

BMJ Best Practice

Infecções oportunistas relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV)

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	10
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	16
Anamnese e exame físico	18
Exames diagnóstico	20
Diagnóstico diferencial	28
Critérios de diagnóstico	30
Tratamento	33
Abordagem passo a passo do tratamento	33
Visão geral do tratamento	39
Opções de tratamento	42
Novidades	73
Acompanhamento	74
Recomendações	74
Complicações	75
Prognóstico	76
Diretrizes	78
Diretrizes de diagnóstico	78
Diretrizes de tratamento	78
Referências	80
Aviso legal	95

Resumo

- ◇ O risco de infecção oportunista relacionada ao HIV (IOs) em pessoas infectadas com HIV aumenta enquanto a contagem de CD4+ diminui. O risco também aumenta em pacientes que não estão recebendo ou que não respondem à terapia antirretroviral (TAR).
- ◇ Para a maioria dos pacientes infectados por HIV com uma infecção oportunista aguda, a TAR deve ser considerada nas primeiras 2 semanas do início do tratamento da infecção oportunista aguda. No entanto, na tuberculose (TB) poderia ser mais conveniente esperar por uma resposta terapêutica antes de iniciar a TAR.
- ◇ O uso da TAR entre pacientes tratados para infecções oportunistas é complicado pelas interações medicamentosas, pelos perfis de toxicidade medicamentosa e pela síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI). A SIRI tem sido observada mais comumente com infecções por micobactérias (TB e disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium*), mas também pode se desenvolver com outras IOs.
- ◇ A profilaxia primária e secundária contra as infecções oportunistas é essencial na prevenção de episódios iniciais e recorrentes de infecções oportunistas em pacientes infectados por HIV.
- ◇ A profilaxia contra muitas infecções oportunistas pode ser descontinuada para pacientes que respondem à TAR e mantêm uma contagem de CD4+ acima do limiar recomendado por mais de 3 meses. Entretanto, se a contagem de CD4+ diminuir para um nível abaixo deste limiar, a profilaxia deverá ser retomada.

Definição

As infecções oportunistas relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) são síndromes clínicas que surgem como consequência da imunidade debilitada em estágios avançados da infecção por HIV. Essas afecções tendem a ocorrer com maior frequência em pacientes que possuem uma infecção por HIV não tratada ou que não se beneficiam da terapia antirretroviral. Tuberculose, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, candidíase, criptococose, toxoplasmose, citomegalovírus e infecções do complexo *Mycobacterium avium* estão entre as infecções oportunistas relacionadas ao HIV geralmente encontradas na prática clínica e são cobertas neste tópico.[1] [2]

Epidemiologia

Na era da terapia antirretroviral (TAR), as infecções oportunistas ainda ocorrem e resultam em um risco elevado de mortalidade entre as pessoas com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). O risco de infecções oportunistas aumenta à medida que a contagem de CD4+ diminui. PPCEm 2000, entre os novos casos de AIDS na cidade de Nova York, 27.4% apresentaram pelo menos uma infecção oportunista, mais frequentemente sendo pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPC) (12.2%) e por *Mycobacterium tuberculosis* (5.3%), e 47.1% apresentaram um diagnóstico de HIV tardio (ou seja, ≤ 6 meses antes do diagnóstico da AIDS). Pessoas com diagnóstico tardio de HIV sem cuidados precoces tiveram uma probabilidade aumentada em 3.5 vezes de adquirir uma infecção oportunista, em comparação com os pacientes sem diagnósticos tardios e em tratamento. Outros fatores preditores de uma infecção oportunista foram o uso de medicamentos injetáveis e a idade avançada.[5] Em um estudo multicêntrico realizado na França, entre pacientes que vieram a óbito por eventos da AIDS, 27% morreram em decorrência de pelo menos uma infecção oportunista, sendo a infecção por citomegalovírus (CMV), a PPC, a infecção disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* e a toxoplasmose cerebral as causas mais frequentemente relatadas no momento do óbito. Entre os óbitos relacionados à AIDS, a infecção por HIV havia sido diagnosticada recentemente em 20% dos pacientes.[6] [7] Em todo o mundo, a tuberculose (TB) é a causa mais comum de óbito entre pacientes com AIDS, matando 1 em cada 3 pacientes.[8]

Etiologia

A candidíase é uma infecção bucal causada na maioria dos casos por *Candida albicans* e ocasionalmente por *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei*.

Micobactérias são organismos comuns no ambiente. A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é transmitida pela inalação de partículas que contêm bacilos tuberculosos.[9]

A infecção por duas espécies de micobactérias, a *M. avium* e a *M. intracellulare*, provoca o complexo *Mycobacterium avium*, que pode causar uma doença grave em pessoas com AIDS avançada, mas raramente afeta outras pessoas.[10]

O citomegalovírus (CMV), um membro da família herpes-vírus, permanece latente no hospedeiro infectado após a infecção primária e pode ser transmitido de pessoa a pessoa.[11]

A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPC) é uma das principais causas de doença e óbito em pessoas com a imunidade comprometida. O organismo causador foi considerado um protozoário durante muito tempo mas, em 2001, ele foi oficialmente reclassificado como um fungo e renomeado como *P. jirovecii*. [12]

A toxoplasmose é causada pelo *Toxoplasma gondii* e pode ser transmitida por meio da ingestão de oocistos de carnes cruas ou vegetais contaminados, ou por meio de contato direto com fezes de gato. As evidências sorológicas da infecção pelo *T gondii* variam dependendo da localidade geográfica e do grupo populacional. Em pacientes infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV), a maioria dos casos de toxoplasmose surge de uma reativação da infecção latente oriunda de uma exposição remota.[13] [14]

O *Cryptococcus neoformans* é um fungo de vida livre encapsulado que pode ser isolado de solos e das fezes das aves. A infecção pode ocorrer por meio da inalação de organismos aerolizados de fontes ambientais. A exposição elevada do organismo a fontes ambientais ou a maior suscetibilidade decorrente do comprometimento da imunidade predis põem pessoas infectadas por HIV à criptococose.[15] [16]

Fisiopatologia

A imunidade comprometida das células T e a depleção de células T CD4+ na doença do vírus da imunodeficiência humana (HIV) são os elementos chaves na fisiopatologia da maioria das infecções oportunistas.[17] Um comprometimento dos mecanismos de defesa do hospedeiro e níveis mais altos de ácido ribonucleico (RNA) do vírus da imunodeficiência humana (HIV) no plasma foram associados a taxas elevadas de candidíase mucocutânea e colonização por *Candida*. [18] [19] [20]

A infecção por HIV é um fator de risco independente para a aquisição de tuberculose (TB) e para a rápida progressão da doença. Defeitos da imunidade celular e da função dos macrófagos foram demonstrados em pessoas infectadas por HIV com TB.[21]

Acredita-se que a colonização do trato intestinal com o complexo *Mycobacterium avium* (MAC) seja a via primária de infecção por MAC em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), antecedendo o aparecimento de bacteremia e a disseminação da doença em vários meses.[22] [23]

Em pacientes com AIDS, a perda progressiva da imunidade celular permite que a reativação e replicação do citomegalovírus se iniciem, resultando em necrose tecidual associada a uma inflamação inespecífica.[24] Cada vez mais evidências sugerem que o dano pulmonar que ocorre durante a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* seja resultado do tipo e da extensão da resposta inflamatória do hospedeiro ao *P jirovecii* em vez de ser decorrente de dano direto pelo organismo.[25] A imunidade celular, mediada por células T, macrófagos e pela atividade de citocinas e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), é necessária para a manutenção da quiescência da infecção crônica por *Toxoplasma gondii*. [18] [26] [27]

Na infecção criptocócica, acredita-se que as cápsulas de polissacarídeos do microrganismo sejam o fator de virulência primário que induz uma reação inflamatória local e a produção elevada de prostaglandinas e diversas citocinas, particularmente de gamainterferona.[28]

Prevenção primária

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPC)

- As pessoas infectadas por vírus da imunodeficiência humana (HIV) devem receber quimioprofilaxia contra PCP se apresentarem uma contagem de CD4+ abaixo de 200 células/microlitro ou uma história de candidíase orofaríngea ou qualquer afecção que define a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).
- O agente profilático recomendado é a combinação sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP).[2] [44] [45] As alternativas incluem dapsona, dapsona associada a pirimetamina e ácido folínico, pentamidina aerossolizada e atovaquona. Atovaquona é tão eficaz quanto pentamidina aerossolizada ou dapsona.[2] [46] [47] A profilaxia primária para PCP deve ser descontinuada em pacientes que responderam à terapia antirretroviral (TAR) com um aumento de CD4+ para um nível acima de 200 células/microlitro durante 3 meses ou mais.[48] [49]

Toxoplasmose

- Pessoas infectadas por HIV devem ser testadas para o anticorpo imunoglobulina G (IgG) contra a toxoplasmose logo após o diagnóstico de infecção por HIV, para detectar infecção latente por *Toxoplasma gondii*, e devem ser aconselhadas a não comer carne crua ou mal passada e a evitar contato direto com fezes de gato. Pacientes soropositivos com uma contagem de células CD4+ abaixo de 100 células/microlitro devem ser submetidos a profilaxia contra a encefalite toxoplásmica. SMX/TMP é preferida e a dapsona associada à pirimetamina ou atovaquona são alternativas recomendadas. A profilaxia contra o *Toxoplasma* deve ser descontinuada em pacientes que responderam à TAR com um aumento de CD4+ para mais de 200 células/microlitro durante 3 meses ou mais.[2] [50]

Tuberculose (TB)

- Um teste tuberculínico (PPD) deve ser realizado quando a infecção por HIV é inicialmente reconhecida. Avaliação de rotina para anergia não é recomendada. Todas as pessoas infectadas por HIV com um resultado positivo para o teste tuberculínico (≥ 5 mm de induração) devem submeter-se a uma radiografia torácica e avaliação clínica para descartar TB ativa. Todas as pessoas infectadas por HIV, independente da idade, que apresentem um resultado positivo para o PPD, mas não apresentem evidências de TB ativa, nem história de tratamento para TB ativa ou latente, devem ser tratadas para a infecção de TB latente.[47] Doses diárias de isoniazida (INH) ou duas vezes por semana, durante 9 meses, podem ser usadas para o tratamento da TB latente. Deve ser adicionada piridoxina para minimizar o risco de neuropatia periférica. A rifapentina associada à INH e piridoxina semanalmente durante 12 semanas é uma opção alternativa para os pacientes submetidos a um esquema terapêutico de TAR baseado em evafirenz ou raltegravir.[2] Para pacientes que não podem tomar INH, pode ser usada a rifampicina ou rifabutina isolada durante 4 meses. Os esquemas terapêuticos anti-TB para os pacientes expostos à tuberculose resistente a medicamentos devem ser selecionados após consulta com especialistas ou autoridades de saúde pública.[2] A terapia diretamente observada deve ser considerada com esquemas de dosagens intermitentes quando for possível para maximizar as taxas de conclusão do esquema. Os esquemas contendo pirazinamida devem ser evitados em função de relatos de lesão hepática grave e fatal associada com tratamento de infecção latente de TB entre as pessoas infectadas por HIV com o esquema terapêutico de 2 meses de rifampicina e pirazinamida diárias[51]

Complexo *Mycobacterium avium* (MAC)

- A profilaxia primária contra a doença por complexo *Mycobacterium avium* (MAC) disseminada não é mais recomendada para adultos e adolescentes infectados por HIV que comecem a terapia antirretroviral (TAR) imediatamente.[2] Pessoas com HIV e contagens de CD4 >50 células/microlitro e que não recebem TAR ou não respondem a esse tratamento devem receber quimioprofilaxia. O tratamento preferível para esses pacientes é a claritromicina ou a azitromicina. A rifabutina pode ser usada se o paciente não conseguir tolerar a azitromicina ou claritromicina, mas as interações medicamentosas podem complicar o seu uso. A doença do complexo *Mycobacterium avium*

disseminada deve ser descartada antes de se iniciar a profilaxia e a infecção por tuberculose ativa deve ser descartada antes de se iniciar a rifabutina.

Citomegalovírus (CMV)

- O uso da TAR para manter a contagem de células CD4+ acima de 100 células/microlitro é a abordagem recomendada para prevenir doenças do órgão-alvo do CMV.[2]

Rastreamento

Tuberculose (TB)

Todas as pessoas infectadas por vírus da imunodeficiência humana (HIV) devem ser avaliadas quanto à infecção tuberculosa latente (ITBL), independentemente do risco de TB. O teste anual para infecção latente é recomendado para pessoas infectadas por HIV que estão, ou permanecem, em risco de exposição repetida ou constante com indivíduos com TB ativa. Todos os indivíduos com um teste tuberculínico positivo com induração maior que 5 mm devem realizar uma radiografia torácica e uma avaliação clínica para descartar a TB ativa.

As pessoas com testes diagnósticos negativos para ITBL, infecção avançada por HIV (contagem de CD4+ <200 células/microlitro) e sem qualquer indicação de início de tratamento empírico para ITBL, devem ser testadas novamente para ITBL quando iniciarem a terapia antirretroviral e atingirem uma contagem de CD4+ de 200 células/microlitro ou mais.

Toxoplasmose

Todas as pessoas infectadas por HIV devem ser testadas quanto a exposição pregressa ao *Toxoplasma gondii* por meio da dosagem de IgG (imunoglobulina G) antitoxoplasma no início do tratamento.

Se os resultados forem positivos, deve ser fornecida a profilaxia primária quando a contagem de CD4+ estiver abaixo de 100 células/microlitro. Se os resultados forem negativos, o paciente deverá ser aconselhado a evitar a infecção (evitar ingestão de carne mal passada e contato com fezes de gato).[135]

Citomegalovírus (CMV)

As pessoas infectadas por HIV de grupos com baixas taxas de soroprevalência para CMV devem ser testadas para anticorpos contra CMV (IgG anti-CMV). Esses grupos incluem pessoas que não tiveram contato com homens que fazem sexo com homens ou usaram drogas injetáveis. Alguns especialistas recomendam exames fundoscópicos regulares realizados por um oftalmologista para pacientes com contagem de CD4+ baixa (<50 células/microlitro).[2] [135]

Criptococose

Testes de rotina para o antígeno criptocócico sérico em pessoas recém-diagnosticadas com HIV e sem sinais clínicos aparentes de meningite podem ser considerados para pacientes cuja contagem de CD4 seja ≤100 células/microlitros e, particularmente, em pessoas com contagens de CD4 ≤50 células/microlitros. Se positivo, o exame deve suscitar avaliação do líquido cefalorraquidiano para meningite.[2]

Prevenção secundária

Tuberculose (TB)

- Identificação e tratamento imediato da TB é a medida de controle mais eficaz para a TB. Os pacientes com TB conhecida ou presumida devem permanecer fisicamente separados de outros

pacientes, especialmente daqueles com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os achados aumentados de casos, incluindo a identificação ativa de TB entre pacientes com HIV, o rastreamento de seus membros domiciliares para TB ativa e a notificação da TB são ações preventivas essenciais.^{[30] [186]}

Mycobacterium avium complex (MAC) disseminado

- Profilaxia secundária por toda a vida é recomendada para pacientes com doença do MAC disseminado, a menos que ocorra reconstituição imune como resultado da terapia antirretroviral (TAR).
- Os pacientes que permanecem assintomáticos depois de completarem mais de 12 meses de tratamento para o MAC e que apresentam um aumento contínuo (>6 meses) em suas contagens de CD4+ para mais de 100 células/microlitro após a TAR podem descontinuar a profilaxia secundária. A terapia de manutenção crônica/profilaxia secundária pode ser reintroduzida se a contagem de CD4 diminuir para níveis consistentemente abaixo de 100 células/microlitro e um esquema de TAR totalmente supressor não for possível.^[2]

Pneumonia por Pneumocystis jirovecii (PPC)

- Profilaxia secundária é recomendada após a finalização do tratamento. Pode ser descontinuada se a contagem de CD4+ aumentou de um nível abaixo de 200 células/microlitro para um nível acima de 200 células/microlitro por mais de 3 meses em decorrência da TAR. A profilaxia deverá ser retomada se a contagem de CD4+ diminuir para um nível abaixo de 200 células/microlitro.
- Se houver recidiva da PCP em um nível de CD4+ maior que 200 células/microlitro, a profilaxia por toda a vida deverá ser administrada.

Toxoplasmose

- Após a finalização do tratamento, a profilaxia secundária deve ser iniciada.
- Os pacientes que permanecem assintomáticos têm um baixo risco de recorrência de encefalite toxoplásmica e, se a contagem de CD4+ permanecer acima de 200 células/microlitro após a TAR (>6 meses), a profilaxia secundária poderá ser descontinuada. Entretanto, a profilaxia secundária deverá ser retomada se a contagem de CD4+ diminuir para um nível abaixo de 200 células/microlitro.^[187]

Meningite criptocócica

- Após a finalização de 10 semanas de terapia, a terapia de manutenção crônica deve ser iniciada por toda a vida ou até que ocorra reconstituição imune em decorrência da TAR.
- A terapia de manutenção crônica para criptococose pode ser descontinuada em pacientes que tenham recebido terapia por um período mínimo de 1 ano após o tratamento bem-sucedido da criptococose, apresentem contagens de células CD4 ≥ 100 células/microlitros e tenham cargas virais indetectáveis em TAR por >3 meses. A terapia de manutenção deve ser retomada se a contagem de CD4+ diminuir para um nível abaixo de 100 células/microlitro.^[2]

Citomegalovírus (CMV)

- Profilaxia secundária por toda a vida é recomendada após a finalização da terapia de indução para a retinite por CMV, a menos que ocorra reconstituição imune como resultado da TAR.
- Para pacientes com um aumento contínuo (3-6 meses) na contagem de CD4+ para um nível acima de 100 células/microlitro em resposta à TAR, a profilaxia secundária pode ser descontinuada. A terapia de manutenção crônica não é rotineiramente recomendada para doença gastrointestinal ou pulmonar.^{[2] [188]}

Candidíase mucocutânea

- A profilaxia secundária não é recomendada devido ao potencial de resistência, ao custo, à possibilidade de interações medicamentosas e à eficácia da terapia para a doença aguda. Entretanto, ela pode ser considerada para episódios recorrentes frequentes ou graves.^[189]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 28 anos de idade com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresenta queixas de cefaleia, febre, mal-estar e confusão por pelo menos 2 semanas. A última contagem celular de CD4+ foi de 10 células/microlitro e sua carga viral de ácido ribonucleico (RNA) do HIV foi de 250,000 cópias/mL. Ela parou de tomar seus medicamentos antirretrovirais um ano atrás. No exame, ela estava letárgica e orientada quanto às pessoas, mas não quanto a tempo e lugar.

