as micoses sistêmicas no país, incluindo as complicações tardias, em cerca de 5% dos pacientes. A coinfecção PCM/HIV pode atingir cerca de 1,5% dos pacientes com aids.

Influência do HIV na história natural da PCM

Comumente, a PCM é a primeira infecção oportunista dos pacientes coinfetados pelo HIV, a maioria dos quais tem contagem de LT- CD4+ inferior a 200 células/mm³. A infecção pelo HIV e a consequente imunodepressão celular modificam a história natural da PCM. Em comparação à doença em imunocompetentes, os pacientes coinfetados tendem a ser mais jovens e menos envolvidos em atividades agrícolas, predominando as profissões urbanas. A PCM oportunista evolui com maior rapidez e com presença de febre e sintomas de inflamação, devendo ser considerada como uma condição definidora de aids.

Pode haver desenvolvimento de lesões fúngicas disseminadas, em geral consistindo de infiltrado pulmonar retículo-nodular bilateral, linfadenomegalia, lesões cutâneas, hepatoesplenomegalia, ulcerações na mucosa oral e

de outras lesões viscerais menos frequentes. O diagnóstico diferencial inclui tuberculose e outras micobacterioses, histoplasmose e linfoma.

Definição diagnóstica

O diagnóstico laboratorial em pacientes coinfetados deve ser realizado por exame micológico direto, que identifica leveduras típicas de *P. brasiliensis* em amostra de lesões de pele, mucosa, escarro, aspirado de linfonodos e abscessos subcutâneos.

O cultivo micológico dessas amostras apresenta boa chance de isolar *P. brasiliensis* em razão da grande quantidade de leveduras. Sangue e medula óssea dos pacientes podem ser cultivados em frascos de hemocultura convencional ou, preferencialmente, processados pelo sistema lise-centrifugação.

A pesquisa de anticorpos anti-*P. brasiliensis* em testes de imunodifusão, contraimunoeletroforese (CIE) ou ELISA é útil como triagem rápida; entretanto, podem ocorrer 30% a 40% de resultados falso-positivos e falso-negativos em pessoas coinfetadas. A biópsia de lesões cutâneas, de mucosa oral e de linfonodos com cultivo dos fragmentos de tecido e exame histopatológico estabelece o diagnóstico de certeza.

Tratamento específico

O tratamento dos pacientes coinfetados é realizado com anfotericina B desoxicolato para aqueles com doença disseminada e que requerem hospitalização. Utiliza-se a dose de 1mg/kg/dia de anfotericina B, limitada a 50 mg/dia, até atingir uma dose acumulada de 35 mg/kg de peso.

Caso exista restrição ao uso da anfotericina B desoxicolato, uma alternativa é a anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia ou o complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) 4-5 mg/kg/dia. A melhora na condição clínica permite modificar a terapia antifúngica para via oral, preferencialmente indicando o itraconazol, em dosagem inicial de 400 a 600 mg/dia até a regressão da febre e redução importante das lesões tegumentares e viscerais. A dosagem é então reduzida para 200 a 400 mg/dia e mantida no mínimo por 24 meses para consolidação do tratamento.

O uso de itraconazol deve ser rigorosamente monitorado na presença de adenomegalia generalizada (principalmente mesentérica) e comprometimento intestinal pela absorção variável desse medicamento.

O fluconazol pode ser utilizado como alternativa em pacientes com restrição ao uso de anfotericina B e de itraconazol, especialmente na neuroparacoccidioidomicose. A dosagem de ataque de fluconazol é de 600 mg/dia, reduzindo-se para 400 mg/dia na fase de consolidação, até completar 24 meses de tratamento.

Uma opção adicional para início de tratamento é sulfametoaxazol-trimetoprima, via EV, 2 a 3 ampolas cada 6 horas, tanto nos casos de neuroparacoccidioidomicose, como em pacientes com insuficiência respiratória, visando, nessa última condição, tratar empiricamente pneumocistose, histoplasmose ou paracoccidioidomicose.

Um esquema de tratamento antirretroviral efetivo deve ser iniciado para os coinfetados tão logo se perceba resposta ao tratamento antifúngico, em geral entre duas a seis semanas. Tanto a terapia antifúngica como a antirretroviral são relevantes para o controle da PCM em pacientes coinfetados. Pacientes com uso irregular ou que interrompem precocemente o uso de antifúngicos e aqueles que não alcançam resposta imunológica e viral com a TARV apresentam mais frequentemente recaídas ou recidivas da PCM.

Profilaxia

Ao final do período de tratamento antifúngico é recomendável manter profilaxia secundária para os pacientes com contagem de LT-CD4+ inferior a 200 células/mm³. Podem-se empregar itraconazol (100 a 200 mg/dia), fluconazol (200 mg/dia) ou sulfametoxazol-trimetoprima (400/80 mg a 800/160 mg a cada 12 horas). Esta última medicação tem a vantagem de também atuar profilaticamente contra a pneumocistose. A profilaxia secundária deve ser mantida até a recuperação imunológica do paciente, definida como dois ou mais valores de LT-CD4+ acima de 200 células/mm³ em um período de seis meses.

Em relação à profilaxia primária da paracoccidioidomicose em pacientes coinfetados, não existem evidências suficientes sobre a conveniência e o modo de fazê-la. Porém, admite-se que a profilaxia da pneumocistose com sulfametoxazol-trimetoprima também pode ser eficiente na prevenção da paracoccidioidomicose.

Referências

- MOREJÓN, K. M. L.; MACHADO, A. A.; MARTINEZ, R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.I.], v. 80, p. 359-366, 2009.
- SHIKANAI-YASUDA, M. A.; TELLES FILHO, F. Q.; MENDES, R. P. et al. Consenso em Paracoccidioidomicose. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.I.], v. 39, p. 297-310, 2006.

14.10. Doenças em situações epidêmicas

H1N1

Estima-se que a prevalência de infecção por HIV em pacientes com infecção confirmada por H1N1 no Brasil seja em torno de 0,6% em adultos. Apesar de não ocorrer aumento de susceptibilidade à influenza sazonal, estudos retrospectivos de coortes na era pré-TARV sugerem maior gravidade da infecção por influenza em pacientes infectados por HIV, particularmente com aids. Entre PVHA, observa-se um maior número de hospitalizações devidas ao H1N1, em comparação aos não indivíduos não infectados. Entretanto, a gravidade da doença não é maior, exceto na presença de comorbidades ou aids.

Ressalta-se a importância do diagnóstico precoce da infecção pelo H1N1, por meio do diagnóstico diferencial com outros quadros respiratórios durante situações epidêmicas. Como em pacientes imunocompetentes, os melhores resultados ocorrem quando a terapêutica é ministrada até 48 horas após o início dos sintomas. O tratamento é feito com oseltamivir, na dose de 150 mg ao dia, por 5 dias.

A quimioprofilaxia com oseltamivir pode ser considerada em pacientes infectados por HIV que não receberam vacinação, que apresentem imunodepressão mais grave, em caso de exposição. Uma alternativa é o monitoramento dos sintomas e introdução precoce do tratamento antirretroviral.

A resistência a oseltamivir já foi descrita em pacientes com aids, devendo ser considerada em pacientes que não evoluem bem com o tratamento; o zanamivir deve ser considerado. Considerando os dados limitados na literatura, não há evidência de interação desses medicamentos com antirretrovirais.



Leptospirose

Há poucos relatos de casos de pacientes com aids e leptospirose. Na maioria dos pacientes o quadro foi similar ao descrito em imunocompetentes. Nível de LT-CD4+ menor de 60 células/mm³ foi descrito em metade dos casos, sem relação com a gravidade do quadro clínico. Observou-se com frequência quadro variável de doença respiratória aguda e icterícia. Meningite foi relatada em menor percentagem dos casos e, em metade destes, insuficiência renal e hipotensão; trombocitopenia foi registrada na maioria. Miocardite e pneumonite grave com insuficiência respiratória e óbito por leptospirose ocorreram em um paciente.

Na pesquisa de antecedente epidemiológico deve-se atentar para a possibilidade de leptospirose, como no caso de enchentes com exposição a urina de ratos e necessidade de diagnóstico diferencial em quadros de doença respiratória aguda ("influenza like"), meningite, icterícia, trombocitopenia, insuficiência renal, miocardite e pneumonites. O tratamento com antimicrobianos foi realizado em todos os casos, com penicilina, ampicilina ou amoxicilina, tetraciclina ou doxiciclina, ceftriaxona.

Referências

- GANOZA, C. A.; SEGURA, E. R.; SWANCUTT, M. A. et al. Mild, self-resolving acute leptospirosis in an HIV-infecte patient in the Peruvian Amazon. Am. J. Trop. Med. Hyg., [S.I.], v. 73, p. 67-68, 2005.
- JONES, S.; KIM, T. Fulminant leptospirosis in a patient with HumanImunodeficiency virus infection: case report and review of the literature. Clin. Inf. Dis., [S.I.], v. 33, p. e31-33, 2001.
- SHETH, A. N.; ALTHOFF, K. N.; BROOKS, J. T. Influenza susceptibility, severity, and shedding in HIV-infected adults: a review of the literature. Clin. Inf. Dis., [S.I.], v. 52, p. 219-227, 2011.
- SHETH, A. N.; PATEL P.; PETERS, P. J. Influenza and HIV: L essons form the 2009 H1N1 infuenza pandemic. Curr. HIV AIDS, [S.I.], v. 8, p. 181-191, 2011.

15. Interações medicamentosas

As interações entre antirretrovirais e outros fármacos têm grande importância na abordagem de pacientes submetidos à terapia antirretroviral (TARV). Medicamentos para o tratamento de infecções oportunistas e de coinfeções (como tuberculose e hepatite C), hipolipemiantes e fitoterápicos, entre outros, têm potencial interação com os antirretrovirais. Além disso, podem ocorrer interações com drogas recreativas (ilícitas), elevando o risco de toxicidade e interferindo na adesão.

A maioria das interações entre os antirretrovirais são mediadas pela inibição ou indução do sistema enzimático citocromo P450. Os IP e os ITRNN são metabolizados por essa via, particularmente pela isoenzima CYP3.

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. Há, assim, maior probabilidade de ocorrer toxicidade induzida pelos medicamentos. Agentes antifúngicos, como cetoconazol e itraconazol, inibidores da protease (especialmente ritonavir) e alguns macrolídeos são exemplos de inibidores da CYP3A.