Caso clínico #2

Um homem de 35 anos de idade com HIV apresenta dispneia progressiva, febre, tosse não produtiva e desconforto no peito nos últimos 10 dias. Sua última contagem de CD4+ foi de 94 células/microlitro e sua carga viral de RNA do HIV foi de 175,000 cópias/mL. Sua temperatura é de 39 °C (102 °F) e a pulsação de 130 batimentos/minuto. No exame, foram observados candidíase bucal e estertores secos difusos em ambos os pulmões.

Outras apresentações

A apresentação da tuberculose (TB) nas pessoas infectadas por HIV depende do grau de imunossupressão. A doença extrapulmonar é mais comum no HIV, independentemente da contagem de CD4+, e pode afetar qualquer órgão. Em pacientes com contagem de CD4+ acima de 200 células/microlitro, a TB geralmente se manifesta com doença pulmonar e infiltrados no lobo superior, com ou sem cavitação, assemelhando-se à TB entre pessoas não infectadas por HIV. Em pacientes infectados por HIV gravemente imunocomprometidos, a TB manifesta-se no lobo inferior ou médio, com infiltrados intersticiais ou miliares e adenopatia mediastinal acentuada; a cavitação é menos comum. A radiografia torácica pode ser normal, mas a baciloscopia do escarro para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e a cultura geralmente são positivas. O início precoce da terapia antirretroviral em pacientes gravemente imunossuprimidos pode desmascarar a TB subclínica não reconhecida, por meio da reconstituição do sistema imunológico.^{[2] [3] [4]}

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A primeira etapa na avaliação de um paciente com vírus da imunodeficiência humana (HIV) é quantificar a contagem de CD4+. A suscetibilidade do paciente a infecções oportunistas específicas está relacionada a isso.

A tuberculose (TB) pode ocorrer durante todo o ciclo da doença do HIV, mas o risco aumenta quando a contagem de CD4+ diminui.^[31] A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e a candidíase são mais prováveis quando a contagem de CD4+ está abaixo de 200 células/microlitro, enquanto a toxoplasmose tipicamente ocorre quando a contagem de CD4+ está abaixo de 50 células/microlitro. O citomegalovírus e o complexo *Mycobacterium avium* (MAC) são encontrados com contagem de CD4+ abaixo de 50 células/microlitro.^[2]

Pacientes que não estão recebendo ou que não respondem à terapia antirretroviral têm maior probabilidade de desenvolver infecções oportunistas.[37]

Tuberculose (TB)

O diagnóstico de TB pode ser negligenciado, já que ela pode apresentar sinais e sintomas (como febre, perda de peso e mal-estar) que podem ser atribuídos ao próprio HIV. As manifestações clínicas da TB pulmonar podem ser diferentes dependendo do nível de imunossupressão nas pessoas infectadas por HIV.[3] Um alto índice de suspeita deve ser mantido ao avaliar um paciente infectado por HIV com sintomas sugestivos de TB, já que as radiografias torácicas podem ser normais em 7% a 14% dos casos.[52] Dependendo da região acometida, a TB pode se manifestar com dispneia, tosse, linfadenopatia, cefaleia, meningismo, dor abdominal, disúria ou formação de abscesso.

Hemoculturas

- As hemoculturas para micobactérias podem ser positivas.

Coloração de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e cultura

- 3 amostras de escarro devem ser obtidas em 3 dias consecutivos, devendo ser examinados para BAAR e cultivados para micobactérias.
- As amostras obtidas por meio de broncoscopia com lavagem broncoalveolar e biópsia transbrônquica podem ser úteis na avaliação de uma radiografia torácica alterada quando as baciloscopias do escarro são negativas.
- Na TB extrapulmonar, amostras de outros locais também devem ser examinadas quanto a BAAR e cultivadas para micobactérias.[53] [54]

Testes moleculares (amplificação de ácido nucleico; reação em cadeia da polimerase)

- Podem detectar sequências de ácidos nucleicos características dos organismos no complexo *Mycobacterium tuberculosis*, permitindo um rápido diagnóstico. O Teste Direto de Amplificação do *Mycobacterium Tuberculosis* e o Teste Amplicor para *Mycobacterium tuberculosis* (Amplicor) foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para uso em amostras respiratórias em pacientes que ainda não haviam sido tratados anteriormente para TB.

Ensaio in vitro

- Foram desenvolvidos ensaios que detectam a liberação de gama interferona em resposta a peptídeos específicos (IGRAs) do *M tuberculosis* para o diagnóstico de TB ativa e latente (ITBL). Evidências sugerem que os IGRAs têm uma especificidade maior (92%-97%) que o teste tuberculínico (TT). Entretanto, a imunossupressão relacionada ao HIV pode estar associada a resultados falso-negativos. Os IGRAs podem ser usados em combinação com o TT para melhorar a sensibilidade e especificidade para a detecção de ITBL.
- Dosagem de adenosina desaminase no líquido pleural é um teste rápido e barato que estabelece o diagnóstico de TB pleural.[55] A sensibilidade da adenosina desaminase foi de 94% e a especificidade de 95% em pacientes infectados por HIV, independentemente das contagens de CD4, quando o valor de corte era de 30 u/L.[56]

Exames por imagem

- A radiografia torácica deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de TB. Infiltrados no lobo superior, com ou sem cavidades, são mais comuns.

- Os achados da radiografia torácica incluem: no início da evolução do HIV (contagem de CD4+ >200 células/microlitro), achados atípicos que refletem a incapacidade do sistema imunológico debilitado de conter a infecção; mais tarde na evolução do HIV (contagem de CD4+ abaixo de 200 células/microlitro), linfadenopatia intratorácica e doença pulmonar no lobo inferior; nódulos miliares (na TB miliar).
- A tomografia computadorizada (TC) é útil para procurar lesões extrapulmonares. TC de crânio é realizada se houver suspeita de meningite tuberculosa. Os achados incluem tuberculomas, realce basal pós-contraste, hidrocefalia e infartos.[57] TC do abdome é indicada em pacientes com dor abdominal.

Biópsia

- Pode ser trans-brônquica (TBBx) ou de um site extrapulmonar (por exemplo, medula óssea, coluna vertebral).
- No exame patológico, granulomas tuberculosos são detectados em 60% a 100% dos casos, dependendo do estado imunológico do paciente e do local da amostra.[58]
- A amostra obtida também deve ser examinada para BAAR e cultivada para micobactéria.

Doença do complexo *Mycobacterium avium* (MAC) disseminada

Tipicamente ocorre em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) que apresentam contagens de CD4+ abaixo de 50 células/microlitro. O quadro clínico pode incluir sintomas e sinais inespecíficos ou agravamento dos sintomas crônicos constitucionais (por exemplo, febre persistente, sudorese noturna, fadiga, perda de peso e anorexia). Dor abdominal ou diarreia crônica podem resultar do comprometimento de linfonodos retroperitoneais ou mucosa intestinal, respectivamente. Outras manifestações incluem hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e (raramente) icterícia. Apresentações mais incomuns incluem ulceração palatal e gengival,[59] artrite séptica e osteomielite,[60] endoftalmite, pericardite e sangramento gastrointestinal (GI).[61]

Investigações laboratoriais

- Hemograma completo pode mostrar anemia (em geral grave) e leucopenia.
- Testes de função hepática anormal, incluindo fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (LDH) elevadas e albumina baixa.
- Bacteremia: hemoculturas devem ser coletadas de todos os pacientes. O método mais sensível para a detecção de micobactérias é por meio do sistema de hemocultura por lise-centrifugação.[62] A biópsia da medula óssea (ou do cólon na colite) com cultura do tecido obtido pode ser útil, embora as hemoculturas sejam mais sensíveis.
- Em pacientes com contagem de CD4+ de 50 células/microlitro ou maior, uma história de febre por mais de 30 dias, um hematócrito abaixo de 30% ou um nível de albumina sérica abaixo de 30 g/L (<3.0 g/dL) são indícios sensíveis de bacteremia do MAC.[63]

Exames por imagem

- Deve ser realizada uma TC do abdome. Ela pode mostrar linfadenopatia intra-abdominal e hepatomegalia.[64]

Pneumonia por *P jirovecii*

Pacientes infectados por HIV com PCP têm um quadro clínico similar aos pacientes imunossuprimidos sem HIV, mas a duração mediana de seus sintomas antes do diagnóstico é muito maior (28 vs 5 dias, respectivamente).^[65] Os pacientes apresentam os seguintes sintomas clínicos: fadiga (progressão lenta, mas constante); febre, calafrios, sudorese e tosse seca; hemoptise (rara);^[66] dispneia por esforço (em geral, de início e progressão graduais ao longo de várias semanas).^[67] Em casos graves, taquipneia e cianose perioral, de extremidades e da mucosa podem ser evidentes.

A avaliação inicial de um paciente com suspeita de PCP deve começar com uma radiografia torácica. Se a radiografia torácica for normal, mas houver suspeita de PCP, uma TC de alta resolução (TCAR) ou exames de medicina nuclear devem ser solicitados.

Pacientes com achados anormais em qualquer uma dessas etapas devem realizar estimulação de escarro (se possível) ou broncoscopia com lavagem broncoalveolar (LBA). Se o escarro for negativa, broncoscopia deverá ser considerada. Uma biópsia transbrônquica pode ser apropriada se o resultado da radiografia torácica for compatível com outros diagnósticos. Todas as amostras devem ser avaliadas para outros patógenos, incluindo micobactérias e fungos. Se todos esses procedimentos não estabelecerem um diagnóstico e a doença pulmonar for progressiva, biópsia pulmonar a céu aberto deverá ser considerada.^[68]

Investigações laboratoriais

- A concentração sérica de LDH geralmente é elevada. Determinações seriadas de LDH durante o tratamento bem-sucedido da PCP exibem um declínio gradual nos níveis de LDH. Portanto, a LDH pode servir como um indicador prognóstico na PCP.^[69]
- Oximetria de pulso mostra queda da saturação de oxigênio aos esforços. Entre os pacientes com PCP confirmada, 94% daqueles com baixa pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂) mostraram dessaturação na oximetria induzida por exercício, assim como 80% daqueles com pressão de oxigênio normal em repouso, enquanto apenas 10% dos pacientes com outras afecções torácicas e HIV mostraram dessaturação significativa.^[70]
- A gasometria arterial mostra aumentos no gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, P(A-a)O₂, embora os valores da PaO₂ variem muito dependendo da gravidade da doença. A PaO₂ e o P(A-a)O₂ estão correlacionados ao prognóstico; uma PaO₂ menor que 70 mmHg ou um P(A-a)O₂ maior que 35 mmHg estão associadas a um desfecho mais desfavorável.^[65]

Indução de escarro (por inalação de solução salina hipertônica)

- A sensibilidade do exame de escarro induzida para a PCP é de 74% a 77% e o valor preditivo negativo é de 58% a 64%.^[71] Considerando o valor preditivo negativo relativamente baixo da indução de escarro, um procedimento diagnóstico invasivo geralmente é necessário para confirmar o diagnóstico de PCP em um paciente cujos exames de escarro são negativos.

Exames por imagem

- A radiografia torácica deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de PCP. Um infiltrado intersticial difuso é típico. Cavitação ou lesões císticas, abscesso, condensação lobar, lesões nodulares, derrames e pneumotórax são apresentações menos comuns.^[72] Infiltrados no lobo superior podem ser observados em pacientes com PCP que estão usando pentamidina aerossolizada.^[73]

- TC do tórax: a TCAR pode ser útil quando a radiografia torácica é normal na manifestação inicial.[74]
- O exame pulmonar com gálio-67 (Ga-67) é 90% a 100% sensível para PCP, mas a especificidade pode ser tão baixa quanto 20%. [75] Imagem com índio 111-ácido dietileno triamino pentacético (DTPA)-IgG (índio radioativo complexado com DTPA acoplado à IgG policlonal humana) é uma nova técnica para o diagnóstico da PPC.[76]

Biópsia

- A BTB e as biópsias obtidas via broncoscópico de fibra óptica com aspiração de lavagem broncoalveolar (LBA) tornaram-se o teste definitivo por meio do qual outros procedimentos diagnósticos são avaliados. As sensibilidades da BTB e do LBA para PCP variam de 66% a 98% e de 74% a 88%, respectivamente. Entretanto, o LBA e a BTB apresentam uma sensibilidade que se aproxima de 100%. [75]
- Biópsia pulmonar a céu aberto deve ser realizada quando todos os procedimentos não estabelecem um diagnóstico e a doença pulmonar é progressiva. O tratamento empírico algumas vezes é justificado em vez de procedimentos invasivos, embora a maioria dos médicos prefira obter um diagnóstico definitivo da PCP para garantir um tratamento apropriado.[77]

Toxoplasmose

Toxoplasmose pode manifestar sintomas de encefalite focal, incluindo cefaleia, confusão, convulsões ou fraqueza muscular e febre. Com menor frequência, há evidências de comprometimento multifocal de outro sistema de órgãos, como retinocoroidite ou pneumonia.[2]

Um diagnóstico presuntivo pode ser feito (com uma probabilidade de 90%) em um paciente com uma contagem de CD4+ abaixo de 100 células/microlitro e com:

- Soropositividade para anticorpo IgG contra *Toxoplasma gondii*
- Ausência de profilaxia prévia eficaz contra o toxoplasma
- Exame de imagem cerebral com padrão radiológico típico (como lesões múltiplas com realce em anel).

Nesses casos, a prática comum é o tratamento empírico para a toxoplasmose. Entretanto, se o paciente não responder à terapia empírica após 2 semanas, com base na melhora clínica e radiográfica, deve ser realizada uma biópsia do cérebro.[78]

Sorologia

- A soropositividade para anticorpos IgG antitoxoplasma torna o diagnóstico mais provável; no entanto, a ausência desses anticorpos não a exclui.

Punção lombar

- O líquido cefalorraquidiano (LCR) exibe pleocitose mononuclear leve e proteína elevada. A coloração de Giemsa pode exibir taquizoítos. A amplificação de ácido desoxirribonucleico (DNA) pode ser útil na detecção do *T gondii* no LCR.

Exames por imagem

- A TC e a ressonância magnética (RNM) devem ser consideradas; Ressonância magnética é mais sensível que TC.[79] A TC e a RNM do cérebro geralmente exibem lesões com realce em anel, frequentemente associadas a edema. Lesões múltiplas são mais comuns.[80]
- A TC por emissão de fóton único de tálio e a tomografia por emissão de pósitrons podem ser úteis na distinção entre toxoplasmose (ou outras infecções intracranianas) e linfoma do sistema nervoso central.[81] [82]

Biópsia cerebral (aberta ou estereotáxica)

- Produz um diagnóstico definitivo de toxoplasmose cerebral.

citomegalovírus (CMV)

A retinite é o quadro clínico mais comum na doença por CMV. O exame fundoscópico é útil.

Moscas volantes são comuns, e áreas de infarto, hemorragia, infiltrados retinianos brancos flocosos perivasculares e opacificação retiniana geralmente são observados.[83] Outras manifestações incluem colite (segunda mais comum), colangite, encefalite,[84] pneumonite e gastrite. Dor e fraqueza podem indicar a presença de polirradiculopatia por CMV.[85]

Investigações laboratoriais

- O hemograma completo pode exibir anemia, leucopenia ou trombocitopenia.
- Sorologia deve ser solicitada: anticorpos IgM específicos do CMV são sugestivos de soroconversão recente. Um aumento de 4 vezes ou mais nos títulos IgG específicos do CMV, em amostras pareadas obtidas pelo menos com 2 a 4 semanas de intervalo, é compatível com infecção.
- Outros exames a serem considerados incluem culturas de leucócitos de sangue periférico, ensaios de antigenemia para CMV que permitem a rápida detecção de proteínas do CMV nos leucócitos de sangue periférico (pp65), e a antigenemia parece estar correlacionada à viremia e à amplificação por reação em cadeia da polimerase.[86]

Infecção por Cryptococcus

Geralmente manifesta-se como uma meningite subaguda ou como meningoencefalite com febre, mal-estar e cefaleia. Entretanto, doença disseminada pode ocorrer, com ou sem meningite concomitante. Nesses casos, pode haver comprometimento pulmonar ou presença de lesões cutâneas.

Punção lombar

- A punção lombar deve ser realizada e a pressão de abertura do líquido espinhal deve ser medida, já que é elevada em até 75% dos pacientes (com pressões >200 mm de H₂O).
- Outros achados do LCR incluem proteína com discreta elevação, nível de glicose normal ou levemente baixo, número reduzido de linfócitos e numerosos organismos. Exame com tinta nanquim no LCR deve ser realizado. O antígeno criptocócico no LCR é quase sempre positivo em pacientes com meningite ou meningoencefalite.
- Avaliação do antígeno criptocócico sérico também deve ser considerada.

Hemoculturas

- Três quartos dos pacientes com criptococose associada à infecção por HIV apresentam hemoculturas positivas para *Cryptococcus neoformans*.[\[87\]](#)

Candidíase mucocutânea

Os pacientes podem apresentar infecção oral, esofágica ou vaginal. As manifestações incluem candidíase pseudomembranosa (candidíase bucal) com sensação de paladar alterada e/ou dificuldade de engolir líquidos e sólidos; odinofagia ou disfagia na doença esofágica e na doença vaginal, eritema com secreção branca espessa, prurido intenso, secreção aquosa para leitosa, dispareunia e edema dos lábios e vulva com lesões periféricas pustulopapulares discretas. Terapia empírica antifúngica é justificada; no entanto, se ela falhar, outros diagnósticos como CMV, vírus do herpes simples e ulceração esofágica idiopática devem ser considerados.[\[88\]](#)

Investigações laboratoriais

- Uma raspagem para exame microscópico de formas de levedura, utilizando uma preparação de hidróxido de potássio (KOH) a 10%, pode exibir achados característicos, incluindo pseudo-hifas e leveduras de brotamento.
- Geralmente as culturas não são necessárias, a menos que as lesões não se resolvam com o tratamento antifúngico.

Exames por imagem

- Endoscopia digestiva alta é útil no diagnóstico de candidíase esofágica.[\[89\]](#) [\[90\]](#)
- A esofagografia baritada é de utilidade limitada, já que a aparência radiográfica isolada não pode determinar a causa das lesões.

Fatores de risco

Fortes

soroconversão pós-HIV com qualquer contagem de células CD4+

- A tuberculose (TB) pode ocorrer após a soroconversão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e ao longo da evolução da doença do HIV, incluindo após o início da terapia antirretroviral (TAR). A incidência de TB dobra no primeiro ano após a soroconversão do HIV.[\[29\]](#) [\[30\]](#)
- O risco posterior de TB aumenta à medida que a contagem de células CD4+ diminui.[\[31\]](#)

contagem de CD4+ abaixo de 200 células/microlitro

- Pacientes com contagem de CD4+ menor que 200 células/microlitro têm risco elevado de pneumonia infecciosa por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ou candidíase. A ocorrência de candidíase bucal ou febre aumenta de maneira significativa e independente o risco de PCP nesses pacientes.[\[32\]](#)

contagem de CD4+ abaixo de 100 células/microlitro

- A encefalite toxoplásmica geralmente ocorre em pacientes infectados por HIV com contagem de CD4+ abaixo de 100 células/microlitro e quase sempre é causada pela reativação de uma infecção crônica. Entre 10% e 40% dos pacientes infectados por HIV nos EUA têm anticorpos contra o *Toxoplasma gondii*.[\[33\]](#)

contagem de CD4+ abaixo de 50 células/microlitro

- Mais de três quartos dos casos de *Cryptococcus* associados a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) se desenvolvem quando a contagem de CD4+ cai para um nível abaixo de 50 células/microlitro.[34] A incidência é maior entre os pacientes com AIDS na África e no Sudeste Asiático que nos EUA, enquanto parece ser menos frequente na Europa que nos EUA.[35]
- Os pacientes com AIDS que apresentam uma contagem de CD4+ abaixo de 50 células/microlitro têm maior risco de evoluir para doença invasiva de órgãos pelo citomegalovírus.
- O risco de evolução para infecção disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* está inversamente correlacionado aos valores absolutos da contagem de CD4+.[36]

ausência de terapia antirretroviral (TAR) ou falha da TAR

- Todas as infecções oportunistas são mais prováveis em: pacientes que não receberam TAR; no período após o início da TAR, sendo resultante de uma resposta inflamatória do hospedeiro, a qual antes não existia; ou pacientes nos quais a TAR falhou devido à resistência viral.[37]

homens que fazem sexo com homens

- Os anticorpos IgG contra o citomegalovírus são detectáveis em mais de 90% dos homens que fazem sexo com homens e que são infectados por HIV.[38]

raça negra ou hispânica, uso de drogas intravenosas

- Os anticorpos IgG contra o CMV são detectáveis em aproximadamente 75% dos usuários de drogas injetáveis que são infectados por HIV.[38]
- Pessoas infectadas por HIV de raça negra ou hispânica que usam drogas intravenosas têm um risco elevado de tuberculose.[39]

fatores sociais (pobreza, aglomerações, desabrigados, desnutrição)

- Fatores de má condição social estão associados a um risco elevado para tuberculose (TB). Em pessoas com HIV e coinfeção por *Mycobacterium tuberculosis*, o risco anual de evoluir para TB ativa é de cerca de 5% a 10%.[40]

falta de tratamento preventivo para tuberculose (TB) latente e anergia

- Associada com um risco elevado de TB ativa em pessoas infectadas por HIV, particularmente naquelas com uma contagem de CD4+ abaixo de 500 células/microlitro.[41]

Fracos

tabagismo

- Predispõe a transmissão por via oral de *Candida*. Entretanto, ainda não é claro se o tabagismo aumenta o risco de candidíase. Em homens com HIV e com CD4+ inicial acima de 200 células/microlitro, o tabagismo aumentou o risco de candidíase oral em 40%. Entretanto, não foi constatado que o tabagismo seja um fator de risco para os pacientes com CD4+ inicial abaixo de 200 células/microlitro.[42] [43]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

ausência de terapia antirretroviral (TAR) ou falha da TAR (comum)

- Os pacientes que não estão recebendo ou que não respondem à TAR têm maior probabilidade de desenvolver infecções oportunistas.[37]

febre (comum)

- Em pacientes infectados pelo HIV com febre de causa indeterminada, devem se feitos estudos de diagnóstico para tuberculose extrapulmonar.[91]
- Nos EUA, o complexo *Mycobacterium avium* disseminado é a principal causa de febre de origem desconhecida associada ao HIV e, geralmente, causa febre, sudorese noturna, perda de peso, anemia e níveis séricos elevados de fosfatase alcalina.[92] [93]
- Em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), a febre geralmente é acompanhada por tosse seca e dispneia.[94]
- O citomegalovírus é responsável por 5% dos casos de febre indeterminada prolongada em pacientes infectados por HIV.[95]
- A encefalite toxoplásmica pode apresentar-se com febre, a qual é geralmente acompanhada por cefaleia e estado mental alterado.[96]
- A meningite subaguda ou a meningoencefalite manifesta-se com febre, mal-estar e cefaleia.
- A febre pode estar ausente em algumas infecções oportunistas relacionadas ao HIV, especialmente as causadas por *Cryptococcus* e ocasionalmente por PCP.

cefaleia e estado mental alterado (comum)

- Na doença criptocócica ou na meningoencefalite subaguda, esses sintomas podem manifestar-se por várias semanas e podem ser acompanhados por febre e mal-estar.[97]
- Meningite tuberculosa pode manifestar-se com febre, letargia, perda de peso, alterações de comportamento, cefaleia e vômitos. Um atraso no diagnóstico ocasionará deficits neurológicos, perda de consciência ou convulsões.[98]
- Encefalite focal com cefaleia e confusão é comum em toxoplasmose.[97] [96]
- O citomegalovírus pode causar encefalite.

dispneia ou tosse (comum)

- Sugestivo de tuberculose ou infecção de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, principalmente se for por esforço.
- Raramente, a toxoplasmose pode causar pneumonia.[2]
- O citomegalovírus pode causar pneumonite.

dor abdominal, diarreia, perda de peso (comum)

- Estes são os sintomas mais comuns do complexo *Mycobacterium avium* disseminado e, geralmente, antecedem o início da febre.[93] A hemorragia digestiva é uma apresentação incomum.[61]
- Na doença por citomegalovírus, a diarreia é o sintoma gastrointestinal de invasão tecidual mais comum.[85] A colangite e a gastrite são manifestações menos comuns.

disfagia (comum)

- A candidíase orofaríngea (COF) pode manifestar-se com sensação de queimação, de paladar alterado e dificuldade de engolir líquidos e sólidos.
- No comprometimento esofágico, há disfagia e odinofagia; no entanto, 40% dos pacientes com comprometimento esofágico podem ser assintomáticos. A doença esofágica pode manifestar-se sem COF concomitante. Um teste empírico da terapia antifúngica é justificado; no entanto, se falhar, outros diagnósticos como o de citomegalovírus, vírus do herpes simples e ulceração esofágica idiopática devem ser considerados.[88]

linfadenopatia (comum)

- Linfadenopatia focal e/ou linfadenite decorrente de complexo *Mycobacterium avium* podem ser observadas logo após o início do tratamento antirretroviral como resultado da restauração da função imune (síndrome inflamatória da reconstituição imune).
- Os linfonodos cervicais, intra-abdominais e mediastinais são comumente mais afetados. A resposta inflamatória exacerbada resulta em leucocitose.[99]

moscas volantes e cegueira (comum)

- A coriorretinite por citomegalovírus (CMV) é a manifestação mais comum da doença por CMV em pacientes infectados por HIV.[100]
- A endoftalmite é raramente causada pelo complexo *Mycobacterium avium* disseminado.[61]

hemorragia ocular (comum)

- O exame de fundoscopia é indicado em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) que apresentam uma contagem de CD4+ abaixo de 50 células/microlitro.[100]
- Na retinite por citomegalovírus (CMV): presença de hemorragias.
- Na coriorretinite toxoplásmica: lesões bilaterais multifocais que geralmente são mais confluentes, espessas e opacas que aquelas causadas por CMV.[101]

alterações na mucosa (comum)

- Placas brancas na mucosa oral, gengivas ou língua são típicas de candidíase pseudomembranosa oral (candidíase bucal). A candidíase atrófica aguda (mucosa eritematosa) ou a candidíase hiperplásica crônica (leucoplasia) são menos comuns.[90]
- Eritema vaginal com secreção branca espessa, prurido intenso, secreção aquosa para leitosa, dispareunia e edema dos lábios e vulva com lesões periféricas pustulopapulares discretas são observadas na candidíase vaginal.
- O complexo *Mycobacterium avium* disseminado raramente resulta em ulceração palatal e gengival.[59]

Outros fatores de diagnóstico

hepatoesplenomegalia (comum)

- Sugestivo de complexo *Mycobacterium avium* disseminado.

dessaturação de oxigênio induzida por exercício (comum)

- Entre os pacientes com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* confirmada, 94% daqueles com baixa pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂) mostraram dessaturação na oximetria ao exercício, assim como 80% daqueles com pressão de oxigênio normal em repouso, enquanto que apenas 10% dos pacientes com outras afecções torácicas e HIV exibiram dessaturação significativa.[70]

cianose (incomum)

- Em casos graves de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, a cianose perioral, de extremidades e de mucosas pode ser evidente.

visão turva e fotofobia (incomum)

- A coriorretinite toxoplásmica manifesta-se com visão turva, escotoma, dor ou fotofobia.[\[101\]](#)

papiledema (incomum)

- Na meningite criptocócica, o papiledema pode estar presente no exame fundoscópico.[\[97\]](#)

meningismo, achados neurológicos focais (incomum)

- Na meningite criptocócica, os sinais são geralmente ausentes, mas podem incluir nível de consciência deprimido, alterações dos nervos cranianos e outros achados neurológicos focais.
- As manifestações de encefalite toxoplásmica incluem: convulsões, anormalidades nos pares do nervo craniano, defeitos de campo visual, distúrbios sensoriais, disfunção cerebelar, meningismo, distúrbios de movimento e distúrbio neuropsiquiátrico.[\[96\]](#)

dor e fraqueza (incomum)

- Pode indicar a presença de polirradiculopatia por citomegalovírus.[\[85\]](#)

dor nos ossos e nas articulações (incomum)

- Manifestação incomum de complexo *Mycobacterium avium* disseminado.[\[60\]](#)

lesões cutâneas (incomum)

- O eritema nodoso (nódulos eritematosos elevados e dolorosos sobre a região pretibial) é uma manifestação incomum de tuberculose extrapulmonar.
- Lesões cutâneas papulares umbilicadas podem raramente ser observadas na infecção disseminada por *Cryptococcus*.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
contagem de células CD4+ <ul style="list-style-type: none"> • Tuberculose pode ocorrer durante todo o ciclo da doença do HIV, mas o risco aumenta quando a contagem de CD4+ diminui.[31] A pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> e a candidíase são mais prováveis quando a contagem de CD4+ está abaixo de 200 células/microlitro, enquanto a toxoplasmose tipicamente ocorre quando a contagem de CD4+ está abaixo de 50 células/microlitro. O citomegalovírus e o complexo <i>Mycobacterium avium</i> são encontrados com contagem de CD4+ abaixo de 50 células/microlitro.[2] 	variável

Exame	Resultado
<p>coloração e cultura do escarro</p> <ul style="list-style-type: none"> Três amostras de escarro obtidas em 3 dias consecutivos devem ser examinadas para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e submetidas a cultura para micobactérias. Cinco por cento dos pacientes infectados pelo HIV com tuberculose pulmonar (TB) têm resultados positivos, apesar de uma radiografia torácica normal.[91] [102] A sensibilidade da baciloscopia do escarro para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e o complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) foi de 56.8% e 33.3%, respectivamente.[103] A coloração por azul de toluidina O (TBO) tem uma sensibilidade aceitável e uma especificidade muito alta nas amostras de escarro. Portanto, em cenários de poucos recursos, a coloração TBO do escarro é o método diagnóstico mais prático e barato a ser recomendado para pacientes infectados por HIV com alto risco de pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPC).[104] A indução do escarro (por inalação de solução salina hipertônica) deve ser realizada se uma amostra não puder ser obtida. A sensibilidade do exame de escarro induzida para a PCP é de 74% a 77% e o valor preditivo negativo é de 58% a 64%.[71] Considerando o valor preditivo negativo relativamente baixo da indução de escarro, um procedimento diagnóstico invasivo geralmente é necessário para confirmar o diagnóstico de PCP em um paciente cujos exames de escarro são negativos. 	<p>a coloração para BAAR e a cultura micobacteriana são positivas na TB e no MAC; a coloração com azul de toluidina (TBO) é positiva na PCP</p>
<p>hemoculturas</p> <ul style="list-style-type: none"> Geralmente, são suficientes duas hemoculturas para a detecção do complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) disseminado. Uma hemocultura identifica 91% dos pacientes com bacteremia por MAC, enquanto uma segunda hemocultura aumenta a taxa de identificação para 98%.[105] Entretanto, até 6 semanas de cultura podem ser necessárias, o que limita sua utilidade clínica. Três quartos dos pacientes com criptococose associada à infecção por HIV apresentam hemoculturas positivas para <i>Cryptococcus neoformans</i>. [87] As hemoculturas podem ser úteis se houver suspeita de doença disseminada na ausência de meningite. 	<p>pode ser positiva em infecção criptocócica ou do MAC</p>
<p>adenosina desaminase</p> <ul style="list-style-type: none"> Dosagem de adenosina desaminase no líquido pleural é um teste rápido e barato que estabelece o diagnóstico de TB pleural.[55] A sensibilidade da adenosina desaminase foi de 94% e a especificidade de 95% em pacientes infectados por HIV, independentemente das contagens de CD4, quando o valor de corte era de 30 u/L.[56] 	<p>elevado</p>
<p>Culturas de citomegalovírus (CMV)</p> <ul style="list-style-type: none"> Sangue, outros fluidos ou amostras teciduais; o teste pode ser realizado usando o tubo convencional de cultura celular ou método shell vial.[107] 	<p>presença ou ausência de efeitos citopáticos</p>
<p>sorologia para CMV</p> <ul style="list-style-type: none"> O teste é feito pelo uso de um ensaio de imunoabsorção enzimática. A utilidade da sorologia para CMV é limitada, uma vez que a doença invasiva é mais comumente decorrente da reativação que da infecção primária. 	<p>título CMV-IgM (imunoglobulina M) é indicativo de infecção aguda; título CMV-IgG (imunoglobulina G) sugere infecção prévia</p>

Exame	Resultado
cultura de leucócitos de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> Considerar como parte da investigação da infecção por CMV. 	positiva para CMV
proteínas do CMV na antigenemia dos leucócitos de sangue periférico (pp65) <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes HIV positivos têm uma porcentagem maior de antigenemia positiva com resultados negativos de cultura em comparação com pacientes receptores de transplante, nos quais ambas as técnicas de diagnóstico frequentemente são positivas.[107] O teste tem utilidade limitada no diagnóstico da doença do CMV aguda. Pode ser útil em pacientes com uma alta probabilidade de doença do CMV, com base nos sintomas e na contagem de células CD4. O uso de um corte de 50 células e a inclusão de apenas pacientes com sintomas de CMV e CD4 abaixo de 100 células/microlitro melhora a precisão do teste (sensibilidade [60%], especificidade [91%], valor preditivo positivo [VPP] [60%] e valor preditivo negativo [VPN] [91%]).[109] 	número de células pp65 positivas/150,000 a 200,000 células
reação em cadeia da polimerase quantitativa para CMV <ul style="list-style-type: none"> A reação em cadeia da polimerase quantitativa do CMV pode ser mais bem empregada para definir, em vez de descartar, a doença do CMV em indivíduos infectados por HIV que apresentam risco elevado. Quando o corte está no limite de detecção do teste da viremia do CMV (400 cópias/mL), a sensibilidade e o valor preditivo negativo do teste são 47% e 70%, respectivamente.[86] 	número de cópias genômicas do CMV por volume de amostra ou reação em cadeia da polimerase
sorologia para Toxoplasma gondii <ul style="list-style-type: none"> A presença de anticorpos IgM anti-T gondii não indica necessariamente uma infecção adquirida recentemente, já que eles podem permanecer elevados por mais de 1 ano. Uma infecção recente por T gondii é provável quando amostras seriadas obtidas com pelo menos 3 semanas de intervalo e testadas em paralelo revelam um aumento de pelo menos 4 vezes nos títulos de IgG.[110] 	IgM e IgG anti-T gondii sugerem infecção recente e passada, respectivamente
antígeno polissacarídeo criptocócico <ul style="list-style-type: none"> Muito específico; a sensibilidade é maior que 90%. Os altos títulos iniciais do líquido cefalorraquidiano (LCR)(≥1:1024) são um marcador de prognóstico desfavorável e correspondem a uma carga elevada do organismo. Os títulos do antígeno no LCR caem após o tratamento bem-sucedido.[97] 	do soro ou do líquido cefalorraquidiano (LCR); título acima de 1:4
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> A anemia é comum em pacientes infectados por HIV com infecções oportunistas. No complexo Mycobacterium avium disseminado, a anemia é um fator preditor negativo importante para a sobrevida, sendo geralmente profunda e acompanhada por leucopenia e trombocitopenia.[120] [121] 	anemia, geralmente acompanhada de leucopenia e trombocitopenia
testes da função hepática <ul style="list-style-type: none"> A fosfatase alcalina é elevada em pacientes infectados por HIV com complexo Mycobacterium avium[122] ou doença hepatobiliar por CMV. Na hepatite por CMV, geralmente é acompanhada por elevação de alanina aminotransferase e de aspartato aminotransferase.[123] 	elevado