Indução do metabolismo – A sobreregulação da metabolização dos fármacos 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 deste. Essa atividade é bem documentada com a rifampicina, que reduz a atividade de uma série de outros medicamentos, com efeitos variáveis.

O ritonavir em baixas doses é um potente inibidor da isoenzima CYP3A4 e tem sido utilizado como coadjuvante farmacológico de IP. A associação de IP com ritonavir (IP/r) proporciona níveis séricos mais elevados, estáveis e duradouros do IP, aumentando a potência de inibição viral e reduzindo 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) para aumentar a eficácia e favorecer a supressão da replicação viral máxima e sustentada.

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 CYP450, embora alguns ITRN utilizem outras vias de metabolização hepática.

Principais interações entre antirretrovirais

Na estruturação dos esquemas ARV deve-se avaliar os riscos de toxicidades e de interações, muitas vezes desfavoráveis. Anexos a este documento, são apresentados os quadros com as principais interações entre os ARV e a recomendação para situações especiais.



16. Tratamento de infecções oportunistas do HIV

Os avanços na terapia antirretroviral levaram, de maneira geral, a reduções importantes na ocorrência de infecções oportunistas (IO) e mortes em decorrência de aids. Contudo, no Brasil, uma parcela significativa das PVHA apresenta contagem de LT-CD4+ inferior a 200 células/mm³ no momento do diagnóstico, e desse modo se encontram em significativo risco de desenvolvimento de IO.

16.1. Criptococose

A criptococose é uma das infecções fúngicas sistêmicas mais comuns no paciente imunodeprimido pelo HIV.

A meningite é a principal forma de acometimento da doença criptocócica e entre seus sintomas mais comuns estão cefaleia e febre. Sinais meníngeos são observados em menos da metade dos casos e, na presença de hipertensão intracraniana (HIC), vômitos, diplopia, confusão, coma e papiledema podem estar presentes. Além disso, pode haver envolvimento pulmonar (infiltrado pulmonar difuso ou nodular, derrame pleural) e cutâneo com pápulas umbilicadas semelhantes às lesões de molusco contagioso.

Alguns fatores clínicos e laboratoriais associados com pior prognóstico na meningite criptocócica estão listados no Quadro 1.

Quadro 1. Fatores relacionados com pior prognóstico na meningite criptocócica

- Contagem de leucócitos <20 células/ μ L no líquor
- Alteração do estado mental
- Hipertensão intracraniana
- Titulação de látex para *Cryptococcus* sp superior a 1:1024 no líquor

Diagnóstico

O diagnóstico e tratamento precoces da doença criptocócica são os principais fatores relacionados à redução de mortalidade. Punção lombar (PL) diagnóstica deve ser sempre realizada na suspeita clínica de meningite criptocócica e ausência de contraindicações ao procedimento.

Recomenda-se a realização de testes de aglutinação com látex no líquor (sensibilidade superior a 95%) ou, alternativamente, tinta da China (sensibilidade 60%-80%). Tinta da china, látex ou cultura positivas para

Cryptococcus sp no líquor confirmam o diagnóstico de meningite criptocócica. Além disso, todos os indivíduos com látex para *Cryptococcus sp.* positivo no plasma ou soro devem ser investigados para meningite com PL.

A HIC é responsável por aproximadamente 90% das mortes por meningite criptocócica nas duas primeiras semanas após início do tratamento. Portanto, na ausência de contraindicação à PL, deve-se avaliar a pressão de abertura liquórica para o diagnóstico de HIC.

Tratamento

O tratamento da meningite criptocócica é realizado em três fases:

1. Indução (pelo menos duas semanas): anfotericina B desoxicolato 0,7 a 1 mg/kg/dia com ou sem flucitosina 100 mg/kg/dia dividida em quatro tomadas diárias. Considerar o prolongamento do tempo de indução em pacientes comatosos ou com deterioração clínica, PIC persistentemente elevada, cultura liquórica positiva após as duas semanas de terapia.
2. Consolidação (oito semanas): fluconazol 400 a 800 mg/dia.
3. Manutenção (até paciente assintomático e LT-CD4+ > 200 células/mm³ por pelo menos seis meses): fluconazol 200 mg/dia. Embora o uso de anfotericina desoxicolato (1 mg/kg/semana) possa ser considerado como terapia de manutenção, sua utilização está associada a maior recidiva e toxicidade quando comparada ao fluconazol.

A insuficiência renal é um dos principais eventos adversos relacionados ao uso de anfotericina desoxicolato e está, na maioria dos casos, associada à hipocalêmia. Algumas medidas para prevenção e monitoramento da toxicidade associada à anfotericina B deoxicolato estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2. Prevenção e monitoramento da toxicidade associada à anfotericina B

Medidas preventivas

- Antes da administração de anfotericina: infusão de um litro de solução salina com uma ampola de KCl 19,1% em 2 a 4 horas.
- Após a administração da anfotericina: dieta rica em potássio e suplementação com cloreto de potássio (KCl) oral 8mEq duas vezes ao dia.

Monitoramento

- Dosagem de creatinina, ureia, sódio e potássio séricos pré-tratamento e duas vezes por semana durante tratamento.
- Hemograma pré-tratamento e uma vez por semana durante tratamento.

Fonte: OMS, 2011.

Na ausência de sinais de pior prognóstico, a intolerância associada à anfotericina B pode ser manejada pela troca por esquemas contendo altas doses de fluconazol (800-1.200 mg/dia). Ressalta-se que a utilização desse esquema alternativo está relacionada com maior mortalidade precoce, apesar de não haver impacto na mortalidade geral.

As formulações lipídicas de anfotericina, por serem menos nefrotóxicas, são uma alternativa ao tratamento com anfotericina B desoxicolato para pacientes com insuficiência renal.

Conforme mencionado anteriormente, a HIC é responsável por grande parte das mortes por meningite criptocócica e, portanto, seu diagnóstico e manejo adequados são fundamentais. A aferição da pressão de abertura liquórica deve ser realizada ao diagnóstico e sempre que houver sinais de deterioração clínica, preferencialmente por raquimanometria. Algumas medidas para abordagem da HIC estão descritas no Quadro 3.

Quadro 3. Manejo da hipertensão intracraniana secundária a doença criptocócica

- Se a pressão de abertura liquórica for superior a 25 cm H₂O e estiverem presentes sinais de edema cerebral, esta deve ser reduzida em 50% da pressão inicial por meio de punção lombar de alívio (normalmente com retirada de 20 a 30 mL de líquor).
- A PL de alívio deve ser repetida diariamente até a estabilização da pressão intracraniana (PIC).
- Na presença de PIC estável e normal em duas aferições consecutivas, recomenda-se punção lombar semanal para monitoramento de resposta terapêutica.
- Se a PIC se mantiver persistentemente elevada após duas semanas de PL diária, considerar a abordagem neurocirúrgica para derivação liquórica.

Manitol ou acetazolamida não devem ser utilizados no manejo de HIC secundária a criptocose.

16.2. Neurotoxoplasmose (NTX)

A toxoplasmose é a causa mais comum de lesões neurológicas focais com efeito de massa em pacientes infectados pelo HIV e LT-CD4+ inferior a 200 células/mm³.

A apresentação clínica varia de acordo com a topografia e quantidade de lesões cerebrais, bem como com a presença de hipertensão intracraniana. Assim, pacientes com NTX usualmente apresentam cefaleia e evolução insidiosa de sinais focais (geralmente dias ou semanas). Febre, convulsões e alteração do estado mental podem estar presentes. Sinais focais como hemiparesia, disfasia e outras alterações motoras são comuns, uma vez que as lesões envolvem tipicamente gânglios da base.

Diagnóstico

Embora o diagnóstico definitivo de NTX envolva a detecção do agente tecidual (taquizoítos) em biópsia cerebral, esta fica restrita aos casos que não apresentaram melhora clínica ou em imagem de controle.

Recomenda-se, portanto, que todas as PVHA que apresentem sinais clínicos compatíveis e exame de imagem sugestivo de NTX sejam tratadas empiricamente para essa infecção.

Tipicamente, os pacientes com NTX apresentam lesões cerebrais múltiplas, hipodensas, com reforço anelar de contraste e edema perilesional, localizando-se preferencialmente em gânglios da base. A tomografia computadorizada (TC) de crânio com e sem contraste endovenoso é o exame de imagem preferencial para o diagnóstico de NTX em razão da sua maior disponibilidade na rede. A ressonância nuclear magnética é mais sensível para identificar lesões, especialmente quando localizadas em fossa posterior. Sua utilização para diagnóstico de NTX é reservada para casos que apresentem manifestações clínicas de lesões focais, porém com TC de crânio normal.

Ressalta-se, no entanto, que os exames de imagem, TC ou RM, não são precisos na diferenciação entre agentes causadores de lesão cerebral em PVHA, tais como linfoma, leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), tuberculoma, entre outros.

O achado de PCR (do inglês, polymerase chain reaction) positivo no LCR para *Toxoplasma gondii* apresenta elevada especificidade (superior a 95%), porém com sensibilidade variável de acordo com o primer utilizado (50% a 98%).

A sorologia para toxoplasmose (IgG) é positiva na grande maioria dos pacientes com NTX e geralmente de pouca utilidade no estabelecimento do diagnóstico. A identificação de IgG negativa para toxoplasmose torna o diagnóstico menos provável, mas não o exclui. Por outro lado, o achado de IgG positiva não eleva a probabilidade desse diagnóstico, em razão da elevada prevalência na população adulta, especialmente em países em desenvolvimento.

Tratamento

O tratamento de escolha consiste na associação de sulfadiazina 1.000 mg (peso < 60 kg) a 1.500 mg (peso ≥ 60 kg) a cada seis horas e pirimetamina 200 mg no primeiro dia, seguida de 50 mg/dia (peso < 60kg) a 75 mg/dia (peso ≥ 60 kg) + ácido folínico 10 mg/dia por seis semanas. Após esse período de tratamento, deve-se prescrever terapia de manutenção (ver profilaxia secundária de toxoplasmose).

Em casos de alergia ou intolerância à sulfa, recomenda-se o uso preferencial de clindamicina na seguinte posologia: clindamicina 600 mg oral ou endovenosa a cada seis horas associada a pirimetamina e ácido folínico nas mesmas doses descritas acima. Outra alternativa para tratamento de NTX é a combinação sulfametoxazol e trimetoprima na dose de 25 mg/kg de sulfametoxazol duas vezes por dia, endovenosa ou oral.

Indica-se o uso de corticosteroides nos casos de edema cerebral difuso e/ou intenso efeito de massa (desvio de linha média, compressão de estruturas adjacentes). Não se indica o uso profilático de anticonvulsivantes.

O monitoramento da resposta terapêutica inclui reavaliações clínicas e exames de imagem seriados. De maneira geral, a melhora clínica precede a resposta tomográfica. Recomenda-se, portanto, a reavaliação clínica diária e a repetição do exame de imagem (TC ou RM) após as primeiras duas semanas do início do tratamento. Ressalta-se que o exame de imagem deve ser antecipado se houver deterioração clínica. A ausência de melhora, clínica ou de exame de imagem, após as duas primeiras semanas de tratamento deve levantar a suspeita de um diagnóstico alternativo (linfoma primário de SNC, LEMP, tuberculoma, entre outros).

16.3.Pneumocistose (PCP)

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* é a causa mais comum de doença pulmonar oportunista em imunodeprimidos pelo HIV, ocorrendo na grande maioria dos casos em pacientes com contagem de LT-CD4+ inferior a 200 células/mm³.

O início dos sintomas é tipicamente insidioso, sendo as manifestações clínicas mais comuns: febre (mais de 80% dos casos), tosse seca e dispneia progressiva. Fadiga e perda de peso também são sintomas frequentes. Tosse com expectoração purulenta é uma manifestação rara de PCP e, portanto, sua presença deve levantar suspeita de infecção bacteriana secundária.

Os principais achados ao exame físico incluem taquipneia, taquicardia e ausculta pulmonar normal ou com estertores finos ao final da expiração. Sibilos, sinais de condensação pulmonar ou derrame pleural são raramente encontrados. O exame físico é normal em até 50% dos casos.

O achado radiográfico mais típico de PCP é o infiltrado intersticial peri-hilar e simétrico. Pneumatoceles e pneumotórax também podem ser observados. Infiltrados apicais bilaterais são apresentações comuns de PCP em pacientes em uso de pentamidina inalatória profilática. Ressalta-se que a radiografia de tórax pode ser normal em até um quarto dos casos de PCP; nessa situação, a TC pode revelar atenuação pulmonar em vidro fosco.

Diagnóstico

Não há características clínicas ou imagem radiológica específicas de PCP, sendo seu diagnóstico geralmente presuntivo, baseado em dados clínicos, laboratoriais e de imagem compatíveis. O Quadro 4 reúne critérios sugestivos de PCP.

Quadro 4. Achados sugestivos de pneumocistose

1. Contagem de LT-CD4+ < 200 células/mm³ ou sinais clínicos de imunodepressão grave, como candidíase oral
2. Dispneia progressiva aos esforços
3. Presença de febre, taquipneia e/ou taquicardia ao exame físico
4. Radiografia de tórax normal ou infiltrado pulmonar difuso, peri-hilar, simétrico
5. Desidrogenase lática (DHL) sérica elevada
6. Hipoxemia em repouso ou após esforço
7. Ausência de uso ou utilização irregular de quimioprofilaxia para PCP

O diagnóstico definitivo é realizado pela identificação do agente por meio das colorações de azul de toluidina, Grocott, Giemsa ou técnica de imunofluorescência a partir de espécimes respiratórios. A pesquisa direta do agente oportunista em amostras de escarro espontâneo ou induzido geralmente é pouco sensível para PCP. Amostras biológicas obtidas por broncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica elevam a precisão do diagnóstico etiológico.

Tratamento

A escolha do regime terapêutico é guiada pela gravidade clínica do paciente. Assim, para fins terapêuticos, classifica-se a pneumonia em leve a moderada ou moderada a grave.

- Pneumonia leve a moderada ($\text{PaO}_2 \geq 70 \text{ mmHg}$)

Os regimes indicados incluem medicações administradas preferencialmente por via oral. A primeira escolha é sulfametoxazol + trimetroprima, com 15-20 mg de trimetoprima/kg/dia oral a cada seis ou oito horas por 21 dias. O regime alternativo para casos de intolerância à sulfa é clindamicina 300 mg oral a cada seis horas + primaquina 15-30 mg oral uma vez ao dia por 21 dias.

- Pneumonia moderada a grave ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$)

Recomendam-se esquemas administrados preferencialmente por via endovenosa. A mudança de via de administração de endovenosa para oral deve ser realizada quando ocorrer melhora clínica. O regime de escolha é a associação de sulfametoxazol + trimetroprima (5 mg/kg de trimetoprima) endovenosa a cada seis ou oito horas. O tempo total de tratamento é de 21 dias. Clindamicina 600 mg endovenosa a cada seis ou oito horas + primaquina 15-30 mg oral uma vez ao dia é o regime alternativo em caso de intolerância à sulfa.

A associação de corticosteroides ao tratamento de PCP moderada a grave apresentou redução importante na mortalidade. As indicações e formas de uso da corticoterapia estão apresentadas no Quadro 5.

Quadro 5. Uso de corticosteroides na pneumocistose

Indica-se a associação de corticosteroides ao tratamento de PCP nos casos de $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ em ambiente ou gradiente alvéolo-capilar $> 35 \text{ mmHg}$.

Prednisona 40 mg oral duas vezes ao dia por cinco dias, diminuindo pela metade a cada cinco dias até completar os 21 dias de tratamento.

Alternativamente, pode-se utilizar metilprednisolona endovenosa equivalente a 75% da dose da prednisona.

Suporte ventilatório não invasivo (CPAP, do inglês, Continuous Positive Airway Pressure) ou invasivo por meio de intubação orotraqueal pode ser necessário em casos de insuficiência respiratória. A necessidade de suporte ventilatório está associada a um pior prognóstico, com mortalidade de aproximadamente 60%.

16.4. Doença citomegálica

O citomegalovírus (CMV), assim como outros vírus da família Herpes vírus, permanece em estado latente após a infecção primária. No contexto da infecção pelo HIV, o risco de reativação da doença se eleva quando o LT-CD4+ atinge níveis inferiores a 100 células/mm³, sendo que aproximadamente 80% dos casos são observados em pacientes com LT-CD4+ inferiores a 50 células/mm³. Assim, o diagnóstico precoce da infecção pelo HIV e adesão à TARV são importantes fatores para prevenção da reativação da doença citomegálica.

Os principais sítios de infecção são retina e aparelho digestivo, podendo acometer também pulmões, fígado, vias biliares e sistema nervoso central.

- Retinite por CMV

Permanece como uma causa importante de morbidade ocular e um dos principais agentes causadores de cegueira em pacientes com aids.

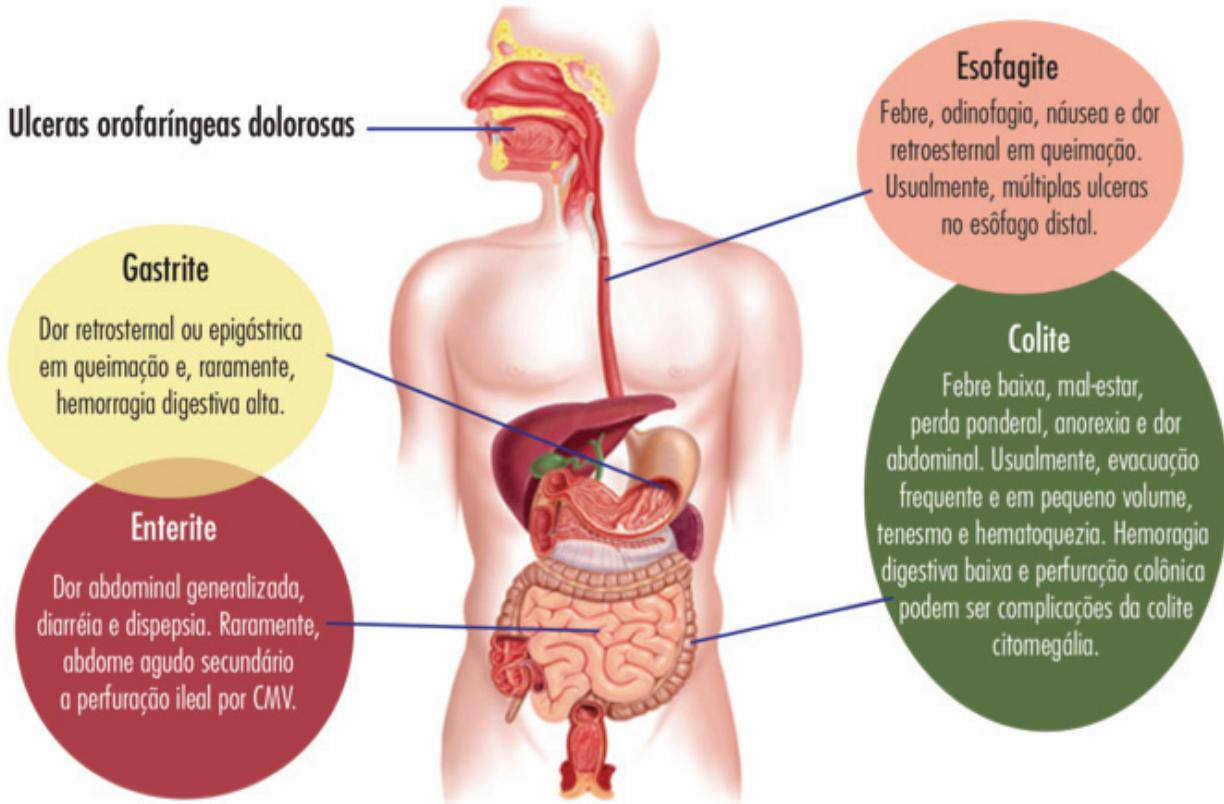
Os sintomas dependem da localização e grau de comprometimento retiniano. De maneira geral, o comprometimento ocular inicia-se em um dos olhos; porém, sem tratamento sistêmico específico ou reconstituição imune, pode se estender ao olho contralateral. Apresentações clínicas mais comuns incluem escotomas, redução da acuidade visual e, menos frequentemente, perda visual súbita. Ressalta-se, entretanto, que aproximadamente 15% dos pacientes com doença ativa podem ser assintomáticos.