Exame	Resultado
lactato desidrogenase (LDH) <ul style="list-style-type: none"> Elevada no complexo Mycobacterium avium e frequentemente elevada na pneumonia por Pneumocystis jirovecii (PPC). Determinações seriadas da LDH durante o tratamento bem-sucedido da PPC mostram um declínio gradual nos níveis de LDH. Portanto, ela pode servir como um indicador prognóstico na PPC. Entretanto, a LDH elevada deve ser interpretada com cuidado, pois ela também está elevada em pacientes com várias outras doenças pulmonares, como TB pulmonar e outras pneumonias bacterianas.[69] [122] 	elevado
gasometria arterial <ul style="list-style-type: none"> A PaO₂ e o P(A-a)O₂ estão correlacionados ao prognóstico. Um P(A-a)O₂ maior que 35 mmHg ou uma PaO₂ menor que 70 mmHg estão associados a um desfecho mais desfavorável e são uma indicação para corticoterapia adjuvante.[65] Hipoxemia pode estar presente no CMV.[124] 	aumento do gradiente alveolar-arterial de oxigênio, P(A-a)O ₂ ; valores da PaO ₂ variam muito, dependendo da gravidade da doença
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizada em qualquer paciente infectado por HIV com sintomas pulmonares. Os achados em pacientes infectados por HIV com tuberculose (TB) e uma contagem de CD4 acima de 200 células/microlitro: infiltrações de lobo superior e cavitação; uma contagem de CD4 abaixo de 200 células/microlitro: adenopatia mediastinal é comum e provavelmente reflete uma resposta imune ineficaz.[3] [91] A prevalência de radiografias torácicas normais em pacientes com pneumonia por Pneumocystis jirovecii (PPC) confirmada é de aproximadamente 10%.[94] Várias manifestações radiográficas atípicas foram relatadas, incluindo densidades nodulares e lesões cavitárias. Pneumotórax pode ocorrer e seu manejo geralmente é difícil.[125] Se a radiografia torácica for normal, mas houver suspeita de PCP, uma tomografia computadorizada (TC) de alta resolução ou exames de medicina nuclear devem ser solicitados. A radiografia torácica pode ser usada para monitoramento subsequente da melhora.[124] 	variável; tuberculose (TB): infiltrados no lobo superior e cavitação ou adenopatia mediastinal; PCP: infiltrados difusos bilaterais começando nas regiões peri-hilares; CMV: infiltrado intersticial
tomografia computadorizada (TC) de crânio <ul style="list-style-type: none"> Deve ser solicitada para todos os pacientes com estado mental alterado. Na toxoplasmose, as lesões tendem a comprometer os gânglios da base e a junção corticomedular hemisférica.[131] Na meningite criptocócica, os achados da TC incluem nódulo único ou nódulos múltiplos (criptococomas), edema cerebral ou hidrocefalia.[97] 	encefalite por toxoplasma: múltiplas, bilaterais, hipodensas, lesões com realce em anel; doença criptocócica: normal ou pode exibir realce meníngeo; meningite de tuberculose: tuberculomas, realce basal pós-contraste, hidrocefalia e infartos

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste de amplificação de ácido nucleico de tuberculose (TB) <ul style="list-style-type: none"> Podem detectar sequências de ácidos nucleicos características dos organismos no complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, permitindo um rápido diagnóstico. O Teste Direto de Amplificação do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e o Teste Amplicor para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Amplicor) foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para uso em amostras respiratórias em pacientes que ainda não haviam sido tratados anteriormente para TB. 	positivo em infecção por TB
ensaio de liberação de IFN gama (IGRA) <ul style="list-style-type: none"> Foram desenvolvidos ensaios que detectam a liberação de gamainterferona em resposta a peptídeos específicos (IGRAs) do <i>M tuberculosis</i> para o diagnóstico de TB ativa e latente (ITBL). As evidências sugerem que os IGRAs têm uma especificidade maior (92% a 97%) que o teste tuberculínico (TT). Entretanto, a imunossupressão relacionada ao HIV pode estar associada a resultados falso-negativos. Os IGRAs podem ser usados em combinação com o TT para melhorar a sensibilidade e especificidade para a detecção de ITBL. 	positivo em infecção por TB
lavagem broncoalveolar (LBA) <ul style="list-style-type: none"> Em pacientes incapazes de produzir escarro, pode ser necessária uma broncoscopia. A coloração com azul de toluidina O (TBO) tem uma sensibilidade aceitável e uma especificidade muito alta nas amostras de LBA. Na pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP), a combinação de biópsia transbrônquica e LBA tem uma sensibilidade que se aproxima de 100% e tornou-se o procedimento diagnóstico definitivo. O pneumologista deve ter cautela extra ao realizar o LBA se houver suspeita de TB.[75] [104] [106] 	a coloração TBO é positiva na PCP; pode ser positiva na criptococose disseminada
raspagens orofaríngeas (solução de hidróxido de potássio [KOH]) e cultura <ul style="list-style-type: none"> A preparação da lâmina com hidróxido de potássio a 10% (KOH) pode confirmar o diagnóstico. Pseudo-hifas e leveduras de brotamento são achados característicos. As culturas isoladas não são diagnósticas, pois a colonização é comum, e geralmente elas não são necessárias, a menos que as lesões não se resolvam com o tratamento antifúngico.[108] 	presença de espécies de <i>Candida</i>
Análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) <ul style="list-style-type: none"> Devido ao risco de hérnia cerebral se houver efeito de massa, deve-se ter cautela ao considerar a punção lombar.[110] A contagem de leucócitos no LCR pode ser normal. Infecção por toxoplasmose: a coloração de Giemsa pode exibir taquizoítos. Meningite criptocócica: o teste de coloração com tinta nanquim é positivo em 70% a 90% dos pacientes infectados por HIV. A cultura do LCR requer de 48 a 72 horas. A pressão de abertura no LCR é elevada em até 75% dos pacientes; pressões do LCR acima de 250 mm de H₂O podem requerer drenagem de grande volume de LCR.[97] [111] 	encefalite toxoplásmica: pleocitose leve de predominância mononuclear e proteína elevada; meningite criptocócica: leucócitos elevados com linfocitose, proteína elevada e glicemia baixa

Exame	Resultado
<p>reação em cadeia da polimerase: amostra respiratória para TB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fornece um rápido diagnóstico para confirmar a infecção em esfregaços positivos. • Deve ser realizada em pacientes infectados por HIV com esfregaços positivos, nos quais a suspeita clínica de TB é alta, e os resultados irão influenciar a decisão de instituir a terapia. São aprovados apenas em amostras do trato respiratório com pacientes positivos para bacilos álcool-ácido resistentes que receberam tratamento anti-TB por menos de 7 dias.[30] [112] [113] [114] 	positiva
<p>reação em cadeia da polimerase: LCR, líquido LBA e amostra do humor vítreo e aquoso para T gondii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser útil no diagnóstico de toxoplasmose. A reação em cadeia da polimerase no LCR tem uma sensibilidade que varia de 12% a 70% e uma especificidade de aproximadamente 100% em pacientes com encefalite toxoplásmica. Uma reação em cadeia da polimerase positiva nos tecidos cerebrais não indica necessariamente uma infecção ativa, pois os cistos teciduais persistem no cérebro por muito tempo após a infecção aguda.[115] 	positiva
<p>Reação em cadeia da polimerase: amostra cerebral para o vírus John Cunningham (JC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A detecção do DNA do vírus JC no LCR é específica para a leucoencefalopatia multifocal progressiva. Embora o LCR apresente sensibilidade mais baixa como material de teste em comparação com o tecido cerebral, o uso do LCR é preferível, pois os procedimentos de amostragem necessário são menos invasivos.[116] 	positiva
<p>aspirado e cultura da medula óssea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Em geral, útil no diagnóstico de complexo Mycobacterium avium disseminado e TB. A sensibilidade diagnóstica das culturas de medula óssea pode não ser maior que a sensibilidade das hemoculturas nesses pacientes, mas o exame histopatológico das amostras de medula óssea resulta na identificação relativamente rápida de infecções em alguns pacientes que apresentam cultura negativa.[117] 	granulomas; organismo observado em coloração para bacilos álcool-ácido resistentes
<p>aspirado ou biópsia de linfonodos</p> <ul style="list-style-type: none"> • A aspiração por agulha fina ou a biópsia de linfonodos permite um diagnóstico específico em 100% dos pacientes com linfadenite focal decorrente do complexo Mycobacterium avium.[118] 	granulomas; organismo observado em coloração para bacilos álcool-ácido resistentes

Exame	Resultado
biópsia tecidual <ul style="list-style-type: none"> Deve ser considerada quando todos os procedimentos realizados não firmaram diagnóstico e o processo pulmonar é progressivo. Em pacientes com suspeita de TB, pode ser necessária a biópsia transbrônquica ou de um local extrapulmonar (por exemplo, medula óssea, coluna vertebral). No exame patológico, granulomas tuberculosos são detectados em 60% a 100% dos casos, dependendo do estado imunológico do paciente e do local da amostra.[58] A amostra obtida também deve ser examinada para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e cultivada para micobactéria. Se houver suspeita de pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> e o escarro for negativo, devem ser consideradas a broncoscopia e a biópsia transbrônquica. Biópsia pulmonar a céu aberto deve ser realizada quando todos os procedimentos não tiverem estabelecido o diagnóstico e a doença pulmonar for progressiva. Os pacientes com afecção clínica sugestiva de doença do CMV tecidual invasiva devem ter uma amostra tecidual (fígado, mucosa intestinal, pulmão) obtida por biópsia para a detecção do CMV.[119] 	tuberculose (TB): granuloma, visualização de BAAR; CMV: demonstração de inclusões citoplasmáticas e intranucleares específicas do CMV no fígado, na mucosa intestinal ou em amostras pulmonares
biópsia do cérebro <ul style="list-style-type: none"> Pode fornecer um diagnóstico definitivo de encefalite toxoplásmica. Os achados da biópsia cerebral excisional variam de reação granulomatosa com gliose e nódulos microgliais até encefalite necrosante. A presença de taquizoítos ou cistos envoltos por inflamação é considerada diagnóstica.[96] 	encefalite toxoplásmica: presença de taquizoítos ou cistos envoltos por inflamação
TC do abdome <ul style="list-style-type: none"> Solicitada em pacientes com dor abdominal ou se houver suspeita de complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) disseminado. Em TB abdominal a TC geralmente mostra ascite e espessamento omental.[91] [126] Hepatomegalia, esplenomegalia e um pequeno espessamento da parede também podem ser observados.[127] 	TB abdominal: lesões viscerais e linfadenopatia intra-abdominal com necrose; MAC disseminado: aumento dos linfonodos intra-abdominais mesentéricos e/ou retroperitoneais
TC de alta resolução (TCAR) do tórax <ul style="list-style-type: none"> Quando os achados da radiografia torácica são normais, a TCAR, que é mais sensível que a radiografia torácica, pode revelar opacidades em vidro fosco mais leves ou outras lesões mais sutis. A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da TCAR para o diagnóstico de pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPC) são 100%, 83.3%, 90.5% e 100%, respectivamente. A TCAR é um método confiável para diferenciar PCP de outros processos infecciosos em pacientes HIV positivos, além de ser um bom método para descartar PCP.[125] [128] [129] Os achados incluem: opacidades em vidro fosco bilaterais, condensação irregular bilateral e múltiplos nódulos ou áreas de condensação semelhantes a massas.[130] As opacidades em vidro fosco podem ser homogêneas (24% dos episódios), podem abranger a periferia pulmonar (41%) ou podem exibir um padrão mosaico (29%). Outros achados podem incluir: reticulação, aparência de árvore em brotamento, condensação ou lesões císticas.[130] 	PCP: opacidades em vidro fosco; CMV: alterações parenquimais e intersticiais difusas

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> • É mais sensível que a TC e constitui a técnica de imagem preferida, especialmente em pacientes com anormalidades neurológicas focais. Os pacientes com apenas uma lesão ou sem lesão aparente na TC devem ser submetidos a uma RNM para determinar se há mais de uma lesão.[79] • A RNM é mais sensível para a detecção de múltiplos nódulos aumentados dentro do parênquima cerebral, das meninges, dos gânglios da base e do mesencéfalo.[97] 	encefalite toxoplásmica: lesões cerebrais focais solitárias ou múltiplas; doença criptocócica: nódulos múltiplos aumentados
exame de imagem do pulmão com gálio-67 (Ga-67) <ul style="list-style-type: none"> • A cintilografia do pulmão com gálio-67 (Ga-67) é 90% a 100% sensível para pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPC), mas a especificidade pode chegar a ser 20%.[76] 	captação positiva na PCP
varredura com índio 111-ácido dietileno triamino pentacético (DTPA)-IgG <ul style="list-style-type: none"> • O exame de imagem com índio 111-DTPA-IgG combinado com a IgG policlonal humana é a técnica mais nova para o diagnóstico da pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>. [76] 	captação positiva na PCP
tomografia computadorizada por emissão de fóton único com tálio e PET <ul style="list-style-type: none"> • Útil para a distinção entre linfoma do sistema nervoso central (SNC) e processos infecciosos em pacientes infectados por HIV com lesões cerebrais focais.[81] 	captação elevada é um indicador de malignidade (linfoma do sistema nervoso central [SNC])
endoscopia digestiva alta e colonoscopia <ul style="list-style-type: none"> • Na biópsia, são identificadas inclusões intranucleares do CMV no tecido de granulação densamente inflamado da base da úlcera.[132] • Na candidíase esofágica, os achados patológicos incluem: epitélio escamoso hiperqueratótico hiperplásico com descamação superficial e células inflamatórias, com infiltração de elementos fúngicos.[133] 	colite por CMV: as lesões variam de erosões puntiformes ou superficiais até ulcerações profundas, com mucosa intermediária granular e friável

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> O quadro clínico pode parecer similar a infecções não relacionadas ao vírus HIV da pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPC), <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, citomegalovírus ou até mesmo a pneumonia adquirida na comunidade. A história clínica (incluindo o grau de imunossupressão), os achados físicos e a presença de doença extrapulmonar podem auxiliar no diagnóstico da causa subjacente. A pneumonia bacteriana é a pneumonia oportunista associada ao HIV mais comum nos EUA e substituiu a PPC como a infecção respiratória oportunista encontrada com maior frequência. Em todo o mundo, a tuberculose domina o quadro clínico.^[134] 	<ul style="list-style-type: none"> A natureza e distribuição dos achados pulmonares na radiografia torácica, a contagem de CD4+, a cultura e coloração de Gram do escarro e a tomografia computadorizada do tórax podem ser necessárias para um diagnóstico definitivo.
Diarreia	<ul style="list-style-type: none"> A manifestação comum em pacientes infectados por HIV com enterocolite provocada por bactérias, incluindo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e complexo <i>Mycobacterium avium</i>, parasitas ou citomegalovírus. A história clínica, incluindo o grau de imunossupressão, natureza e duração dos sintomas, medicamentos concomitantes, viagem e outras exposições podem ajudar a diferenciar a causa subjacente. 	<ul style="list-style-type: none"> Contagem de CD4+, pesquisa de leucócitos nas fezes, coprocultura para patógenos entéricos bacterianos, ovos e parasitas; exame para detecção da toxina do <i>Clostridium difficile</i>; exame de fezes com coloração álcool-ácido resistente (<i>Cryptosporidium</i>, <i>Cyclospora</i> e <i>Isospora</i>), pelo menos 3 vezes. Avaliação endoscópica com biópsia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Meningite	<ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmose, criptococose, infecção micobacteriana (principalmente tuberculose) e leucoencefalopatia multifocal são os IOs mais comuns envolvendo o sistema nervoso central. O grau de imunossupressão, a presença de convulsões, a cefaleia, o processo focal versus não focal e o distúrbio da função cognitiva podem ser úteis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Contagem de CD4+, líquido cefalorraquidiano (LCR) abertura de pressão e análise, incluindo a contagem de células, coloração com nanquim, coloração de bacilos álcool-ácido resistentes; reação em cadeia da polimerase do LCR, antígeno criptocócico no LCR e soro; TC e RNM cerebrais.
Hepatite	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatite viral (vírus da Hepatite A, vírus da Hepatite B, vírus da Hepatite C), complexo Mycobacterium avium, tuberculose, criptococose e toxoplasmose podem ter um quadro clínico similar. A história clínica, incluindo o grau de imunossupressão, pode auxiliar a diferenciar a causa subjacente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorologias para hepatite, níveis de fosfatase alcalina (FAL), hemocultura para bacilos álcool-ácido resistentes, biópsia do fígado.
Esofagite	<ul style="list-style-type: none"> • O quadro clínico pode parecer similar ao da candidíase, do vírus do herpes simples, do citomegalovírus, de úlceras esofágicas idiopáticas e menos comumente do complexo Mycobacterium avium e da tuberculose. A história clínica, incluindo o grau de imunossupressão, e a inspeção da orofaringe (candidíase bucal, úlceras) podem ser úteis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação endoscópica com biópsia da mucosa; contagem de CD4+.
Retinite	<ul style="list-style-type: none"> • As causas em pessoas infectadas pelo HIV incluem citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis, herpes simplex vírus ou vírus varicela-zoster. A história clínica (incluindo o grau de imunossupressão) e os achados físicos, incluindo a doença extraocular, podem ser úteis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exame oftalmológico (fundoscópico), contagem de CD4+.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Febre de origem desconhecida	<ul style="list-style-type: none"> Tuberculose e complexo Mycobacterium avium, citomegalovírus, linfomas, toxoplasmose e criptococose geralmente se manifestam com febre. A história deve ser detalhada, incluindo viagens e exposições. Exame físico com ênfase na cavidade oral, pele, seios nasais, olhos, pulmões, linfonodos e área perianal. 	<ul style="list-style-type: none"> Exame de sangue e contagem de linfócitos; hemoculturas para bacilos álcool-ácido resistentes; exames sorológicos, radiografia torácica; exame de fezes; biópsia do pulmão, da medula óssea e do fígado para culturas e exames citológicos; exames de imagem do crânio (TC ou RNM).
Linfadenopatia	<ul style="list-style-type: none"> Infecção primária por HIV, doenças micobacterianas, incluindo tuberculose e complexo Mycobacterium avium, herpes, citomegalovírus, criptococos, sífilis, toxoplasma e linfoma não Hodgkin podem causar linfadenopatia generalizada. Exposições, histórico de viagens recentes, medicamentos, grau de imunodeficiência e sintomas constitucionais são importantes. O local, tamanho, consistência, aderência (ou não), sensibilidade dos linfonodos e esplenomegalia podem ser úteis. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo, radiografia torácica, biópsia de linfonodo para culturas e exames citológicos, hemoculturas, incluindo bacilos álcool-ácido resistentes.