O diagnóstico é clínico e baseia-se no aspecto da lesão retiniana, bem como em dados clínicos e laboratoriais de imunodepressão avançada. Recomenda-se fundoscopia sob dilatação pupilar para a detecção de lesões periféricas.

- CMV no aparelho digestivo

As manifestações clínicas de citomegalovirose do aparelho digestivo são inespecíficas e podem se assemelhar a outras doenças oportunistas. Os sítios mais comuns são esôfago e cólon. A apresentação clínica depende da topografia da lesão (Figura 1).

Figura 1. Principais manifestações da doença citomegálica no aparelho digestivo



O diagnóstico é sugerido pelo aspecto endoscópico de ulceração clássica da mucosa mediante biópsia identificando células com inclusão intranuclear ("olhos de coruja") bem como dados clínicos e laboratoriais de imunodepressão avançada. Testes para detectar viremia (PCR ou antigenemia) não são bons preditores de doença ativa ou recorrência em PVHA. Não se recomenda tratar viremia na ausência de evidência de lesão orgânica.

Tratamento

O tratamento de primeira escolha é a administração endovenosa de ganciclovir 5 mg/kg a cada doze horas, por 14 a 21 dias. Alternativamente, recomenda-se foscarnet 60 mg/kg a cada oito horas ou 90 mg/kg a cada doze horas, por 14 a 21 dias.

O emprego de terapia intraocular adjuvante depende da topografia da lesão retiniana e deve ser avaliado pelo oftalmologista.

Após o término da fase de indução, recomenda-se terapia de manutenção com ganciclovir 5 mg/kg/dia ou, alternativamente, foscarnet 90 mg/kg/dia. A interrupção da profilaxia secundária deve ser considerada para pacientes com elevação sustentada da contagem de LT-CD4+ > 100-150 células/mm³ durante pelo menos seis meses de TARV.

16.5. Candidíase esofágica e orofaríngea

A candidíase é a infecção mais comum em pacientes com imunodepressão pelo HIV, ocorrendo em mais de 80% na era pré-TARV.

O sintoma mais comum de candidíase orofaríngea é o aparecimento de placas removíveis esbranquiçadas na mucosa. Pode-se apresentar também como quelite angular ou pápulas eritematosas na mucosa.

Os sintomas típicos de candidíase esofágica incluem dor retroesternal difusa, disfagia e/ou odinofagia, normalmente sem febre. Candidíase oral está presente na grande maioria dos casos e geralmente os pacientes apresentam LT-CD4+ < 100 células/mm³.

Diagnóstico

O diagnóstico de candidíase oral e/ou esofágica é clínico, sendo a cultura de material dessas regiões pouco útil em razão da presença do fungo como comensal dessas mucosas. A endoscopia digestiva alta (EDA) é indicada para casos que apresentam persistência de sintomas após tratamento antifúngico, para investigação de outras causas de esofagite.

Tratamento

Candidíase orofaríngea

Formas leves ou moderadas podem ser tratadas com fluconazol 100 mg/dia por 7 a 14 dias OU nistatina suspensão oral 5 mL; gargarejar e engolir 4 a 5 vezes ao dia. Dá-se preferência ao fluconazol para formas mais acentuadas de candidíase, em razão da menor recidiva.

Candidíase esofágica

O tratamento de escolha para candidíase esofágica é fluconazol 200-400 mg/dia oral ou 400 mg/dia endovenoso nos casos de disfagia importante. Anfotericina desoxicólico na dose de 0,6 mg/kg/dia pode ser uma alternativa para casos refratários ao fluconazol. Ressalta-se que a grande maioria dos casos de candidíase esofágica responde clinicamente em 7 a 14 dias de tratamento antifúngico sistêmico. Na ausência de resposta clínica após esse período, deve-se levantar a suspeita de um diagnóstico alternativo para o sintoma esofágico.

16.6. Histoplasmose

A histoplasmose no Brasil é causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*, cuja infecção se dá por inalação de esporos presentes no solo, particularmente em ambientes ricos em fezes de aves e morcegos. A doença pode ocorrer por infecção primária ou por reativação endógena e sua apresentação clínica varia de acordo com o grau de comprometimento imunológico.

Pessoas com LT-CD4+ > 300 células/mm³ geralmente apresentam manifestações limitadas ao aparelho respiratório. Pneumonia é a principal forma de apresentação, sendo o infiltrado pulmonar retículo-nodular difuso a apresentação radiológica mais característica.

Imunodeprimidos graves (LT-CD4+ < 150 células/mm³) apresentam risco mais elevado de evolução para histoplasmose disseminada, sendo os principais sinais e sintomas dessa forma clínica: febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, alterações pulmonares e lesões mucocutâneas numerosas, que se iniciam como pápulas, progredindo para pequenos nódulos umbilicados e úlceras. O achado de pancitopenia é frequente, sendo menos comum o comprometimento osteoarticular, gastrintestinal e do sistema nervoso central.

Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial é feito por cultivo micológico e/ou exame histopatológico de espécimes obtidos por raspado ou biópsia de lesões. Os métodos de coloração de Gomori/ Grocott e isolamento em cultura apresentam boa precisão diagnóstica. Ressalta-se que exames de cultura de sangue, amostras respiratórias e outros tecidos, especialmente medula óssea, são padrão-ouro para o diagnóstico da histoplasmose. Esfregaço de sangue periférico e de medula óssea podem mostrar pequenas leveduras no interior dos fagócitos quando corados com Giemsa. Testes sorológicos, como imunodifusão, revelam anticorpos anti-H. capsulatum em cerca de 60% dos pacientes. A pesquisa de抗ígenos na urina e a detecção molecular do fungo apresentam elevada sensibilidade, custo alto e são pouco disponíveis no Brasil.

Tratamento

A escolha do regime terapêutico deve ser orientada pela gravidade clínica. Assim, para fins de escolha do tratamento, classificam-se as formas clínicas em leve a moderada ou moderada a grave.

- **Forma moderada a grave:** presença de sinais indicativos de doença disseminada, tais como pancitopenia e instabilidade clínica, bem como comprometimento do SNC, disfunções orgânicas, incluindo insuficiência respiratória.

O tratamento antifúngico da forma moderada a grave deve ser realizado preferencialmente com anfotericina B e seguir as seguintes fases:

1. Tratamento inicial (pelo menos duas semanas): anfotericina B desoxicolato 0,7 a 1 mg/kg/dia (totalizando cerca de 35 mg/kg de peso). O tempo de tratamento com anfotericina deve ser prolongado para seis semanas em pacientes com lesão no sistema nervoso central.
2. Consolidação (por pelo menos 12 meses): itraconazol 200 mg duas vezes ao dia. Após 12 meses de consolidação, deve-se considerar mudança para a fase de manutenção (profilaxia secundária) em pacientes com cura clínica e sem sinais radiológicos e sorológicos de doença ativa.
3. Manutenção (tempo indeterminado): itraconazol 200 mg/dia. Considerar a suspensão após o período mínimo de um ano de tratamento de manutenção, ausência de sintomas e LT-CD4+ > 150 células/mm³, estável por mais de seis meses.

As formulações lipídicas de anfotericina B são menos tóxicas e uma maior eficácia terapêutica é atribuída à anfotericina lipossomal, principalmente nas formas graves. Essa formulação, na dosagem de 3 mg/kg de peso/dia, pode ser empregada por via endovenosa durante duas semanas, transicionando-se a seguir para itraconazol.

- **Forma leve a moderada (não meníngea)**

1. Tratamento inicial (até melhora clínica): itraconazol 200 mg três vezes ao dia;
2. Consolidação (por pelo menos 12 meses): itraconazol 200 mg duas vezes ao dia;
3. Manutenção (tempo indeterminado): itraconazol 200 mg/dia. Considerar a suspensão após um tempo mínimo de um ano de tratamento de manutenção, a ausência de sintomas e LT-CD4+ > 150 células/mm³, estável por mais de seis meses.

Nos casos de formas leves a moderadas, o fluconazol pode ser considerado uma alternativa para tratamento inicial e/ou consolidação, devendo ser administrado em dose de 600 mg/dia inicialmente e 400 mg/dia após melhora clínica.

Referências

- DAHER, E. F.; BARROS, F. A. S.; SILVA JR., G. B. et al. Risk factors for death in Acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.I.], v. 74, p. 600-603.5, 2006.
- DICKSON, S. J.; BATSON, S.; COPAS, A. J. et al. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax*, [S.I.], v. 62, p. 964, 2007.
- FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmose. *Rev. Soc. Br. Med. Trop.*, [S.I.], v. 42, n. 2, p. 192-198, 2009.
- JARVIS, J. N.; HARRISON, T. S. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*, [S.I.], v. 21, n. 16, p. 2119, 2007.
- KAPLAN, J. E.; BENSON, C.; HOLMES, K. H. et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm. Rep.*, [S.I.], v. 58, p. 1, 2009.
- LEVY, R. M.; MILLS, C. M.; POSIN, J. P. et al. The efficacy and clinical impact of brain imaging in neurologically symptomatic AIDS patients: a prospective CT/MRI study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 3, p. 461, 1990.
- LUFT, B. J.; HAFNER, R.; KORZUN, A. H. et al.; Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 329, p. 995, 1993.
- MESQUITA, R. T.; ZIEGLER, A. P.; HIRAMOTO, R. M. et al. Real-time quantitative PCR in cerebral toxoplasmosis diagnosis of Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Med. Microbiol.*, [S.I.], v. 59, p. 641, 2010.
- PORTER, S. B.; SANDE, M. A. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 327, p. 1643, 1992.
- SAAG, M. S.; GRAYBILL, R. J.; LARSEN, R. A. et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 30, p. 710-718, 2000.
- SAAG, M. S.; POWDERLY, W. G.; CLOUD, G. A. et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 326, n. 2, p. 83-9, 1992.
- THOMAS JR., C. F.; LIMPER, A. H. Pneumocystis pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 350, p. 2487, 2004.
- UNIS, G.; OLIVEIRA, F. M.; SEVERO, L. C. Histoplasmose disseminada no Rio Grande do Sul. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.I.], v. 37, n. 6, p. 463-468, 2004.
- WHEAT, L. J.; FREIELD, A. G.; KLEIMAN, D. et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 45, p. 807-825, 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Rapid advice: Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en>. Acesso em: 29 jun. 2012.