Critérios de diagnóstico

Tuberculose (TB)[2]

Pessoas com infecção TB latente são assintomáticas.

A manifestação da TB ativa em pessoas infectadas por vírus da imunodeficiência humana (HIV) depende do grau de imunossupressão.

A TB pulmonar manifesta-se com sinais e sintomas de doenças pulmonares combinados com achados radiográficos do tórax e baciloscopia do escarro e cultura positivos para bacilos álcool-ácido resistentes.

Infiltrados no lobo superior, com ou sem cavitação são típicos em pacientes infectados por HIV com uma contagem de CD4+ acima de 200 células/microlitro, enquanto a adenopatia mediastinal é comum em pacientes com contagem de CD4+ abaixo de 200 células/microlitro.[91]

A TB extrapulmonar que afeta linfonodos, rins, fígado, trato gastrointestinal ou sistema nervoso central (SNC) pode ser observada em pacientes infectados por HIV gravemente imunocomprometidos.

Doença por complexo *Mycobacterium avium* (MAC)[2]

O MAC é observado apenas em pessoas com uma contagem de CD4+ menor que 50 células/microlitro e está associado a febre, anemia, perda de peso, diarreia e fosfatase alcalina elevada. É recomendado que todas essas pessoas infectadas por HIV realizem hemoculturas micobacterianas.[93]

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*[1]

Critérios de diagnóstico

- Uma história de dispneia aos esforços ou tosse não produtiva de início recente (dentro dos últimos 3 meses); E
- Evidências na radiografia torácica de infiltrados intersticiais bilaterais ou evidências no exame de imagem com gálio de doença pulmonar bilateral difusa; E
- Gasometria arterial exibindo uma pressão arterial de oxigênio (PaO₂) menor que 70 mmHg ou uma baixa capacidade de difusão respiratória (<80% dos valores preditos) ou um aumento no gradiente alvéolo-arterial de oxigênio; E
- Nenhuma evidência de pneumonia bacteriana.

Toxoplasmose cerebral[1]

Critérios de diagnóstico

- Início recente de uma anormalidade neurológica focal compatível com doença intracraniana ou um nível reduzido de consciência; E
- Evidências nos exames de imagem (tomografia computadorizada [TC] ou ressonância nuclear magnética [RNM]) de uma lesão com efeito de massa ou aparência radiográfica com realce por injeção de meio de contraste; E
- Anticorpo sérico contra *Toxoplasma gondii* ou resposta bem-sucedida à terapia para toxoplasmose.

Citomegalovírus[1]

Aparência característica em exames oftalmoscópicos seriados (por exemplo, manchas individualizadas de esbranquiçamento retiniano com bordas distintas, espalhando-se de maneira centrífuga ao longo da extensão dos vasos sanguíneos, progredindo ao longo de vários meses e em geral associadas com vasculite retiniana, hemorragia e necrose).

A resolução da doença ativa deixa cicatrização desfigurante e atrofia na retina com moteamento do pigmento epitelial retiniano.

Meningite criptocócica[2]

Meningite subaguda ou meningoencefalite com febre, mal-estar e cefaleia.

Antígeno criptocócico positivo no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no soro.

Candidíase esofágica^[1]

Critérios de diagnóstico

- Início recente de dor retroesternal na deglutição; E
- Candidíase oral diagnosticada pela aparência macroscópica de manchas ou placas brancas em uma base eritematosa ou pela aparência microscópica de filamentos de micélios fúngicos de uma amostra não cultivada de raspado da mucosa oral.

Abordagem passo a passo do tratamento

Para a maioria dos pacientes infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV) com infecção oportunista aguda, exceto tuberculose (TB), deve-se considerar terapia antirretroviral (TAR) nas 2 primeiras semanas do início do tratamento da infecção oportunista aguda. Uma TAR precoce reduz a progressão do HIV e a mortalidade em pessoas com infecções oportunistas agudas.^{[136] [137] [138]}

Quando uma infecção oportunista ocorre dentro de 12 semanas em relação ao início da TAR, o tratamento da infecção oportunista deve ser iniciado e a TAR deve ser mantida.

Infecção por *Mycobacterium tuberculosis*

Em pacientes infectados por HIV com esfregaços negativos para bacilos álcool-ácido resistentes, mas alta suspeita de TB, a terapia antituberculosa deve ser administrada, independentemente dos resultados de testes diagnósticos rápidos.^{[91] [139]}

O diagnóstico e o tratamento precoces da tuberculose (TB) são críticos e devem seguir os princípios gerais desenvolvidos para o tratamento da TB em pessoas não infectadas por vírus da imunodeficiência humana (HIV). A terapia diretamente observada é altamente encorajada para fornecer um tratamento eficaz, prevenir a resistência e permitir a cura com um ciclo de tratamento relativamente curto (6-9 meses). O plano de tratamento deve ser baseado na finalização do número total de doses recomendadas tomadas e não na duração da administração do tratamento.

O tratamento da TB é fornecido em 2 fases: uma fase inicial, seguida imediatamente por uma fase de manutenção. O uso da TAR entre pacientes tratados para TB é complicado pelas interações medicamentosas, pelos perfis de toxicidade medicamentosa e pela reconstituição imune. A terapia empírica com 4 (ou 5) medicamentos antituberculosos deve ser iniciada enquanto os testes de suscetibilidade estão pendentes.

Fase inicial: isoniazida, rifampicina ou rifabutina, pirazinamida e etambutol são administrados diariamente (5-7 dias por semana) por 2 meses.

Fase de manutenção: isoniazida e rifampicina ou rifabutina são continuados por 4 meses.

O etambutol deve ser interrompido se o patógeno isolado for sensível a isoniazida, rifampicina ou rifabutina.

A duração ideal do tratamento ainda é controversa. Para a maioria dos pacientes, 6 meses de terapia provavelmente são adequados (2 meses da fase inicial e 4 meses da fase de continuação), mas em alguns casos, recomenda-se terapia prolongada. Recomenda-se uma duração total de terapia de 6 meses para tuberculose pulmonar sensível a medicamentos e de TB extrapulmonar em locais que não sejam do sistema nervoso central (SNC) ou osso/articulação. Recomenda-se um total de 9 meses para tuberculose pulmonar com cultura positiva em 2 meses de tratamento, 9-12 meses de TB extrapulmonar, com envolvimento do SNC e 6-9 meses de TB extrapulmonar, com envolvimento ósseo ou articular.^[2]

Todos os pacientes infectados por HIV tratados com isoniazida devem receber suplementação de piridoxina para ajudar a prevenir a neuropatia associada à isoniazida.^[2]

A corticoterapia adjuvante deve ser considerada em pessoas infectadas pelo HIV com tuberculose envolvendo o SNC ou pericárdio.^[2]

Para pacientes com baixo risco de exposição e transmissão de infecção à M tuberculosis, não é necessário o tratamento supressor crônico após a finalização das fases inicial e de manutenção do tratamento para a infecção de TB latente ou ativa.

Casos resistentes e falha no tratamento da TB

- Pacientes com resistência à isoniazida devem receber um esquema terapêutico consistindo em rifabutina ou rifampicina, pirazinamida e etambutol, com uma fluoroquinolona (moxifloxacino ou levofloxacino) durante os primeiros 2 meses. Isto é seguido por 7 meses de rifabutina ou rifampicina e etambutol, com consideração de continuar a fluoroquinolona, resultando em uma duração total de 9 meses.[2]
- Para outra doença resistente, a terapia depende do padrão de resistência individual, sendo necessária uma consulta com um especialista experiente para a TB resistente a múltiplos medicamentos (TB-RMM). Uma história de tratamento para a TB foi o único preditor para a TB-RMM em um coorte de pacientes infectados por HIV com TB.[140] Os pacientes com TB-RMM apresentam alto risco de falha no tratamento e de recidiva. Os esquemas de tratamento para a TB-RMM devem ser individualizados.[2]

Pacientes em TAR e tratamento para TB

- Rifamicinas são componentes essenciais dos esquema de tratamento da TB. Entretanto, ocorrem interações farmacológicas adversas substanciais entre rifamicinas e os medicamentos da TAR comumente usados (por exemplo, inibidores de protease (IPs) e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos [ITRNNs]), como resultado das alterações no metabolismo do medicamento, decorrentes da indução do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP450). A rifabutina apresenta uma atividade substancialmente menos indutora e pode ser usada com IPs e ITRNNs (exceto delavirdina) no lugar da rifampicina.[141]
- Recomenda-se TAR para todos os pacientes infectados por HIV com tuberculose (TB).[2] [138] Para pacientes nunca tratados com TAR, deve-se iniciar a terapia de tuberculose (TB) em até 2 semanas quando a contagem de CD4 for menor que 50 células/microlitro, e por volta de 8 semanas nos pacientes com contagens de células CD4 mais altas.[2] O início precoce da TAR em pessoas infectadas por HIV gravemente imunossuprimidas com tuberculose (TB) está associado à redução da mortalidade e a uma taxa menor de progressão da doença, mas apresenta uma alta taxa de síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI). Em uma metanálise, o início precoce da TAR em adultos infectados pelo HIV com recém-diagnosticada TB melhorou a sobrevivência apenas nas pessoas com contagem de CD4 $<0.05 \times 10^9$ células/L, mas foi associado com uma frequência duas vezes mais alta de TB-SIRI.[142] Considerando que os pacientes precisam dar início a terapias com 5-7 medicamentos novos em um curto prazo, é importante oferecer-lhes suporte à adesão. Para pacientes com meningite tuberculosa, o momento ideal para iniciar a TAR é menos certo.

Doença por complexo *Mycobacterium avium* (MAC) disseminado

Tratamento inicial

- Dois ou mais medicamentos antimicobacterianos devem ser incluídos no tratamento inicial da doença do MAC para prevenir ou retardar a resistência.[2] Em pacientes infectados por HIV, a claritromicina é o primeiro agente preferido e está associada a um clearance sérico mais rápido

do MAC. [2] [143] A azitromicina pode ser usada na presença de interações medicamentosas ou quando há intolerância à claritromicina. A suscetibilidade dos isolados do MAC à claritromicina e à azitromicina deve ser testada em todos os pacientes. [2] [143]

- O etambutol é o segundo medicamento recomendado. A rifabutina deve ser administrada a pacientes que recebem certos IPs e ITRNNs, mas a dose pode precisar ser ajustada com base nas interações medicamentosas. [144]
- Um terceiro ou quarto medicamento deve ser considerado em pacientes com imunossupressão avançada (contagem de CD4 <50 células/microlitro), alta carga micobacteriana ou na ausência de TAR eficaz. Um agente parenteral, como a amicacina ou estreptomicina, rifabutina ou uma fluoroquinolona, pode ser usado como terceiro ou quarto agente. [145]
- Para pacientes que já estão em TAR, é necessário o monitoramento rigoroso de qualquer interação medicamentosa entre a TAR e os medicamentos antimicobacterianos.
- Para pacientes que nunca foram expostos à TAR, o início da TAR deve ocorrer após a finalização das 2 primeiras semanas de tratamento antimicobacteriano; isso pode reduzir o risco de síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI). [145]

A profilaxia secundária por toda a vida (terapia de manutenção crônica) é recomendada para pacientes com infecção por MAC disseminado, a menos que ocorra reconstituição imune como resultado da TAR. [144] Os pacientes que permanecerem assintomáticos depois de completarem mais de 12 meses de tratamento para o MAC e que apresentarem um aumento contínuo (>6 meses) em suas contagens de CD4+ para mais de 100 células/microlitro após a TAR podem descontinuar a profilaxia secundária. A terapia de manutenção crônica/profilaxia secundária pode ser reintroduzida se a contagem de CD4 diminuir para níveis consistentemente abaixo de 100 células/microlitro e um esquema de TAR totalmente supressor não for possível. [2]

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPC)

Sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) é o tratamento de primeira escolha. [2] Os pacientes que desenvolvem PCP enquanto estão tomando SMX/TMP para profilaxia geralmente são eficazmente tratados com doses padrão de SMX/TMP. A adição de ácido folínico durante o tratamento agudo para prevenir a mielossupressão não é recomendada por causa da eficácia questionável e de algumas evidências de taxa de falha mais elevadas. [146]

Para pacientes estáveis com doença leve a moderada (definida pela gasometria arterial em ar ambiente por uma pressão de oxigênio [pO_2] ≥ 70 mmHg ou por um gradiente alvéolo-arterial (A-a) ≤ 35 mmHg), o tratamento ambulatorial oral com SMX/TMP é altamente eficaz. Tratamentos alternativos incluem dapsona associada a trimetoprima, primaquina associada a clindamicina e suspensão de atovaquona. [2]

A duração da terapia é de 21 dias. [19]

A doença moderada a grave é definida por uma pO_2 menor que 70 mmHg ou por um gradiente alvéolo-arterial de O_2 maior que 35 mmHg em ar ambiente. Para os pacientes com comprometimento respiratório, devem ser fornecidos internação em unidade de terapia intensiva e suporte ventilatório, quando apropriados. [147]

A SMX/TMP é iniciada, com troca para terapia oral após a melhora clínica. A pentamidina intravenosa é um tratamento alternativo igualmente eficaz. [148] Esquemas de antibioticoterapia alternativos podem ser usados se não houver melhora clínica após 4-5 dias ou se o paciente for intolerante a SMX/TMP. Estes incluem pentamidina e primaquina associada a clindamicina por via intravenosa. Corticosteroides devem

ser adicionados e iniciados dentro de 72 horas após o início do tratamento da PCP; ainda não são claros os benefícios de um início tardio.[149]

A TAR deve ser iniciada em pacientes que ainda não estejam sendo tratados dentro de 2 semanas do diagnóstico de pneumonia por *P. jirovecii* sempre que possível.[2]

Profilaxia secundária por toda a vida deve ser considerada para todos os pacientes com história de PPC, a menos que ocorra reconstituição imune como resultado da TAR.[2] [147] [150] As opções de profilaxia secundária são baseadas nos esquemas usados para tratar a doença inicial. Estas incluem SMX/TMP, dapsona, dapsona associada à pirimetamina e ácido folínico, atovaquona e pentamidina aerossolizada.

A profilaxia com SMX/TMP demonstrou aumentar rapidamente a resistência a múltiplos medicamentos das bactérias patogênicas encontradas em pacientes infectados por HIV.[151] Esse achado preliminar requer uma investigação adicional antes que possam ser feitas conclusões definitivas e recomendações de tratamento.

Encefalite por *Toxoplasma gondii*

A terapia inicial deve consistir na combinação de pirimetamina associada a sulfadiazina e ácido folínico. O ácido folínico é usado para proteger contra as toxicidades hematológicas associadas à pirimetamina.[152]

Para os pacientes que não toleram ou que não respondem ao tratamento de primeira linha, deve ser usada a combinação de pirimetamina associada a clindamicina e ácido folínico. A duração do tratamento é de aproximadamente 6 semanas, mas pode ser mais longa se a doença clínica ou radiológica for abrangente ou a resposta for incompleta em 6 semanas. Os agentes de terceira linha que podem ser usados incluem SMX/TMP e atovaquona.

Corticosteroides adjuvantes devem ser considerados quando indicados clinicamente para o tratamento de um efeito de massa associado a lesões focais ou a edema associado.[2] Devem ser administrados anticonvulsivantes a pacientes com encefalite por *T. gondii* que tenham história de convulsões, mas não devem ser administrados como profiláticos em todos os pacientes.[2]

Os pacientes com encefalite por *T. gondii* devem ser rotineiramente monitorados em relação a eventos adversos e à melhora clínica e radiológica. Alterações nos títulos de anticorpos não são úteis para monitorar as respostas à terapia.

Pacientes que apresentam deterioração clínica ou radiográfica durante a primeira semana, apesar da terapia adequada, ou a ausência de melhora clínica dentro de 2 semanas, devem ser submetidos a uma biópsia cerebral. A troca para um esquema terapêutico alternativo deve ser considerada se houver evidências histopatológicas de encefalite por *T. gondii* na biópsia cerebral.[2]

A terapia de manutenção crônica pode ser interrompida em pacientes que completaram com sucesso a terapia para encefalite toxoplásmica, permaneceram assintomáticos e apresentaram um aumento em suas contagens de CD4 para >200 células/microlitro após terapia antirretroviral (TAR) sustentada por mais de 6 meses.[2] A profilaxia secundária deve ser retomada se a contagem de CD4 diminuir para um nível <200 células/microlitro.

Infecção por Cryptococcus

Os esquemas preferenciais para a terapia de indução são a anfotericina B lipossomal ou anfotericina B desoxicolato combinada com flucitosina pelo menos por 2 semanas.[2] A adição de flucitosina durante o tratamento agudo está associada a uma esterilização mais rápida do líquido cefalorraquidiano (LCR).[153] [154]

Esquemas de indução alternativos incluem: complexo lipídico de anfotericina B mais flucitosina; anfotericina B lipossomal ou anfotericina B desoxicolato mais fluconazol; anfotericina B lipossomal isolada; anfotericina B desoxicolato isolada; fluconazol mais flucitosina; ou fluconazol isolado.