16.7. Profilaxia de infecções oportunistas

A profilaxia de infecções oportunistas (IO) proporciona uma importante redução da morbimortalidade em indivíduos com disfunção imune secundária à infecção pelo HIV. Essa prevenção tem dois aspectos principais: a profilaxia primária e a secundária.

Profilaxia primária (prevenção da doença)

É uma estratégia que visa evitar o desenvolvimento de IO em pessoas com exposição prévia. O principal parâmetro para orientar a introdução e suspensão de quimioprofilaxia é a contagem de LT-CD4+, uma vez que o risco de IO está

diretamente associado ao nível dessas células de defesa. A síntese de critérios para início e suspensão das profilaxias bem como de esquemas recomendados está apresentada no Quadro 6.

Quadro 6. Profilaxia primária das infecções oportunistas (evitar o primeiro episódio de doença)

Agente	Indicação	1 ^a escolha	Alternativas	Critérios de suspensão
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	LT-CD4+ < 200 cel/mm ³ (ou < 14%) ou presença de candidíase oral ou febre indeterminada com mais de duas semanas de duração ou doença definidora de aids	Sulfametoxazol + trimetoprima (800/160 mg) três vezes por semana	Dapsona 100 mg/dia ou pentamidina 300 mg aerosol uma vez por mês (respirgard II).	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ > 200 cel/mm ³ por mais de 3 meses. Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ < 200 cel/mm ³
<i>Toxoplasma gondii</i>	Pacientes com IgG positiva para toxoplasma e LT-CD4+ < 100 cel/mm ³	Sulfametoxazol + trimetoprima (800/160 mg) uma vez por dia	Dapsona 50 mg/dia + pirimetamina 50 mg/semana + ácido folínico 10mg três vezes por semana ou clindamicina 600 mg 3 vezes por dia + pirimetamina 25-50mg/dia + ácido folínico 10mg três vezes por semana	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ > 200 cel/mm ³ por mais de 3 meses. Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ < 100 cel/mm ³
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (tuberculose latente)	PT> 5 mm ou história de contato com paciente bacilífero ou radiografia de tórax com cicatriz de TB sem tratamento prévio	Isoniazida 5 mg/kg/dia (dose máxima 300 mg/dia). A associação com piridoxina 50 mg/dia pode reduzir o risco de neuropatia		Duração de no mínimo 6 meses
Complexo <i>Mycobacterium avium</i>	LT-CD4+ < 50 cel/mm ³	Azitromicina 1.200 mg/semana	Clarithromicina 500 mg duas vezes por dia	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ > 100 cel/mm ³ por mais de 3 meses. Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ < 50 cel/mm ³
<i>Cryptococcus sp.</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>	Não se indica profilaxia primária para criptococose e histoplasmose. Evitar situações de risco, tais como entrar em cavernas ou se expor a fezes de pássaros e morcegos			
<i>Citomegalovírus</i>	Não se indica profilaxia primária. Recomenda-se diagnóstico precoce de retinopatia mediante fundoscopia rotineira em PVHA com LT-CD4+ < 50 cel/mm ³			
<i>Herpes simplex</i>	Não se indica profilaxia primária			

Profilaxia secundária (prevenção da recorrência)

Essa estratégia tem como objetivo evitar a recidiva de IO que já tenha ocorrido. As recomendações de profilaxias secundárias estão resumidas no Quadro 7.

Quadro 7. Profilaxia secundária das infecções oportunistas (prevenção de recorrência)			
Agente	1ª escolha	Alternativas	Critério de suspensão
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Sulfametoxazol + trimetoprima (800/ 160 mg) três vezes por semana	Dapsona 100 mg/dia ou Pentamidina 300 mg aerosol uma vez por mês (respirgard II)	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ > 200 cel/mm ³ por mais de três meses
<i>Toxoplasma gondii</i>	Peso < 60 kg: sulfadiazina 500 mg quatro vezes ao dia + pirimetamina 25 mg uma vez ao dia + ácido folínico 10 mg uma vez ao dia	Clindamicina 600 mg três vezes ao dia + pirimetamina 25-50 mg uma vez ao dia + ácido folínico 10 mg uma vez ao dia * Acrescentar cobertura profilática para pneumocistose	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ > 200 cel/mm ³ por mais de seis meses
	Peso > 60 kg: sulfadiazina 1.000 mg quatro vezes ao dia + pirimetamina 50 mg por dia + ácido folínico 10 mg uma vez ao dia		
Complexo <i>Mycobacterium avium</i>	Clarithromicina 500 mg duas vezes ao dia + etambutol 15 mg/kg/dia (máximo 1.200 mg/dia)	Azitromicina 500 mg uma vez ao dia + etambutol 15 mg/kg/dia (máximo 1.200 mg/dia)	Após um ano de tratamento para MAC, na ausência de sintomas e LT-CD4+ > 100 cel/mm ³ , estável por mais de seis meses. Reintroduzir se LT-CD4+ < 100 cel/mm ³
<i>Cryptococcus sp.</i>	Fluconazol 200 mg uma vez ao dia	Itraconazol 200 mg duas vezes ao dia ou anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg uma vez por semana	Término do tratamento da criptococose e boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ > 200 cel/mm ³ por mais de seis meses
<i>Isospora belli</i>	Sulfametoxazol + trimetoprima (800/160 mg) três vezes por semana	Pirimetamina 25 mg uma vez ao dia + ácido folínico 10 mg três vezes por semana	Não há recomendação específica. No entanto, indica-se a suspensão da profilaxia com LT-CD4+ estável > 200 cel/mm ³ por mais de três meses
Citomegalovírus (não indicada rotineiramente para doença gastrointestinal)	Ganciclovir EV 5 mg/kg cinco vezes por semana	Foscarnet 90-120 mg/kg uma vez ao dia	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ > 100-150 cel/mm ³ por mais de 3-6 meses

ANEXOS

ANEXOS

Quadro 1. Antirretrovirais e suas doses

Antirretrovirais	Posologia
Abacavir (ABC)	300mg 12/12h ou 600mg 1x/dia
Atazanavir (ATV)	300mg 1x/dia (se associado com RTV) ou 400mg 1x/dia
Darunavir (DRV)	600mg 12/12h
Didanosina (ddI)	<60kg 250mg, >60kg 400mg, 1x/dia
Efavirenz (EFZ)	600mg 1x/dia
Enfuvirtida (ENF) (T-20)	1 amp 12/12h (SC)
Etravirina (ETR)	200mg 2x/dia
Fosamprenavir (FPV)	700mg 2x/dia
Lamivudina (3TC)	150mg 12/12h ou 300mg 1x/dia
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	2 comp. associados 12/12h
Maraviroque (MVQ)	Com IP, exceto TPV/r, 150mg 12/12hs – com EFZ ou ETR, s/ IP, 600mg 12/12hs – com DRV/r + ETR ou EFZ + IP/r (exceto TPV/r) 150mg 12/12hs – TPV/r ou NVP, TDF, Biorv, s/ IP, 300mg 12/12hs
Nevirapina (NVP)	200mg 12/12h
Raltegravir (RAL)	400mg 12/12h
Ritonavir (RTV)	100mg/d (sempre associado a outro IP)
Saquinavir (SQV)	1.000mg 2x/dia
Tenofovir (TDF)	300mg 1x/dia
Tipranavir (TPV)	500mg 2x/dia
Zidovudina + Lamivudina (AZT + 3TC)	1 cp combinado 12/12h
Zidovudina (AZT)	300mg 12/12h

Interações medicamentosas de antirretrovirais

Quadro 2. Interação entre IP e outros medicamentos

	IP	Efeito esperado	Recomendação
ANTIFÚNGICO			
Fluconazol	TPV/r	AUC TPV ↑ 50%	Fluconazol > 200 mg diariamente não é recomendado. Se dose alta for necessária, considerar IP alternativo ou outra classe.
Cetoconazol	↑ toxicidade dos IP	Risco de maior toxicidade	Não coadministrar
Itraconazol	ATV/r, DRV/r, FPV/r, TPV/r	↑ nível itraconazol ↑ nível IP	Considerar monitoramento dos níveis de itraconazol para ajuste de dose. Não exceder 200 mg/dia, exceto se dosagem de nível sérico disponível
	LPV/r	↑ itraconazol	Não exceder 200 mg/dia ou monitorar níveis séricos do itraconazol
	SQV/r	Interações já foram observadas	Não exceder 200 mg/dia ou monitorar níveis séricos do itraconazol
	ATV (sem ritonavir)	↑ possível itraconazol ↑ nível IP	Não exceder 200 mg/dia de itraconazol ou monitorar níveis séricos
Voriconazol	ATV/r, DRV/r, FPV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	RTV 400 mg 2 x dia ↓ 82% AUC voriconazol RTV 100 mg BID ↓ 39% AUC voriconazol	Não coadministrar voriconazol e RTV, a menos que o benefício seja muito maior que o risco. Se a associação for necessária, considerar monitoramento dos níveis séricos
	ATV	↑ possível voriconazol ↑ possível IP	Monitorar toxicidades
ANTIMICOBACTERIANOS			
Rifampicina	Todos os IP	↓ níveis IP > 75% aproximadamente	Não coadministrar rifampicina e IP. Doses adicionais de RTV aumentam a hepatotoxicidade e pouco se conhece sobre redução da interação

Rifabutina	ATV +/- RTV	rifabutina (150 mg/dia) AUC ↑ 110% e AUC ↑ 2,101% do metabólito comparando com rifabutina 300 mg/dia exclusivamente	Rifabutina 150 mg/dia. Monitorar a atividade antimicobacteriana
	DRV/r	rifabutina (150 mg dias alternados) e AUC ↑ 881% do metabólito comparando com rifabutina 300 mg/dia	
	FPV/r	rifabutina (150 mg dias alternados) e AUC ↑ 64% do metabólito comparando com rifabutina 300 mg/dia	
	LPV/r	rifabutina (150 mg/dia) e AUC ↑ 473% do metabólito comparando com rifabutina 300 mg/dia	
	TPV/r	rifabutina (150 mg x 1 dose) e AUC metabólito ↑ 333%	
Clarithromicina	ATV +/- RTV	AUC clarithromicina ↑ 94%	
CONTRACEPTIVO HORMONAL			
Etinilestradiol/noretindrona ou norgestimato	ATV/r	↓ etinilestradiol ↑ norgestimato	Contraceptivos devem conter pelo menos 35 mcg de etinilestradiol e pouco se sabe sobre outras interações
	DRV/r	AUC etinilestradiol ↓ 44% AUC noretindrona ↓ 14%	Usar método alternativo ou adicional
	FPV/r	AUC etinilestradiol ↓ 37% AUC noretindrona ↓ 34%	Usar método alternativo ou adicional
	LPV/r	AUC etinilestradiol ↓ 42% AUC noretindrona ↓ 17%	Usar método alternativo ou adicional
	SQV/r	↓ etinilestradiol	Usar método alternativo ou adicional
	TPV/r	AUC etinilestradiol ↓ 48% Noretindrona sem alteração significativa	Usar método alternativo ou adicional
	ATV sem ritonavir	AUC etinilestradiol ↑ 48% AUC noretindrona ↑ 110%	- Contraceptivo oral não deve conter mais de 30 mcg de etinilestradiol ou usar outro método - Contraceptivos orais contendo < 25 mcg de etinilestradiol ou progesterona diferente de noretindrona ou norgestimato não foram estudados

HIPOLIPEMIANTES

Atorvastatina	Todos os IP	DRV/r + atorvastatina 10 mg similar à atorvastatina 40 mg sozinha; FPV +/- RTV ↑ AUC atorvastatina 130%-153%; LPV/r ↑ AUC atorvastatina 488%; SQV/r ↑ AUC atorvastatina 79%; TPV/r ↑ AUC atorvastatina 836%	Usar menor dose possível e monitorar toxicidade. Não exceder 20 mg/dia
Pravastatina	DRV/r	AUC pravastatina ↑ 81%	Iniciar com menor dose possível e monitorar toxicidade
	LPV/r	AUC pravastatina ↑ 33%	Não necessita de ajustes
	SQV/r	AUC pravastatina ↓ 47%-50%	Não necessita de ajustes
Sinvastatina/lovastatina	Todos os IP	Aumento significativo dos níveis séricos das estatinas	Não coadministrar (grande risco)
Rosuvastatina	ATV/r	AUC rosuvastatina ↑ 213% e Cmax ↑ 600%	Usar menor dose possível e monitorar toxicidade. Não exceder 10 mg/dia
	DRV/r, FPV +/- RTV, SQV/r	↑ rosuvastatina possível	Usar menor dose possível e monitorar toxicidade
	LPV/r	AUC rosuvastatina ↑ 108% e Cmax ↑ 366%	Usar menor dose possível e monitorar toxicidade
	TPV/r	AUC rosuvastatina ↑ 26% e Cmax ↑ 123%	Usar menor dose inicial possível e monitorar toxicidade
Ezetimiba	ATV/r	Potencial risco de interação	Monitorar toxicidade e resposta terapêutica
ANTICONVULSIVANTES			
Carbamazepina	ATV/r, FPV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	↑ carbamazepina possível com todos os IP TPV/r ↑ AUC carbamazepina 26% Pode ↓ níveis IP substancialmente	Considerar anticonvulsivantes alternativos ou monitorar níveis de ambos os medicamentos pelo risco de falha terapêutica. Não usar dose única diária de LPV/r e ATV sem ritonavir pelo risco de falha virológica
	DRV/r	AUC carbamazepina ↑ 45% DRV: sem alteração significativa	Monitorar níveis do anticonvulsivante para ajuste de dose
Lamotrigina	LPV/r	AUC lamotrigina ↓ 50% LPV: sem alteração significativa	Ajustar dose da lamotrigina conforme resposta terapêutica. Interação similar é possível com demais IP/r.

Fenobarbital	Todos os IP	Pode ↓ níveis IP substancialmente	Considerar anticonvulsivante alternativo ou monitorar níveis de ambos pelo risco de falha terapêutica dos dois. Não usar LPV/r em dose única diária
Fenitoína	ATV/r, DRV/r, SQV/r, TPV/r	↓ fenitoína possível ↓ IP possível	Considerar anticonvulsivante alternativo ou monitorar níveis de ambos pelo risco de falha. Não usar ATV sem ritonavir
	FPV/r	AUC fenitoína ↓ 22% AUC FPV ↑ 20%	Monitorar níveis de fenitoína e ajustar dose. FPV/r não precisa de ajuste
	LPV/r	AUC fenitoína ↓ 31% AUC LPV/r ↓ 33%	Considerar anticonvulsivante alternativo ou monitorar níveis de ambos pelo risco de falha terapêutica dos dois. Não usar LPV/r em dose única diária.
Ácido valproico	LPV/r	↓ ácido valproico possível AUC LPV ↑ 75%	Monitorar níveis do ácido valproico. Monitorar toxicidade do LPV/r
MEDICAMENTOS PARA DISFUNÇÃO ERÉTIL			
Sildenafil	Todos os IP	DRV/r + sildenafil 25 mg similar a sildenafil 100 mg isoladamente; RTV 500 mg 2x/dia ↑ AUC sildenafil 1.000%;	Para tratamento da disfunção erétil, iniciar com sildenafil 25 mg cada 48 horas e monitorar efeitos adversos. Para tratamento da hipertensão pulmonar arterial é contraindicada a associação.
Tadalafil	Todos os IP	RTV 200 mg 2x/dia ↑ AUC tadalafil 124%; TPV/r (primeira dose) ↑ AUC tadalafil 133%; depois não mantém alteração significativa	Para tratar disfunção erétil, iniciar com 5 mg e não exceder 10 mg cada 72 horas. Monitorar efeitos adversos do tadalafil. Para tratamento da hipertensão pulmonar arterial: - Em pacientes em uso de IP >7 dias: Iniciar com 20 mg/dia tadalafil e aumentar para 40 mg conforme tolerância. - Em pacientes em uso de tadalafil que precisam de IP: Parar tadalafil > 24 horas antes de iniciar IP: reiniciar 7 dias após IP com 20 mg/dia de tadalafil; aumentar para 40 mg, conforme tolerância.
Vardenafil	Todos os IP	RTV 600 mg 2x/dia ↑ AUC vardenafil 49x	Iniciar com 2,5mg vardenafil cada 72 horas e monitorar efeitos adversos.

BENZODIAZEPÍNICOS			
Alprazolam Diazepam	Todos os IP	↑ benzodiazepíncio possível com RTV 200 mg 2x/dia ↑ meia-vida alprazolam 222% e AUC 248%	Considerar alternativas tais como lorazepam, oxazepam ou temazepam
Lorazepam Oxazepam Temazepam	Todos os IP	Sem dados	O metabolismo desses benzodiazepínicos não é pela via CYP450. Menor potencial de interação se comparados com outros benzodiazepínicos
Midazolam	Todos os IP	↑ midazolam é esperado SQV/r ↑ AUC midazolam (oral) 1.144% e Cmax 327%	Não coadministrar midazolam oral e IP Midazolam parenteral pode ser usado com cautela em dose única e deve ser ministrado sob supervisão em situações de procedimentos para sedação
Triazolam	Todos os IP	↑ triazolam é esperado (ritonavir 200 mg 2x/dia). Meia-vida do triazolam aumenta 1.200% e AUC 2.000%	Não associar
MEDICAMENTOS UTILIZADOS EM CARDIOLOGIA			
Digoxina	RTV; SQV/r	RTV 200 mg 2x/dia ↑ AUC digoxina 29% e a meia-vida 43% SQV/r ↑ AUC digoxina 49%	Usar com cautela. Monitorar níveis digoxina; dose digoxina deve ser reduzida
Diidropiridina	Todos os IP	↑ possível da di-hidropiridina	Usar com cautela. Ajustar dose do bloqueador e monitorar cuidadosamente. ECG é recomendado se usar com ATV.
Diltiazem	ATV +/- RTV DRV/r, FPV +/- RTV, LPV/r, SQV/r, TPV/r	diltiazem AUC ↑ 125% ↑ diltiazem possível	Reducir dose diltiazem em 50%. Monitorar com ECG Usar com cautela. Ajustar dose diltiazem conforme resposta clínica e toxicidade
Bosentan	Todos os IP	LPV/r ↑ bosentan 48x (dia 4) e 5x (dia 10) ↓ ATV	Não coadministrar bosentan e ATV sem RTV Em pacientes com IP (outro que não seja ATV sem RTV) >10 dias: - Iniciar bosentan com 62,5 mg ao dia ou dias alternados. Em pacientes com bosentan que precisa de IP (exceto ATV sem rtv): parar bosentan > 36h antes de iniciar IP e depois reiniciar 10 dias após o IP (62,5 mg/dia ou dias alternados)
Amiodarona	Todos os IP	↑ níveis amiodarona	Alta toxicidade. Monitorar níveis séricos ou usar outra alternativa

CORTICOSTEROIDES

Fluticasone (inalatória ou intranasal)	Todos os IP	IP com booster de RTV 100mg 2x/dia ↑ AUC fluticasone AUC 350x e ↑ Cmax 25x	Coadministração pode resultar em insuficiência adrenal, incluindo síndrome de Cushing Não coadministrar, a menos que os potenciais benefícios superem os riscos
Dexametasona	Todos os IP	↓ níveis IP é possível	Usar dexametasona com cautela ou considerar outra alternativa (mesmo tópica por longo tempo)
Prednisona	LPV/r	↑ AUC prednisona 31%	Não precisa de ajuste
Budesonida Betametasona	ATV/r	↑ AUC corticoide	Casos publicados de síndrome de Cushing (um deles com colírio de dexametasona e de betametasona)

FITOTERÁPICOS

Erva de São João, suplementos à base de alho, ginseng, ginkgo biloba, Echinacea	Todos os IP	↓ níveis IP	Não coadministrar
Ergotamina e derivados ergot	Todos os IP	↑ nível sérico da ergotamina	Não associar

ANTIÁCIDOS E BLOQUEADORES H2

	ATV +/- RTV FPV TPV/r	↓ ATV quando usados simultaneamente ↓ AUC 18%; sem alteração significativa na Cmin ↓ AUC 27%	Usar ATV no mínimo 2 horas antes ou 1 hora após antiácidos ou medicamentos tamponados Pode-se usar FPV simultaneamente ou no mínimo 2 horas antes ou 1 hora após antiácidos TPV no mínimo 2 horas antes ou 1 hora após antiácidos
--	-------------------------------------	--	---