Após uma terapia de indução bem-sucedida de 2 semanas, anfotericina B e flucitosina podem ser descontinuadas, podendo ser iniciado um tratamento de acompanhamento com fluconazol, a qual deve ser mantido por ao menos 8 semanas. O itraconazol é uma alternativa aceitável, porém menos eficaz.[155]

Punções lombares diárias podem ser necessárias para pacientes com sintomas neurológicos e pressão intracraniana elevada. Para pacientes que não respondem ou não toleram punções lombares diárias, deve ser considerada a colocação de uma derivação de LCR. Deve ser realizada a repetição da punção lombar, depois das 2 primeiras semanas de tratamento, para garantir a eliminação do organismo do LCR. Se as culturas do LCR permanecerem positivas depois de 2 semanas de tratamento, recidiva futura e desfechos geralmente desfavoráveis são prováveis.[2]

Criptococose e SIRS

- A SIRS ocorre em 30% dos pacientes com meningite criptocócica e infecção por HIV que começaram ou reiniciaram a TAR.[156] Esses pacientes devem continuar a TAR e a terapia antifúngica. Corticosteroides podem ser necessários para a SIRS sintomática grave.

Tratamento supressivo com fluconazol é recomendado para pacientes que completaram as 10 semanas iniciais da terapia para criptococose aguda. O tratamento deve ser mantido por pelo menos 1 ano. O tratamento pode ser descontinuado se a contagem de CD4 permanecer em um nível de 100 células/microlitro ou superior e se os níveis de RNA do HIV permanecerem indetectáveis ou muito baixos por mais de 3 meses (mínimo de 12 meses de terapia antifúngica) como resultado da terapia antirretroviral. A terapia de manutenção deve ser retomada se a contagem de CD4 diminuir para um nível <100 células/microlitro.[2] [157] [158] [153]

O tempo ideal para iniciar a TAR em pacientes com meningite criptocócica continua incerto.[2] É recomendável que a TAR seja adiada até após a conclusão da terapia de indução antifúngica (pelo menos por 2 semanas) e possivelmente até a fase de consolidação também ser concluído (10 semanas no total).[2] O período exato deve ser individualizado, com base nas circunstâncias e na experiência local.[2] Deve-se ter cuidado ao utilizar fármacos antifúngicos azólicos juntamente com fármacos antirretrovirais, uma vez que existe um risco de interações significativas em duas vias através do sistema enzimático CYP450.[2]

Doença do citomegalovírus (CMV)

A terapia inicial deve ser individualizada com base no nível de imunossupressão, na localização e gravidade da lesão, na adesão terapêutica ao tratamento e na associação de medicamentos.[2] Compostos de ganciclovir são os medicamentos de primeira escolha para a doença ou infecção por CMV.

Retinite por CMV

- Terapia sistêmica reduz a morbidade no olho contralateral; isso deve ser considerado ao tomar uma decisão quanto à via de administração.
- Ganciclovir intravítreo ou foscarnete em combinação com valganciclovir sistêmico é a terapia inicial de escolha para pacientes com lesões iminentes que ameaçam a visão.
- Opções alternativas incluem ganciclovir intravítreo ou foscarnete combinado a ganciclovir, foscarnete ou cidofovir sistêmico (com probenecida e terapia de hidratação com soro fisiológico antes e depois da terapia com cidofovir).
- Para pequenas lesões periféricas, valganciclovir oral sozinho pode ser adequado. Opções alternativas incluem ganciclovir, foscarnete ou cidofovir via intravenosa.
- A recidiva precoce é causada com maior frequência pela limitada penetração intraocular dos medicamentos de administração sistêmica.[159] Se os pacientes apresentarem recidiva enquanto estiverem na terapia de manutenção, será recomendada a reintrodução do mesmo medicamento, seguido pelo reinício da terapia de manutenção. A alteração para um medicamento alternativo na primeira recidiva deverá ser considerada se houver suspeita de resistência ao medicamento ou se efeitos colaterais ou toxicidades interferirem nos ciclos ideais do agente inicial.

Colite ou esofagite por CMV

- É recomendado ganciclovir ou foscarnete por via intravenosa por 21 a 42 dias ou até que os sinais e sintomas se resolvam (valganciclovir via oral também pode constituir uma opção em alguns pacientes).

Pneumonite por CMV

- Ganciclovir ou foscarnete por via intravenosa é utilizado, embora haja poucos dados disponíveis em relação aos desfechos do impacto da terapia.

Doença neurológica por CMV

- Esquema de combinação de ganciclovir e foscarnete por via intravenosa é usado para estabilizar a doença e maximizar a resposta.

CMV e SIRS

- A TAR pode ser retardada em pacientes com infecção por CMV devido ao risco de SIRS, especialmente em pacientes com doença neurológica, mas o período deve ser individualizado para cada paciente. As diretrizes sugerem que a maioria dos especialistas não atrasem a TAR por mais de 2 semanas após o início do tratamento para CMV.[2]

Candidíase mucocutânea

Candidíase orofaríngea

- Fluconazol oral é considerado o medicamento de primeira escolha. Embora o itraconazol e o posaconazol sejam tão eficazes quanto o fluconazol, eles só devem ser usados como terapia de segunda linha.[160] O posaconazol é mais bem tolerado que o itraconazol. Outras opções incluem os comprimidos bucais de miconazol, pastilhas orais de clotrimazol e suspensão oral de nistatina.

- Os episódios iniciais de candidíase orofaríngea devem ser tratados por 7 a 14 dias. O uso crônico ou prolongado de antifúngicos azóis pode promover o desenvolvimento de resistência e também de hepatotoxicidade.
- A candidíase orofaríngea refratária ao fluconazol pode responder ao itraconazol ou ao posaconazol.

Candidíase esofágica

- Para a candidíase esofágica, são necessários antifúngicos sistêmicos para tratamento eficaz. O fluconazol oral ou intravenoso, ou ainda o itraconazol oral, permanecem como as opções preferenciais.[2] Foi relatada uma taxa de recidiva mais alta de candidíase esofágica com as equinocandinas em comparação com o fluconazol.
- Opções alternativas incluem voriconazol, isavuconazol, anidulafungina, caspofungina, micafungina e anfotericina.[2]
- Doença refratária ao fluconazol pode responder ao itraconazol ou posaconazol. Anfotericina B desoxicolato ou a formulação lipídica por via intravenosa também podem ser eficazes. Também podem ser usadas equinocandinas.

Candidíase vulvovaginal

- Candidíase vulvovaginal não complicada em mulheres infectadas por HIV geralmente responde a fluconazol ou itraconazol orais de ação curta ou ao tratamento tópico com antifúngicos azóis. Episódios graves ou recorrentes de vaginite requerem fluconazol oral (um ciclo mais longo) ou terapia antifúngica tópica por pelo menos 7 dias.[2]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
Infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>		
■ suscetível ao medicamento	1a	fase inicial: terapia diretamente observada
	mais	considere corticosteroide
	mais	fase de manutenção: terapia diretamente observada
■ resistente à isoniazida	1a	fase inicial e de manutenção: terapia diretamente observada
■ resistência a múltiplos medicamentos	1a	consulta e terapia individualizada
complexo <i>M avium</i> disseminado		

Agudo (resumo)			
	<ul style="list-style-type: none">■ sem imunossupressão avançada	1a	terapêutica antimicrobiana (2 ou 3 medicamentos)
	<ul style="list-style-type: none">■ com imunossupressão avançada	1a	terapêutica antimicrobiana (3 ou 4 medicamentos)
Pneumonia por Pneumocystis jirovecii			
	<ul style="list-style-type: none">■ doença leve a moderada	1a	terapêutica antimicrobiana inicial
		mais	profilaxia de manutenção
	<ul style="list-style-type: none">■ doença moderada a grave	1a	terapêutica antimicrobiana inicial
		mais	corticosteroides
		mais	profilaxia de manutenção
Encefalite por Toxoplasma gondii			
		1a	esquema inicial anti-Toxoplasma
		adjunto	corticosteroides e anticonvulsivantes
		mais	profilaxia de manutenção
meningite criptocócica			
		1a	terapia de indução antifúngica
		adjunto	drenagem terapêutica do líquido cefalorraquidiano
		mais	terapia de consolidação antifúngica
		mais	terapia de manutenção antifúngica
citomegalovírus			
	<ul style="list-style-type: none">■ retinite (lesões iminentes que ameaçam a visão)	1a	terapia inicial intravítrea e antiviral sistêmica
		mais	terapia de manutenção antiviral
	<ul style="list-style-type: none">■ retinite (pequenas lesões periféricas)	1a	terapia antiviral
	<ul style="list-style-type: none">■ esofagite ou colite	1a	terapia antiviral
	<ul style="list-style-type: none">■ pneumonite	1a	terapia antiviral
	<ul style="list-style-type: none">■ doença neurológica	1a	terapia antiviral
candidíase mucocutânea			
	<ul style="list-style-type: none">■ orofaríngea (episódio inicial)	1a	antifúngicos azólicos ou nistatina

Agudo		(resumo)	
■	orofaríngea (refratária ao tratamento)	1a	antifúngico azólico alternativo
■	esofágica (episódio inicial)	1a	antifúngico sistêmico
■	esofágica (refratária ao tratamento)	1a	antifúngico sistêmico alternativo
■	vulvovaginal (não complicada)	1a	azol sistêmico ou antifúngico tópico
■	vulvovaginal (doença grave ou recorrente)	1a	tratamento prolongado com azol sistêmico ou antifúngico tópico

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

Infecção por *Mycobacterium tuberculosis*

- suscetível ao medicamento

1a

fase inicial: terapia diretamente observada

Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dia

--E--

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dia

-ou-

» **rifabutina**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dia

--E--

» **pirazinamida**: peso corporal de 40-55 kg: 1000 mg por via oral uma vez ao dia; peso corporal 56-75 kg: 1500 mg por via oral uma vez ao dia; peso corporal ≥76 kg: 2000 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **etambutol**: peso corporal de 40-55 kg: 800 mg por via oral uma vez ao dia; peso corporal 56-75 kg: 1200 mg por via oral uma vez ao dia; peso corporal ≥76: 1600 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» O diagnóstico precoce e o tratamento da tuberculose (TB) são críticos e devem seguir os princípios gerais desenvolvidos para o tratamento da TB em pessoas não infectadas por vírus da imunodeficiência humana (HIV). A terapia diretamente observada (TDO) é altamente encorajada para fornecer um tratamento eficaz, prevenir a resistência e permitir a cura com um ciclo de tratamento relativamente curto (6-9 meses). O plano de tratamento deve ser baseado na finalização do número total de doses recomendadas tomadas e não na duração da administração do tratamento.

» O tratamento da TB é fornecido em duas fases: uma fase inicial, seguida imediatamente por uma fase de manutenção. A terapia

Agudo

medicamentosa antituberculosa empírica deve ser iniciada enquanto os testes de suscetibilidade estão pendentes.

» Fase inicial: isoniazida, rifampicina ou rifabutina, pirazinamida e etambutol em combinação são administrados diariamente (5-7 dias por semana) por 2 meses. O etambutol deve ser interrompido se o patógeno isolado for sensível a isoniazida, rifampicina ou rifabutina. Todos os pacientes infectados por HIV tratados com isoniazida devem receber suplementação de piridoxina para ajudar a prevenir a neuropatia associada à isoniazida.[2]

» Nos pacientes sob certos inibidores de protease ou com inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (exceto delavirdina), a rifabutina pode ser usada no lugar da rifampicina porque ela apresenta menos interações medicamentosas. A rifampicina ou a rifabutina pode ser usada com inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos.[161]

» Para pacientes infectados por HIV que nunca foram expostos à terapia antirretroviral (TAR) e que foram diagnosticados com TB ativa, o tratamento anti-TB deve ser iniciado imediatamente. Nessas condições, o TAR deve ser iniciada dentro de 2 semanas após o início do tratamento anti-TB quando a contagem de CD4 for <50 células/microlitro e dentro de 8 semanas do início do tratamento anti-TB em pacientes com contagens mais elevadas de CD4.[2] Se a TB ocorrer em pacientes que já foram expostos à TAR, o tratamento anti-TB deve ser iniciado imediatamente e a TAR pode precisar de modificação para reduzir o risco de interações medicamentosas mantendo a supressão virológica.[2]

» A consulta de um especialista experiente deve ser considerada ao iniciar o tratamento da TB em pacientes infectados por HIV que estão tomando antirretrovirais, já que as interações medicamentosas são complexas e importantes.

mais

considere corticosteroide

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dexametasona:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

Agudo

mais

» **prednisolona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A corticoterapia adjuvante deve ser considerada em pessoas infectadas pelo HIV com tuberculose envolvendo sistema nervoso central ou pericárdio.[2]

fase de manutenção: terapia diretamente observada

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dia

--E--

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dia

-ou-

» **rifabutina**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg

--E--

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» A duração ideal do tratamento ainda é controversa. Para a maioria dos pacientes, 4 meses de terapia de manutenção provavelmente são adequados, mas em alguns casos, recomenda-se terapia prolongada. Recomenda-se uma duração total de terapia de 6 meses para tuberculose (TB) pulmonar sensível a medicamentos e de TB extrapulmonar em locais que não sejam do sistema nervoso central (SNC) ou osso/articulação. Recomenda-se um total de 9 meses para tuberculose pulmonar com cultura positiva em 2 meses de tratamento, 9-12 meses de TB extrapulmonar, com envolvimento do SNC e 6-9 meses de TB extrapulmonar, com envolvimento ósseo ou articular.[2]

» Todos os pacientes infectados por HIV tratados com isoniazida devem receber suplementação de piridoxina para ajudar a prevenir a neuropatia associada à isoniazida.[2]

» Para pacientes com um baixo risco de exposição e transmissão de infecção à TB, não é necessário o tratamento supressivo crônico após a finalização bem-sucedida das fases inicial e de manutenção do tratamento para a infecção de TB latente ou ativa.

Agudo

■ resistente à isoniazida

1a

» O esquema terapêutico é administrado 5-7 vezes por semana por terapia diretamente observada.

fase inicial e de manutenção: terapia diretamente observada

Opções primárias

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dia

-ou-

» **rifabutina**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dia

--E--

» **pirazinamida**: peso corporal de 40-55 kg: 1000 mg por via oral uma vez ao dia; peso corporal 56-75 kg: 1500 mg por via oral uma vez ao dia; peso corporal ≥76 kg: 2000 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **etambutol**: peso corporal de 40-55 kg: 800 mg por via oral uma vez ao dia; peso corporal 56-75 kg: 1200 mg por via oral uma vez ao dia; peso corporal ≥76: 1600 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500-750 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

» Pacientes com resistência à isoniazida devem receber um esquema terapêutico consistindo em rifabutina ou rifampicina, pirazinamida e etambutol, com uma fluoroquinolona (moxifloxacino ou levofloxacino) durante os primeiros 2 meses. Isto é seguido por 7 meses de rifabutina ou rifampicina e etambutol, com consideração de continuar a fluoroquinolona, resultando em uma duração total de 9 meses.^[2]

■ resistência a múltiplos medicamentos

1a

consulta e terapia individualizada

» Para outra doença resistente, a terapia depende do padrão de resistência individual, sendo necessária uma consulta com um especialista experiente para a tuberculose resistente a múltiplos medicamentos (TB-RMM). Uma história de tratamento para a TB foi o único preditor para a TB-RMM em um coorte de pacientes infectados por HIV com TB.^[140] Os pacientes com TB-RMM apresentam alto risco de falha no tratamento e de recidiva. Os esquemas de tratamento para a TB-RMM devem ser individualizados.^[2]

Agudo

complexo M avium disseminado

- sem imunossupressão avançada

1a

terapêutica antimicrobiana (2 ou 3 medicamentos)

Opções primárias

» claritromicina: 500 mg por via oral duas vezes ao dia
-e-
» etambutol: 15 mg/kg por via oral uma vez ao dia

OU

» claritromicina: 500 mg por via oral duas vezes ao dia
-e-
» etambutol: 15 mg/kg por via oral uma vez ao dia
-e-
» rifabutina: 300 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» azitromicina: 500-600 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
» etambutol: 15 mg/kg por via oral uma vez ao dia

OU

» azitromicina: 500-600 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
» etambutol: 15 mg/kg por via oral uma vez ao dia
-e-
» rifabutina: 300 mg por via oral uma vez ao dia

» Dois ou mais medicamentos antimicrobianos devem ser incluídos no tratamento inicial da doença do MAC para prevenir ou retardar a resistência.[2] Em pacientes infectados por HIV, a claritromicina é o primeiro agente preferido e está associada a um clearance sérico mais rápido do MAC.[2] [143] A azitromicina pode ser usada na presença de interações medicamentosas ou quando há intolerância à claritromicina. A suscetibilidade dos isolados do MAC à claritromicina e à azitromicina deve ser testada em todos os pacientes.[2] [143]

Agudo

- » O etambutol é o segundo medicamento recomendado.[2] A rifabutina deve ser administrada a pacientes que recebem certos inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo, mas a dose pode precisar ser ajustada com base nas interações medicamentosas.[144]
- » Para pacientes que já estão em terapia antirretroviral (TAR), é necessário o monitoramento rigoroso de qualquer interação medicamentosa entre a TAR e os medicamentos antimicobacterianos.
- » Para pacientes que nunca foram expostos à TAR, o início da TAR deve ocorrer após a finalização das 2 primeiras semanas de tratamento antimicobacteriano; isso pode reduzir o risco de síndrome inflamatória da reconstituição imune.[2] [145]
- » A profilaxia secundária por toda a vida é recomendada para pacientes com infecção por MAC disseminado, a menos que ocorra reconstituição imune como resultado da terapia antirretroviral.[144] A terapia de manutenção crônica (profilaxia secundária) é a mesma que nos esquemas de tratamento iniciais.
- » O tratamento deve continuar por ao menos 12 meses; a terapia de manutenção pode ser descontinuada após esse período se o paciente não apresentar sinais ou sintomas de MAC e tiver uma contagem de CD4 sustentada (>6 meses) de >100 células/microlitro em resposta à TAR.[2] A terapia de manutenção crônica/profilaxia secundária pode ser reintroduzida se a contagem de CD4 diminuir para níveis consistentemente abaixo de 100 células/microlitro e um esquema de TAR totalmente supressor não for possível.[2]

■ com imunossupressão avançada

1a

terapia antimicrobiana (3 ou 4 medicamentos)

Opções primárias

opção de 3 medicamentos

» claritromicina: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» etambutol: 15 mg/kg por via oral uma vez ao dia

--E--

» ampicilina: 10-15 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-ou-

Agudo

» **estreptomicina**: 1 g por via intravenosa/intramuscular uma vez ao dia
-ou-
 » **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia
-ou-
 » **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

OU

opção de 4 medicamentos

» **claritromicina**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **etambutol**: 15 mg/kg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **rifabutina**: 300 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **amicacina**: 10-15 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» **estreptomicina**: 1 g por via intravenosa/intramuscular uma vez ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

opção de 3 medicamentos

» **azitromicina**: 500-600 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **etambutol**: 15 mg/kg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **amicacina**: 10-15 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» **estreptomicina**: 1 g por via intravenosa/intramuscular uma vez ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

Agudo

OU

opção de 4 medicamentos

» **azitromicina**: 500-600 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **etambutol**: 15 mg/kg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **rifabutina**: 300 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **amicacina**: 10-15 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» **estreptomicina**: 1 g por via intravenosa/intramuscular uma vez ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

» Um esquema terapêutico com um 3º ou 4º medicamento deve ser considerado em pacientes com imunossupressão avançada (contagem de CD4 <50 células/microlitro), alta carga micobacteriana ou na ausência de terapia antirretroviral (TAR) eficaz.[2]

» Um agente parenteral, como a amicacina ou estreptomicina, rifabutina ou uma fluoroquinolona, pode ser usado, em conjunto com a claritromicina (ou azitromicina) mais etambutol.[2] [145] A rifabutina deve ser administrada a pacientes que recebem certos inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo, mas a dose pode precisar ser ajustada com base nas interações medicamentosas.[144]

» A suscetibilidade dos isolados do MAC à claritromicina e à azitromicina deve ser testada.