ANTIDEPRESSIVOS

Bupropiona	LPV/r TPV/r	AUC bupropiona ↓ 57% AUC bupropiona ↓ 46%	Ajustar dose bupropiona conforme resposta clínica
Paroxetina	DRV/r FPV/r	AUC paroxetina ↓ 39% AUC paroxetina ↓ 58%	Ajustar dose paroxetina conforme resposta clínica
Sertralina	DRV/r	AUC sertralina ↓ 49%	Ajustar dose sertralina conforme resposta clínica
Trazodona	ATV +/- RTV, DRV/r, FPV +/- RTV, LPV/r, TPV/r, SQV/r	↑ AUC trazodona 240%	Melhor não usar ou monitorar iniciando com menor dose possível. Riscos de efeitos SNC e cardiovasculares
Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina)	Todos os IP/r	↑ níveis antidepressivos	Usar menor dose possível e monitorar resposta e efeitos adversos

DROGAS ILÍCITAS			
Ecstasy / MDMA	Todos os IP/r	↑ níveis séricos ecstasy	Risco de morte
Metanfetamina ("meth", cristal, Tina ou "ice")	Todos os IP/r	↑ níveis séricos da metanfetamina	Maior toxicidade
Quetamina	Todos os IP/r	↑ níveis séricos	Maior toxicidade
GHB ("boa noite cinderela", "droga do estupro")	Todos os IP/r	↑ níveis séricos	Maior toxicidade
Salmeterol	Todos os IP/r	↑ níveis séricos. Risco de eventos cardiovasculares graves (prolongamento QT, palpitação, taquicardia sinusal)	Não associar

Quadro 3. Interação entre ITRNN e outros medicamentos

	EFAVIRENZ	NEVIRAPINA	ETRAVIRINA
ANTIFÚNGICOS			
Cetoconazol	Não coadministrar	Não coadministrar → reduz concentração sérica de cetoconazol em mais de 60%	Não coadministrar
Itraconazol	AUC, Cmax, e Cmin do itraconazol ↓ 35%-44% Ajustes de doses podem ser necessários. Monitorar níveis e a resposta clínica	↓ itraconazol possível ↑ NVP possível. Considerar monitoração níveis ITRNN e do itraconazol	↓ itraconazol possível ↑ ETR possível Ajuste de dose pode ser necessário. Monitorar níveis e resposta do itraconazol
Voriconazol	AUC voriconazol ↓ 77% AUC EFV ↑ 44% Ajustes de doses podem ser necessários	↓ voriconazol possível ↑ NVP possível Monitorar eficácia e toxicidade	AUC voriconazol ↑ 14% AUC ETR ↑ 36% Não precisa de ajustes. Usar com cautela
Fluconazol	Não necessita de ajuste de doses. Sem impacto significativo	AUC NVP ↑ 110% Aumento do risco de hepatotoxicidade	AUC ETR ↑ 86%. Não precisa de ajuste de doses, mas o uso deve ser cauteloso
ANTIMICOBACTERIANOS			
Rifampicina	↓ níveis de EFZ em 26%, usar dose padrão de 600mg/dia e monitorar. Alguns especialistas sugerem dose de 800 mg/dia EFV para pacientes com mais de 60 kg	NVP ↓ 20%-58% Não coadministrar	Significativa ↓ ETR possível Não coadministrar

Rifabutina	AUC rifabutina ↓ 38% Dose: rifabutina 450-600 mg 1x/dia ou 600 mg três vezes na semana se EFV não estiver sendo coadministrado com IP	AUC rifabutina ↑ 17% e AUC de seu metabólito ↑ 24% Cmin NVP ↓ 16% Não precisa de ajuste de doses. Usar com cautela	Significativa ↓ ETR Não coadministrar
Clarithromicina	AUC clarithromicina ↓ 39% Risco de falha. Monitorar eficácia ou considerar agente alternativo, como azitromicina para profilaxia e tratamento de MAC	AUC clarithromicina ↓ 31% Monitorar eficácia ou considerar agente alternativo, tal como azitromicina para profilaxia e tratamento de MAC	AUC clarithromicina ↓ 39% e ETR: AUC ↑ 42% Risco de falha Monitorar eficácia ou considerar agente alternativo, como azitromicina
Contraceptivos hormonais	Etinil estradiol ↔ levonorgestrel AUC ↓ 83% Usar métodos contraceptivos adicionais	Etinil estradiol AUC ↓ 20% Noretindrona AUC ↓ 19% Usar métodos contraceptivos adicionais Acetato de depomedroxiprogesterona sem alteração significativa: não precisa de ajuste de doses	Etinil estradiol AUC ↑ 22% Noretindrona: sem alteração significativa. Não precisa de ajuste de doses
Levonorgestrel	Levonorgestrel AUC ↓ 58%. Efetividade na contraceção pós-coito pode ficar reduzida	Poucos dados	Poucos dados
ANTILIPEMIANTES			
Atorvastatina	AUC atorvastatina ↓ 32%-43% Ajustar atorvastatina conforme resposta. Não exceder dose máxima recomendada	Poucos dados	AUC atorvastatina ↓ 32%-43% Ajustar atorvastatina conforme resposta. Não exceder dose máxima recomendada
Pravastatina Rosuvastatina	AUC pravastatina ↓ 44% Rosuvastatina: sem dados Ajustar estatina conforme resposta. Não exceder dose máxima recomendada	Poucos dados	Sem alteração significativa. Não necessita de ajustes de doses
Sinvastatina Lovastatina	AUC sinvestatina AUC ↓ 68% Ajustar dose pela resposta sem exceder dose máxima recomendada. Se associar IP, não usar nem sinvestatina nem lovastatina	↓ lovastatina ↓ sinvestatina Ajustar dose pela resposta sem exceder dose máxima recomendada Se associar IP, não usar nem sinvestatina nem lovastatina	↓ lovastatina ↓ sinvestatina Ajustar dose pela resposta sem exceder dose máxima recomendada. Se associar IP, não usar nem sinvestatina nem lovastatina
ANTICONVULSIVANTES			
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Potencial risco: ↓ níveis séricos de EFZ e dos anticonvulsivantes (considerar alternativas terapêuticas)	Poucos dados. Monitorar eficácia e toxicidade, especialmente se usar carbamazepina	Reduz significativamente concentração ETR; não associar

BENZODIAZEPÍNICOS

Alprazolam Diazepam	Poucos dados. Monitorar eficácia	Monitorar eficácia	Monitorar eficácia ETR ↑ diazepam. Reduzir dose pode ser necessário
Lorazepam	Lorazepam Cmax ↑ 16%; AUC sem alteração significativa. Não precisa de ajuste		
Midazolam	Significativo ↑ midazolam Não coadministrar com midazolam oral Midazolam via parenteral (sedação para procedimentos) pode ser usado com cautela numa única dose e sob supervisão	Poucos dados. Parece não haver interação	Não há dados
Triazolam	↑ significativa EFV Não coadministrar		

ANTICOAGULANTES EM ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO

Varfarina	↑ ou ↓ varfarina é possível. Monitorar INR e ajustar dose da varfarina	↑ ou ↓ varfarina é possível. Monitorar INR e ajustar dose da varfarina	↑ varfarina possível. Monitorar INR e ajustar dose da varfarina
Clopidogrel	Sem dados	Sem dados	↓ ativação do clopidogrel possível. ETR pode impedir metabolismo do clopidogrel (inativo para ativo). Não associar

ANTIDEPRESSIVOS

Bupropiona	AUC bupropiona ↓ 55% A dose da bupropiona deve ser baseada na resposta clínica	Sem dados	Sem dados
Paroxetina	Sem efeito significativo Não precisa de ajustes	Sem dados	Sem efeito significativo Não precisa de ajustes
Sertralina	↓ 39% AUC da sertralina. Ajustar dose de acordo com resposta clínica	Sem dados	Sem dados

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EM CARDIOLOGIA

Bloqueadores de canais do cálcio (di-hidropiridina)	↓ níveis é possível; dose baseada na resposta clínica	↓ níveis é possível; dose baseada na resposta clínica	Sem dados
Diltiazem Verapamil	AUC diltiazem ↓ 69% ↓ verapamil é possível	↓ diltiazem ou verapamil possível; dose baseada na resposta clínica	Sem dados
Amiodarona	Potencial interação. Risco maior de toxicidade	Potencial interação. Risco maior de toxicidade	Potencial interação. Risco maior de toxicidade

CORTICOSTEROIDES

Dexametasona	↓ níveis é possível. Considerar corticosteroide alternativo se usar longo prazo e monitorar resposta viral	↓ níveis é possível. Considerar corticosteroide alternativo se usar longo prazo e monitorar resposta viral	↓ níveis é possível. Considerar corticosteroide alternativo se usar longo prazo e monitorar resposta viral
--------------	---	---	---

INIBIDORES DE PROTEASE PARA TRATAMENTO DE HEPATITE C

Boceprevir	EFV: AUC ↑ 20% Boceprevir: AUC ↓ 19%, Cmin ↓ 44% Não associar	Sem dados	Sem dados
Telaprevir	EFV: AUC ↔ Telaprevir: AUC ↓ 26%, Cmin ↓ 47% Com TDF: AUC EFV ↓ 15%-18%; AUC telaprevir ↓ 18%-20% Aumentar dose telaprevir para 1.125 mg cada 8h	Sem dados	Sem dados

FITOTERÁPICOS

Erva de São João Echinacea	↓ níveis ITRNN é possível Não associar	↓ níveis ITRNN é possível Não associar	↓ níveis ITRNN possível Não associar
-------------------------------	---	---	---

INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE TIPO 5

Sildenafil	Possível interação Poucos dados	Possível interação Poucos dados	AUC sildenafil ↓ 57% Pode ser necessário aumento dose sildenafil baseado no efeito clínico
Tadalafil	Possível interação Poucos dados	Possível interação Poucos dados	↓ tadalafil possível. Pode ser necessário aumento dose tadalafil baseado no efeito clínico
Vardenafil	Possível interação Poucos dados	Possível interação Poucos dados	↓ vardenafil possível. Pode ser necessário aumento da dose vardenafil conforme efeito clínico.