» Para pacientes que nunca foram expostos à TAR, o início da TAR deve ocorrer após a finalização das 2 primeiras semanas de tratamento antimicobacteriano; isso pode reduzir o risco de síndrome de reconstituição imune, a quantidade de comprimidos e o risco de interações medicamentosas.[2] [145]

» A profilaxia secundária por toda a vida é recomendada para pacientes com infecção

Agudo

por MAC disseminado, a menos que ocorra reconstituição imune como resultado da terapia antirretroviral.[144] A terapia de manutenção crônica (profilaxia secundária) é a mesma que nos esquemas de tratamento iniciais.

» O tratamento deve continuar por ao menos 12 meses; a terapia de manutenção pode ser descontinuada após esse período se o paciente não apresentar sinais ou sintomas de MAC e tiver uma contagem de CD4 sustentada (>6 meses) de >100 células/microlitro em resposta à TAR.[2]A terapia de manutenção crônica/ profilaxia secundária pode ser reintroduzida se a contagem de CD4 diminuir para níveis consistentemente abaixo de 100 células/ microlitro e um esquema de TAR totalmente supressor não for possível.[2]

»

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

■ doença leve a moderada

1a

terapêutica antimicrobiana inicial

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 15-20 mg/kg/ dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas; ou 320 mg por via oral três vezes ao dia
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

Opções secundárias

» **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
» **trimetoprima**: 5 mg/kg por via oral três vezes ao dia

OU

» **primaquina**: 30 mg por via oral uma vez ao dia
A dose se refere à primaquina (base).
-e-
» **clindamicina**: 450 mg por via oral quatro vezes ao dia; ou 600 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **atovaquona**: 750 mg por via oral duas vezes ao dia

Agudo

» Doença leve a moderada é definida pela gasometria arterial em ar ambiente por uma $pO_2 \geq 70$ mmHg ou por um gradiente alvéolo-arterial (A-a) ≤ 35 mmHg.

» Sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) é o tratamento de primeira escolha.[2] A terapia ambulatorial oral com SMX/TMP é altamente eficaz para pacientes estáveis com doença leve a moderada.[2] Os pacientes que desenvolvem PCP enquanto estão tomando SMX/TMP para profilaxia geralmente são eficazmente tratados com doses padrão de SMX/TMP. A adição de ácido fólico durante o tratamento agudo para prevenir a mielossupressão não é recomendada por causa da eficácia questionável e de algumas evidências de taxa de falha mais elevadas.[146]

» Tratamentos alternativos incluem dapsona associada a trimetoprima, primaquina associada a clindamicina e suspensão de atovaquona.[2]

» A duração da terapia é de 21 dias.[2]

» O tratamento antirretroviral deve ser iniciado em pacientes que ainda não estejam sendo tratados dentro de 2 semanas do diagnóstico de pneumonia por PPC sempre que possível.[2]

mais

profilaxia de manutenção

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» sulfametoxazol/trimetoprima: 80-160 mg por via oral uma vez ao dia
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

Opções secundárias

» sulfametoxazol/trimetoprima: 160 mg por via oral três vezes por semana
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

OU

» dapsona: 100 mg por via oral uma vez ao dia; ou 50 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» dapsona: 50 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
» pirimetamina: 50 mg por via oral uma vez por semana

Agudo

-e-

» **folinato de cálcio**: 25 mg por via oral uma vez por semana
Ácido folínico administrado como folinato de cálcio.

OU

» **dapsona**: 200 mg por via oral uma vez por semana

-e-

» **pirimetamina**: 75 mg por via oral uma vez por semana

-e-

» **folinato de cálcio**: 25 mg por via oral uma vez por semana
Ácido folínico administrado como folinato de cálcio.

OU

» **pentamidina por via inalatória**: 300 mg nebulizados uma vez ao mês

OU

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

Opções terciárias

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **pirimetamina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **folinato de cálcio**: 10 mg por via oral uma vez ao dia
Ácido folínico administrado como folinato de cálcio.

» A profilaxia secundária por toda a vida deve ser considerada para todos os pacientes com história de PCP, a menos que ocorra reconstituição imune como resultado da terapia antirretroviral.[47] A profilaxia secundária deve ser retomada se a contagem de CD4 diminuir para <200 células/microlitro.[2]

» As opções de profilaxia secundária são baseadas nos esquemas usados para tratar a doença inicial.

» Estas incluem sulfametoxazol/trimetoprima, dapsona, dapsona associada à pirimetamina

Agudo

doença moderada a grave

1a

e ácido fólico, atovaquona e pentamidina aerossolizada.

terapêutica antimicrobiana inicial

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 15-20 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas, pode ocorrer a troca para dosagem oral após a melhora clínica
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

Opções secundárias

» **pentamidina**: 4 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia, podendo reduzir a dose para 3 mg/kg uma vez ao dia, se necessário, devido a toxicidades

OU

» **primaquina**: 30 mg por via oral uma vez ao dia
A dose se refere à primaquina (base).
-e-
» **clindamicina**: 600 mg por via intravenosa a cada 6 horas, ou 900 mg por via intravenosa a cada 8 horas; ou 450 mg por via oral quatro vezes ao dia ou, ainda, 600 mg por via oral, três vezes ao dia

» A doença moderada a grave é definida por uma $pO_2 < 70$ mmHg ou por um gradiente alvéolo-arterial de $O_2 > 35$ mmHg em ar ambiente. Para os pacientes com comprometimento respiratório, devem ser fornecidos intubação em unidade de terapia intensiva e suporte ventilatório, quando apropriados.[147]

» Sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) é o tratamento de primeira escolha.[2] O tratamento intravenoso é iniciado, com troca para terapia oral após a melhora clínica.[2] A pentamidina intravenosa pode ser um tratamento alternativo igualmente eficaz.[148]

» Esquemas de antibioticoterapia alternativos podem ser usados se não houver melhora clínica após 4-5 dias ou se o paciente for intolerante a SMX/TMP. Estes incluem pentamidina e primaquina associada a clindamicina por via intravenosa.[2]

» Adição de ácido fólico para prevenir a mielossupressão durante o tratamento agudo

Agudo

não é recomendada por causa da eficácia questionável e de algumas evidências de maior taxa de falha.[146]

» A duração da terapia é de 21 dias.[2]

» O tratamento antirretroviral deve ser iniciado em pacientes que ainda não estejam sendo tratados dentro de 2 semanas do diagnóstico de pneumonia por P jiroveci sempre que possível.[2]

mais

corticosteroides

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias, seguidos por 40 mg uma vez ao dia por 5 dias, seguidos por 20 mg uma vez ao dia por 11 dias

OU

» **succinato sódico de metilprednisolona**: 30 mg por via intravenosa duas vezes ao dia por 5 dias, seguidos por 30 mg uma vez ao dia por 5 dias, e 15 mg uma vez ao dia por 11 dias daí em diante

» Os corticosteroides devem ser adicionados para a pneumonia por P jiroveci (PCP) suspeita ou documentada e doença moderada a grave.[2] Corticosteroides devem ser iniciados dentro de 72 horas após o início do tratamento da PCP; ainda não são claros os benefícios de um início tardio.[149] Metilprednisolona intravenosa pode ser administrada como 75% da dose de prednisolona.[2]

mais

profilaxia de manutenção

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 80-160 mg por via oral uma vez ao dia
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

Opções secundárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 160 mg por via oral três vezes por semana
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

Agudo

OU

» **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia; ou 50 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **dapsona**: 50 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
 » **pirimetamina**: 50 mg por via oral uma vez por semana
-e-
 » **folinato de cálcio**: 25 mg por via oral uma vez por semana
 Ácido folínico administrado como folinato de cálcio.

OU

» **dapsona**: 200 mg por via oral uma vez por semana
-e-
 » **pirimetamina**: 75 mg por via oral uma vez por semana
-e-
 » **folinato de cálcio**: 25 mg por via oral uma vez por semana
 Ácido folínico administrado como folinato de cálcio.

OU

» **pentamidina por via inalatória**: 300 mg nebulizados uma vez ao mês

OU

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

Opções terciárias

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
 » **pirimetamina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
 » **folinato de cálcio**: 10 mg por via oral uma vez ao dia
 Ácido folínico administrado como folinato de cálcio.

» A profilaxia secundária por toda a vida deve ser considerada para todos os pacientes com

Agudo

história de pneumonia por *P jiroveci*, a menos que ocorra reconstituição imune como resultado da terapia antirretroviral.[47] A profilaxia secundária deve ser retomada se a contagem de CD4 diminuir para <200 células/microlitro.[2]

» As opções de profilaxia secundária são baseadas nos esquemas usados para tratar a doença inicial.

» Estas incluem sulfametoxazol/trimetoprima, dapsona, dapsona associada à pirimetamina e ácido folínico, atovaquona e pentamidina aerossolizada.

Encefalite por *Toxoplasma gondii*

1a esquema inicial anti-Toxoplasma

Opções primárias

» **pirimetamina**: peso corporal <60 kg: 200 mg por via oral em dose única, seguidos de 50 mg uma vez ao dia; peso corporal ≥60 kg: 200 mg por via oral em dose única, seguidos de 75 mg uma vez ao dia

-e-

» **sulfadiazina**: peso corporal <60 kg: 1000 mg por via oral quatro vezes ao dia; peso corporal ≥60 kg: 1500 mg por via oral quatro vezes ao dia

-e-

» **folinato de cálcio**: 10-25 mg por via oral uma vez ao dia

Ácido folínico administrado como folinato de cálcio. A dose pode ser aumentada para 50 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia.

Opções secundárias

» **pirimetamina**: peso corporal <60 kg: 200 mg por via oral em dose única, seguidos de 50 mg uma vez ao dia; peso corporal ≥60 kg: 200 mg por via oral em dose única, seguidos de 75 mg uma vez ao dia

-e-

» **clindamicina**: 600 mg por via oral/ intravenosa a cada 6 horas

-e-

» **folinato de cálcio**: 10-25 mg por via oral uma vez ao dia

Ácido folínico administrado como folinato de cálcio. A dose pode ser aumentada para 50 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia.

OU

Agudo

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 5 mg/kg por via oral/intravenosa duas vezes ao dia
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

Opções terciárias

» **pirimetamina**: peso corporal <60 kg: 200 mg por via oral em dose única, seguidos de 50 mg uma vez ao dia; peso corporal ≥60 kg: 200 mg por via oral em dose única, seguidos de 75 mg uma vez ao dia

-e-

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **folinato de cálcio**: 10-25 mg por via oral uma vez ao dia
Ácido folínico administrado como folinato de cálcio. A dose pode ser aumentada para 50 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia.

OU

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **sulfadiazina**: peso corporal <60 kg: 1000 mg por via oral quatro vezes ao dia; peso corporal ≥60 kg: 1500 mg por via oral quatro vezes ao dia

OU

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral duas vezes ao dia

» A terapia inicial deve consistir na combinação de pirimetamina associada a sulfadiazina e ácido folínico.[2] O ácido folínico é usado para proteger contra as toxicidades hematológicas associadas à pirimetamina.[152]

» Para os pacientes que não toleram a sulfadiazina ou que não respondem ao tratamento de primeira linha, deve ser usada a combinação de pirimetamina associada a clindamicina e ácido folínico.[2]

» Agentes de terceira linha que podem ser usados incluem sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) e atovaquona. Em um pequeno ensaio clínico randomizado e controlado, SMX/TMP demonstrou ser eficaz e mais bem tolerado que a pirimetamina e sulfadiazina.[162]

Agudo

» A duração do tratamento é de aproximadamente 6 semanas, mas pode ser mais longa se a doença clínica ou radiológica for abrangente ou a resposta for incompleta em 6 semanas.

» Pacientes com encefalite por infecção de *T gondii* devem ser rotineiramente monitorados em relação a eventos adversos e à melhora clínica e radiológica. Alterações nos títulos de anticorpos não são úteis para monitorar as respostas à terapia.

» Os pacientes que exibem deterioração clínica ou radiográfica durante a primeira semana apesar da terapia adequada, ou que não apresentam melhora clínica dentro de 2 semanas, devem ser submetidos a uma biópsia cerebral. A troca para um esquema terapêutico alternativo deve ser considerada se houver evidências histopatológicas de encefalite por infecção de *T gondii* na biópsia cerebral.[2]

adjunto **corticosteroides e anticonvulsivantes**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Corticosteroides adjuvantes devem ser considerados quando indicados clinicamente para o tratamento de um efeito de massa associado a lesões focais ou a edema associado.[2]

» Devem ser administrados anticonvulsivantes a pacientes com encefalite com infecção por *T gondii* que tenham história de convulsões, mas não devem ser administrados como profiláticos em todos os pacientes.[2]

mais **profilaxia de manutenção**

Tratamento recomendado para **TODOS** os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **pirimetamina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **sulfadiazina**: 2-4 g/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

-e-

» **folinato de cálcio**: 10-25 mg por via oral uma vez ao dia

Ácido fólico administrado como folinato de cálcio.

Opções secundárias

Agudo

» **pirimetamina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
 » **clindamicina**: 600 mg por via oral três vezes ao dia
-e-
 » **folinato de cálcio**: 10-25 mg por via oral uma vez ao dia
 Ácido folínico administrado como folinato de cálcio.

Opções terciárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 160 mg por via oral uma a duas vezes ao dia
 A dose refere-se ao componente trimetoprima.

OU

» **atovaquona**: 750-1500 mg por via oral duas vezes ao dia
-e-
 » **sulfadiazina**: 2-4 g/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

OU

» **atovaquona**: 750-1500 mg por via oral duas vezes ao dia
-e-
 » **pirimetamina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
 » **folinato de cálcio**: 10 mg por via oral uma vez ao dia
 Ácido folínico administrado como folinato de cálcio.

OU

» **atovaquona**: 750-1500 mg por via oral duas vezes ao dia

» Pacientes que tenham completado a terapia inicial para encefalite toxoplásmica devem receber terapia de supressão com profilaxia de manutenção. A manutenção crônica pode ser interrompida em pacientes que completaram com sucesso a terapia para encefalite toxoplásmica, permaneceram assintomáticos e apresentaram aumento nas contagens de CD4 para >200 células/microlitro após terapia antirretroviral (TAR) mantida por mais de 6 meses.[2] A profilaxia secundária deve ser

Agudo

retomada se a contagem de CD4 diminuir para um nível <200 células/microlitro.

meningite criptocócica

1a terapia de indução antifúngica

Opções primárias

» [anfotericina B lipossomal](#): 3-4 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» [anfotericina B desoxicolato](#): 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

--E--

» [flucitosina](#): 25 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia

Opções secundárias

» [complexo lipídico de anfotericina B](#): 5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-e-

» [flucitosina](#): 25 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia

OU

» [anfotericina B lipossomal](#): 3-4 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» [anfotericina B desoxicolato](#): 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-e-

» [fluconazol](#): 800 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

OU

» [anfotericina B lipossomal](#): 3-4 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» [anfotericina B desoxicolato](#): 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» [fluconazol](#): 400-800 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

-e-

» [flucitosina](#): 25 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia

OU

Agudo

» **fluconazol:** 1200 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

» Os esquemas preferenciais para a terapia de indução são a anfotericina B lipossomal ou anfotericina B desoxicolato combinada com flucitosina pelo menos por 2 semanas.[2] A adição de flucitosina durante o tratamento agudo está associada a uma esterilização mais rápida do líquido cefalorraquidiano.[153] [154]

» Esquemas de indução alternativos incluem: complexo lipídico de anfotericina B mais flucitosina; anfotericina B lipossomal ou anfotericina B desoxicolato mais fluconazol; anfotericina B lipossomal isolada; anfotericina B desoxicolato isolada; fluconazol mais flucitosina; ou fluconazol isolado.