Quadro 4. Interação entre análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN/ITRNt) e outros medicamentos

Medicamento/classe	ITRN/ITRNt	Efeito	Recomendações
ANTIVIRAIS			
Ganciclovir Valganciclovir	TDF	Sem dados	Concentração sérica desses e/ou do TDF pode aumentar Monitorar toxicidade
	AZT	Sem efeito farmacocinético significativo	Aumenta hematotoxicidade

Ribavirina	ddl	↑ ddl intracelular	Não coadministrar Insuficiência hepática fatal Outras toxicidades relacionadas ao ddl
	AZT	Ribavirina inibe fosforilação do AZT	Não associar. Alta toxicidade
Boceprevir	TDF	Sem efeitos significativos	Não precisa de ajustes de doses
Telaprevir	TDF	TDF AUC ↑ 30%, Cmin ↑ 6%-41%	Monitorar toxicidade do TDF
INIBIDOR DE INTEGRASE			
Raltegravir	TDF	AUC RAL ↑ 49%, Cmax ↑ 64%	Não precisa de ajustes de doses
ITRN			
ddl	d4T	Sem interação farmacocinética significativa	Não coadministrar. Toxicidades adicionais (risco de acidose lática, neuropatia periférica grave, pancreatite)
	TDF	ddl-EC AUC e Cmax ↑ 48%-60%	Não coadministrar
INIBIDORES DE PROTEASE			
ATV	ddl	Com ddl-EC + ATV (com alimento): AUC ddl ↓ 34%; ATV sem alteração	Administrar ATV com alimentos 2 horas antes ou 1 hora após didanosina
	TDF	AUC ATV ↓ 25% e Cmin ↓ 23%-40% (maior Cmin com RTV) AUC TDF ↑ 24%-37%	
	AZT	ZDV Cmin ↓ 30%, sem alteração no AUC	Significado clínico desconhecido
DRV	TDF	TDF AUC ↑ 22%, Cmax ↑ 24%, and Cmin ↑ 37%	Significado clínico desconhecido. Monitorar toxicidade do TDF
LPV	TDF	LPV/r AUC ↓ 15% TDF AUC ↑ 34%	Significado clínico desconhecido. Monitorar toxicidade do TDF
TPV	ABC	ABC AUC ↓ 35%-44%	Doses não estabelecidas
	ddl	ddl-EC AUC ↔ e Cmin ↓ 34% TPV/r ↔	Separar doses com intervalo mínimo de 2 horas
	TDF	TDF AUC ↔ TPV/r AUC ↓ 9%-18% e Cmin ↓ 12%-21%	Não precisa de ajustes
	AZT	AUC AZT ↓ 35% AUC TPV/r ↓ 31%-43%	As doses adequadas não foram estabelecidas

Quadro 5. Interação entre maraviroque e outros medicamentos

Medicamento/Classe	Inibidor de CCR5	Efeito	Recomendações
ANTICONVULSIVANTES			
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	MVC	↓ MVC possível	Se usar sem associar potente inibidor do CYP3A, a dose do MVC é de 600 mg 12/12h ou escolher agente antiepileptico alternativo
ANTIFÚNGICOS			
Itraconazol	MVC	↑ MVC possível	Dose: MVC 150 mg 12/12h
Cetoconazol	MVC	MVC AUC ↑ 400%	Dose: MVC 150 mg 12/12h
Voriconazol	MVC	↑ MVC possível	Considerar redução dose para MVC 150 mg 12/12h
ANTIMICOBACTERIANOS			
Claritromicina	MVC	↑ MVC possível	Dose: MVC 150 mg 12/12h
Rifabutina	MVC	↓ MVC possível	Se usar sem associar potente inibidor ou induzidor de CYP3A, a dose do MVC é de 300 mg 12/12h Se usar com potente inibidor de CYP3A, a dose de MVC é de 150 mg 12/12h
Rifampicina	MVC	MVC AUC ↓ 64%	A coadministração não é recomendada. Caso seja imprescindível, usar MVC 600 mg 12/12h. Se coadministrar com potente inibidor do CYP3A, usar MVC 300 mg 12/12h
FITOTERÁPICOS			
Erva de São João	MVC	↓ MVC possível	Não coadministrar
Contraceptivos hormonais			
Contraceptivos	MVC	Sem efeito significativo no etinilestradiol ou levonorgestrel	Combinação segura
NARCÓTICOS PARA TRATAMENTO DE DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES			
Metadona	MVC	Sem dados	-

Quadro 6. Interações entre raltegravir e outros medicamentos			
Medicamento/Classe	Inibidor de Integrase	Efeito	Recomendações
INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS			
Omeprazol e similares	RAL	RAL AUC ↑ 212%, Cmax ↑ 315%, e Cmin ↑ 46%	Não precisa de ajustes de doses
ANTIMICOBACTERIANOS			
Rifabutina	RAL	RAL AUC ↑ 19%, Cmax ↑ 39%, e Cmin ↓ 20%	Não precisa de ajustes de doses
Rifampicina	RAL	RAL 400 mg: RAL AUC ↓ 40% e Cmin ↓ 61% Rifampicina com RAL 800 mg 12/12h comparável a RAL 400 mg 12/12h sozinho: RAL AUC ↑ 27% e Cmin ↓ 53%	Dose: RAL 800 mg 12/12h Monitorar cuidadosamente resposta viral
ANTICONVULSIVANTES			
Fenobarbital Fenitoína	RAL	Pode haver redução significativa da concentração sérica do RAL	Evitar associação ou usar com muita cautela. Risco de falha do RAL
INIBidores DE PROTEASE PARA HEPATITE C			
Boceprevir	RAL	Sem alteração significativa	Não precisa de ajustes
Telaprevir	RAL	RAL AUC ↑ 31% Telaprevir ↔	Não precisa de ajustes
Contraceptivos hormonais			
Contraceptivos hormonais	RAL	Sem efeito clínico significativo	Combinação segura
Narcóticos/Tratamento para dependência de opioides			
Buprenorfina	RAL	Sem efeito significativo	Não precisa de ajustes
Metadona	RAL	Sem efeito significativo	Não precisa de ajustes

Quadro 7. Interações entre os ARV					
	EFV	ETR	NVP	MVQ	RAL
ATV/r	Não associar a ATV/r para pacientes experimentados	Cmax e Cmin da ETR ↑ 30% ATV: AUC ↓ 14% e Cmin ↓ 38% Não associar a ATV/r	AUC ATV ↓ 42% e Cmin ↓ 72% NVP: AUC ↑ 25% Não associar a ATV/r	ATV sem RTV, AUC MVC ↑ 257% AUC MVQ ↑ 388% MVQ 150 mg 12/12h com ATV +/- RTV	RAL: AUC ↑ 41% Dose padrão ATV sem RTV RAL: AUC ↑ 72%

DRV/r	DRV: AUC ↓ 13%, Cmin ↓ 31% EFV: AUC ↑ 21% Significado clínico desconhecido. Usar dose padrão de ambos e monitorar eficácia. Considerar monitoramento níveis séricos.	ETR: AUC ↓ 37%, Cmin ↓ 49% Dose padrão ETR 200 mg 12/12h mesmo havendo redução da concentração. Combinação segura	Com DRV 400 mg + RTV 100 mg 12/12h DRV: AUC ↑ 24% NVP: AUC ↑ 27% e Cmin ↑ 47% Dose padrão	Com DRV 600 mg + RTV 100 mg (12/12h) MVG: AUC ↑ 305% Com DRV 600 mg + RTV 100 mg 12/12h + ETR MVG: AUC ↑ 210% MVG 150 mg 12/12h	Com (DRV 600 mg + RTV 100 mg) 12/12h RAL: AUC ↓ 29% e Cmin ↑ 38% Dose padrão
EFV	---	↓ ETR possível Não associar	NVP s/ alteração significativa EFV: AUC ↓ 22% Não associar	MVG: AUC ↓ 45% MVG: 600 mg 12/12h sem IP/r	EFV: AUC ↓ 36% Dose padrão
ETR	↓ ETR possível Não associar	---	↓ ETR possível Não associar	MVG: AUC ↓ 53%, Cmax ↓ 60% MVG 600 mg 12/12h na ausência de potente inibidor do CYP3A	ETR: Cmin ↓ 17% RAL: Cmin ↓ 34%
FPV	Com FPV 1.400 mg + RTV 200 mg 1x/dia FPV: Cmin ↓ 36% Dose: FPV 700 mg + RTV 100 mg 2x/dia; EFV dose padrão	Não associar com FPV +/- RTV.	NVP: Cmin ↑ 22% Usar FPV 700 mg + RTV 100 mg 12/12h NVP: dose padrão	MVG 150 mg 12/12h	Dose padrão

LPV/r	Com LPV/r comprimidos 500/125 mg 12/12h + EFV 600 mg níveis LPV similares a LPV/r 400/100 mg 12/12h sem EFV Alguns especialistas recomendam 3 comp LPV/r 12/12h	Com LPV/r comprimidos ETR: ↓ níveis 30%-45% LPV: ↓ níveis 13%-20% Dose padrão	Alguns especialistas recomendam 3 comp LPV/r 12/12h LPV/r solução oral 533/133 mg 2x/dia NVP dose padrão	MVC: AUC ↑ 295% Com LPV/r + EFV MVC: AUC ↑ 153% Dose: MVC 150 mg 12/12h	↓ RAL ↔ LPV/r Dose padrão
NVP	NVP: sem alteração significativa EFV: AUC ↓ 22% Não associar	↓ ETR possível Não associar	---	MVC: AUC ↔ e Cmax ↑ 54% Sem IP, MVC 300 mg 12/12h Com IP, exceto TPV/r: MVC 150 mg 12/12h	Sem dados Dose padrão
RAL	RAL: AUC ↓ 36% Dose padrão	ETR: Cmin ↑ 17% RAL: Cmin ↓ 34% Dose padrão	Sem dados	RAL: AUC ↓ 37% MVC: AUC ↓ 21% Dose padrão	---
RTV	Depende do IP	Depende do IP	Depende do IP	Com RTV 100 mg 12/12h MVC: AUC ↑ 161% MVC 150 mg BID	Com RTV 100 mg 12/12h RAL: AUC ↓ 16% Dose padrão
SQV/r	Dose: SQV 1000 mg + RTV 100 mg 12/12h	Com SQV 1000 mg + RTV 100 mg, 12/12, SQV: AUC não altera ETR: AUC ↓ 33%, Cmin ↓ 29% Dose padrão	Poucos dados. Doses não estabelecidas	MVC: AUC ↑ 400% Dose: MVC 150mg 12/12h	Sem dados
TPV/r	12/12h	Dose padrão	MVC: sem alteração significativa; AUC TPV: sem dados MVC 300 mg 12/12h	Dose padrão	