» A terapia de indução deve prosseguir por ao menos 2 semanas (e é acompanhada por ao menos 8 semanas de terapia de consolidação e, em seguida, manutenção).[2]

adjunto

drenagem terapêutica do líquido cefalorraquidiano

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Punções lombares diárias podem ser necessárias para pacientes com sintomas neurológicos e pressão intracraniana elevada. Para pacientes que não respondem ou não toleram punções lombares diárias, deve ser considerada a colocação de uma derivação de líquido cefalorraquidiano (LCR).[2]

» Deve ser realizada a repetição da punção lombar, depois das 2 primeiras semanas de tratamento, para garantir o clearance do organismo do LCR. Se as culturas do LCR permanecerem positivas depois de 2 semanas de tratamento, recidiva futura e desfechos geralmente desfavoráveis são prováveis.[2]

mais

terapia de consolidação antifúngica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fluconazol:** 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

Opções secundárias

» **itraconazol:** 200 mg por via oral duas vezes ao dia

Agudo

» Iniciada depois de pelo menos 2 semanas da terapia de indução bem-sucedida (melhora clínica significativa e culturas do líquido cefalorraquidiano negativas).

» Fluconazol é a terapia de primeira linha; o itraconazol é uma alternativa aceitável, mas menos eficaz.[155]

» A duração da terapia é de pelo menos 8 semanas.[2]

mais **terapia de manutenção antifúngica**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fluconazol**: 200 mg por via oral uma vez ao dia

» Tratamento supressivo com fluconazol é recomendado para pacientes que completaram as 10 semanas iniciais da terapia para criptococose aguda. O tratamento deve ser mantido por pelo menos 1 ano.

» O tratamento pode ser descontinuado se a contagem de CD4+ permanecer em um nível de ≥ 100 células/microlitro e se os níveis de RNA do HIV permanecerem indetectáveis ou muito baixos por mais de 3 meses (mínimo de 12 meses de terapia antifúngica) como resultado da terapia antirretroviral. A terapia de manutenção deve ser retomada se a contagem de CD4 diminuir para um nível < 100 células/microlitro.[2] [157] [158] [153]

citomegalovírus

■ **retinite (lesões iminentes que ameaçam a visão)**

1a

terapia inicial intravítrea e antiviral sistêmica

Opções primárias

» **ganciclovir**: 2 mg por via intravítrea para 1-4 doses por um período de 7-10 dias

-ou-

» **foscarnete**: 2.4 mg por via intravítrea para 1-4 doses por um período de 7-10 dias

--E--

» **valganciclovir**: 900 mg por via oral duas vezes ao dia por 14-21 dias

Opções secundárias

» **ganciclovir**: 2 mg por via intravítrea para 1-4 doses por um período de 7-10 dias

Agudo

-ou-

» **foscarnete**: 2.4 mg por via intravítrea para 1-4 doses por um período de 7-10 dias

--E--

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 14-21 dias

-ou-

» **foscarnete**: 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas; ou 90 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 14-21 dias

OU

» **ganciclovir**: 2 mg por via intravítrea para 1-4 doses por um período de 7-10 dias

-ou-

» **foscarnete**: 2.4 mg por via intravítrea para 1-4 doses por um período de 7-10 dias

--E--

» **cidofovir**: 5 mg/kg por via intravenosa uma vez por semana por 2 semanas

--E--

» **probenecida**: 2 g por via oral 3 horas antes da dose do cidofovir, seguidos por 1 g administrado após 2 horas e após 8 horas da primeira dose

» A terapia inicial deve ser individualizada com base no nível de imunossupressão, na localização e gravidade da lesão, na adesão terapêutica ao tratamento e na associação de medicamentos.[2] Ganciclovir geralmente é a primeira escolha para doença ou infecção por citomegalovírus.

» Terapia sistêmica reduz a morbidade no olho contralateral; isso deve ser considerado ao tomar uma decisão quanto à via de administração.[2]

» Ganciclovir intravítreo ou foscarnete em combinação com valganciclovir sistêmico é a terapia inicial de escolha para pacientes com lesões iminentes que ameaçam a visão. Opções alternativas incluem ganciclovir intravítreo ou foscarnete combinado a ganciclovir, foscarnete ou cidofovir sistêmico (com probenecida e terapia de hidratação com soro fisiológico antes e depois da terapia com cidofovir).

mais

terapia de manutenção antiviral

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

» **valganciclovir**: 900 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **foscarnete**: 90-120 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **cidofovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas

-e-

» **probenecida**: 2 g por via oral 3 horas antes da dose do cidofovir, seguidos por 1 g administrado após 2 horas e após 8 horas da primeira dose

» Terapia de manutenção pode ser descontinuada com segurança em pacientes com doença inativa e contagem de CD4 contínua (>100 células/microlitro ≥3-6 meses); consulta com o oftalmologista deve ser considerada. Exames oculares regulares devem ser realizados a cada 3 meses em pacientes que descontinuaram a terapia de manutenção, para a detecção precoce de recidiva ou de uveíte de recuperação imune.[2]

» A recidiva precoce é causada com maior frequência pela limitada penetração intraocular da administração sistêmica de medicamentos.[159]

» Se os pacientes apresentarem recidiva enquanto estiverem na terapia de manutenção, será recomendada a reintrodução do mesmo medicamento, seguido pelo reinício da terapia de manutenção. A alteração para um medicamento alternativo na primeira recidiva deverá ser considerada se houver suspeita de resistência ao medicamento ou se efeitos colaterais ou toxicidades interferirem nos ciclos ideais do agente inicial.

■ **retinite (pequenas lesões periféricas)**

1a

terapia antiviral

Opções primárias

» **valganciclovir**: 900 mg por via oral duas vezes ao dia por 14-21 dias, seguidos por 900 mg uma vez ao dia

Agudo

Opções secundárias

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 14-21 dias, seguidos por 5 mg/kg uma vez ao dia

OU

» **foscarnete**: 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas, ou 90 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 14-21 dias, seguidos por 90-120 mg/kg uma vez ao dia

OU

» **cidofovir**: 5 mg/kg por via intravenosa uma vez por semana por 2 semanas, seguidos por 5 mg/kg a cada 2 semanas

-e-

» **probenecida**: 2 g por via oral 3 horas antes da dose do cidofovir, seguidos por 1 g administrado após 2 horas e após 8 horas da primeira dose

» Para pequenas lesões periféricas, valganciclovir oral sozinho pode ser adequado. Opções alternativas incluem ganciclovir, foscarnete ou cidofovir sistêmico (com probenecida e terapia de hidratação com soro fisiológico antes e depois da terapia com cidofovir).[2]

» A terapia antiviral sistêmica é administrada pelos 3-6 meses até a recuperação imune induzida pelo tratamento antirretroviral.[2]

■ **esofagite ou colite**

1a

terapia antiviral

Opções primárias

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, pode ser trocado para valganciclovir por via oral uma vez que o paciente possa tolerar a terapia por via oral

Opções secundárias

» **foscarnete**: 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas; ou 90 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas

OU

» **valganciclovir**: 900 mg por via oral duas vezes ao dia

Agudo

■ pneumonite

1a

» Para doença gastrointestinal, é recomendado ganciclovir ou foscarnete por via intravenosa por 21-42 dias (ou até que os sinais e sintomas se resolvam).

» Valganciclovir é o tratamento de segunda linha se os sintomas não são intensos o suficiente para interferir na absorção oral.

» A terapia de manutenção geralmente não é necessária para esofagite ou colite por citomegalovírus, mas deve ser considerada após recidivas.[2]

terapia antiviral

Opções primárias

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas

OU

» **foscarnete**: 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas; ou 90 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas

» Para pneumonite, ganciclovir ou foscarnete por via intravenosa são utilizados, embora haja poucos dados disponíveis em relação aos desfechos do impacto da terapia.

» A duração ideal da terapia não foi estabelecida.[2]

■ doença neurológica

1a

terapia antiviral

Opções primárias

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas

-e-

» **foscarnete**: 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas; ou 90 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas

» Esquema combinado é usado para estabilizar a doença e maximizar a resposta.

» A duração ideal da terapia não foi estabelecida.[2]

» A terapia de manutenção deve ser mantida por toda a vida, a menos que haja evidências de recuperação imune.

candidíase mucocutânea

Agudo

<p>■ orofaríngea (episódio inicial)</p>	<p>1a</p>	<p>antifúngicos azólicos ou nistatina</p> <p>Opções primárias</p> <p>» fluconazol: 100 mg por via oral uma vez ao dia</p> <p>Opções secundárias</p> <p>» clotrimazol orofaríngeo: 10 mg por via oral (pastilha) cinco vezes ao dia</p> <p>OU</p> <p>» miconazol orofaríngeo: 50 mg por via bucal uma vez ao dia</p> <p>OU</p> <p>» itraconazol: 200 mg por via oral (solução oral) uma vez ao dia</p> <p>OU</p> <p>» posaconazol: 400 mg por via oral (suspensão oral) duas vezes ao dia no dia 1, seguidos por 400 mg uma vez ao dia</p> <p>OU</p> <p>» nistatina: 400,000 a 600,000 unidades (4-6 mL) por via oral quatro vezes ao dia</p> <p>» Fluconazol oral é considerado o medicamento de primeira escolha. Embora o itraconazol e o posaconazol sejam tão eficazes quanto o fluconazol, eles só devem ser usados como terapia de segunda linha.^[160] O posaconazol é mais bem tolerado que o itraconazol.</p> <p>» Os episódios iniciais de candidíase orofaríngea devem ser tratados por 7 a 14 dias. O uso crônico ou prolongado de azóis pode promover o desenvolvimento de resistência e também de hepatotoxicidade.</p> <p>» Um esquema de fluconazol de dose única foi proposto, mas estudos posteriores são necessários para estabelecer sua eficácia.^[163]</p>
<p>■ orofaríngea (refratária ao tratamento)</p>	<p>1a</p>	<p>antifúngico azólico alternativo</p> <p>Opções primárias</p> <p>» posaconazol: 400 mg por via oral (suspensão oral) duas vezes ao dia</p> <p>OU</p>

Agudo

■ esofágica (episódio inicial)

1a

» **itraconazol**: 200 mg por via oral (solução oral) uma vez ao dia

» Candidíase orofaríngea refratária ao fluconazol pode responder à solução de itraconazol ou posaconazol.

» Pacientes podem apresentar hepatotoxicidade com mais de 7-10 dias de tratamento sistêmico com azóis.

antifúngico sistêmico

Opções primárias

» **fluconazol**: 100-400 mg por via oral/ intravenosa uma vez ao dia

OU

» **itraconazol**: 200 mg por via oral (solução oral) uma vez ao dia

Opções secundárias

» **voriconazol**: 200 mg por via oral/ intravenosa duas vezes ao dia

OU

» **isavuconazol**: 200 mg por via oral como uma dose de ataque, seguidos de 50 mg por via oral uma vez ao dia; ou 400 mg por via oral como uma dose de ataque, seguidos por 100 mg por via oral uma vez ao dia; ou 400 mg por via oral uma vez por semana
Dose expressa como equivalentes de isavuconazol (372 mg de sulfato de isavuconazonium = 200 mg de isavuconazol).

OU

» **caspofungina**: 50 mg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **micafungina**: 150 mg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **anidulafungina**: 100 mg por via intravenosa no dia 1, seguidos por 50 mg uma vez ao dia

OU

Agudo

■ esofágica (refratária ao tratamento)

1a

» **anfotericina B lipossomal**: 3-4 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

» Para a candidíase esofágica, são necessários antifúngicos sistêmicos para tratamento eficaz. O fluconazol oral ou intravenoso, ou ainda o itraconazol oral, permanecem como as opções preferenciais.[2] Opções alternativas incluem voriconazol, isavuconazol, anidulafungina, caspofungina, micafungina e anfotericina.

» Foi relatada uma taxa de recidiva mais alta de candidíase esofágica com as equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) em comparação com o fluconazol.

» A duração do tratamento é de 14-21 dias.

antifúngico sistêmico alternativo

Opções primárias

» **posaconazol**: 400 mg por via oral (suspensão oral) duas vezes ao dia

OU

» **itraconazol**: 200 mg por via oral (solução oral) uma vez ao dia

Opções secundárias

» **anidulafungina**: 100 mg por via intravenosa no dia 1, seguidos por 50 mg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **caspofungina**: 50 mg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **micafungina**: 150 mg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **voriconazol**: 200 mg por via oral/intravenosa duas vezes ao dia

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

Agudo

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-4 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

» Doença refratária ao fluconazol pode responder ao itraconazol ou posaconazol.

» Anfotericina B desoxicolato ou a formulação lipídica também podem ser eficazes. O tratamento com equinocandina (anidulafungina, caspofungina ou micafungina) também pode ser útil.

» A duração do tratamento é de 14 a 21 dias (28 dias para o posaconazol). O uso crônico ou prolongado de azóis pode promover o desenvolvimento de resistência e também de hepatotoxicidade.

■ **vulvovaginal (não complicada)**

1a

azol sistêmico ou antifúngico tópico

Opções primárias

» **fluconazol**: 150 mg por via oral em dose única

OU

» **clotrimazol vaginal**: (creme a 1%) inserção de 5 g (um aplicador cheio) na vagina uma vez ao dia à noite

OU

» **butoconazol vaginal**: (creme a 2%) inserção de 5 g (um aplicador cheio) na vagina uma vez ao dia à noite

OU

» **miconazol vaginal**: (creme a 2%) inserção de 5 g (um aplicador cheio) na vagina uma vez ao dia à noite

OU

» **tioconazol vaginal**: (pomada a 6.5%) inserir 5 g (um aplicador cheio) na vagina uma vez ao dia à noite

OU

» **terconazol vaginal**: (creme a 0.4% a 0.8%) inserir 5 g (um aplicador cheio) na vagina uma vez ao dia à noite

Agudo

■ **vulvovaginal (doença grave ou recorrente)**

1a

Opções secundárias

» **itraconazol**: 200 mg por via oral (solução oral) uma vez ao dia

» Candidíase vulvovaginal não complicada em mulheres infectadas por HIV geralmente responde a um ciclo curto de fluconazol (uma dose única) ou itraconazol orais ou ao tratamento tópico com azóis por 3-7 dias.[2]

tratamento prolongado com azol sistêmico ou antifúngico tópico

Opções primárias

» **fluconazol**: 100-200 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **clotrimazol vaginal**: (creme a 1%) inserção de 5 g (um aplicador cheio) na vagina uma vez ao dia à noite

OU

» **butoconazol vaginal**: (creme a 2%) inserção de 5 g (um aplicador cheio) na vagina uma vez ao dia à noite

OU

» **miconazol vaginal**: (creme a 2%) inserção de 5 g (um aplicador cheio) na vagina uma vez ao dia à noite

OU

» **tioconazol vaginal**: (pomada a 6.5%) inserir 5 g (um aplicador cheio) na vagina uma vez ao dia à noite

OU

» **terconazol vaginal**: (creme a 0.4% a 0.8%) inserir 5 g (um aplicador cheio) na vagina uma vez ao dia à noite

Opções secundárias

» **itraconazol**: 200 mg por via oral (solução oral) uma vez ao dia

» Episódios graves ou recorrentes de vaginite em mulheres infectadas por HIV requerem

Agudo

fluconazol oral ou terapia antifúngica tópica por
pelo menos 7 dias.[2]

Novidades

Complexo *Mycobacterium avium* disseminado

A etionamida, tiacetazona (não disponível na maioria dos países) e cicloserina foram combinadas com agentes de primeira linha em esquemas de resgate. Entretanto, seu papel nesse cenário ainda não é bem definido.^[164] Embora ainda em investigação, devido a dados insuficientes, nenhuma recomendação pode ser feita quanto ao uso de imunomoduladores como terapia adjuvante.^[2]

Meningite criptocócica

Há poucos dados sobre o uso de triazóis mais recentes, como o voriconazol e o posaconazol, seja como terapia primária ou como terapia de acompanhamento para pacientes com criptococose. O voriconazol deve ser usado com cautela quando combinado com inibidores de protease e efavirenz.^[2] ^[165] Na meningite criptocócica associada ao HIV, a adição de um ciclo curto de gamainterferona ao tratamento padrão aumentou significativamente a taxa de eliminação de criptococos do líquido cefalorraquidiano sem aumentar os eventos adversos.^[166]

Citomegalovírus (CMV)

Terapêuticas recentes com atividade intrínseca que têm como alvo tanto a polimerase do ácido desoxirribonucleico (DNA) quanto as proteínas virais estão em vários estágios de desenvolvimento e podem melhorar o estado de disponibilidade das opções de tratamento para CMV no futuro.^[167]

Recomendações

Monitoramento

Tuberculose (TB)

- Os pacientes devem, de preferência, ser monitorados durante o tratamento. A terapia diretamente observada é recomendada a todos os pacientes com TB relacionada ao HIV.
- Um acompanhamento mensal do paciente, incluindo avaliações clínicas, bacteriológicas e exames laboratoriais e radiográficos periódicos, é essencial para garantir o sucesso do tratamento.
- Recomenda-se realizar testes da função hepática (TFHs) (aminotransferases, bilirrubina e fosfatase alcalina) e da função renal (creatinina sérica), hemograma completo com diferencial e contagem de CD4+ em todos os pacientes.
- Para os pacientes com TB pulmonar, deve ser obtida pelo menos uma amostra de escarro para esfregaço de bacilos álcool-ácido resistentes e para cultura micobacteriana a cada mês até que 2 amostras consecutivas apresentem cultura negativa. As amostras de escarro também devem ser obtidas após 8 semanas de tratamento para orientar a duração da fase de manutenção da terapia.^[183]

Complexo *Mycobacterium avium* disseminado

- Para pacientes que não obtiveram uma resposta clínica para o esquema de tratamento inicial, deve ser repetida a hemocultura depois de 4 a 8 semanas do início do tratamento.^[2]

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

- O monitoramento cuidadoso durante o tratamento é importante para avaliar a resposta ao tratamento e para detectar toxicidade inicial o quanto antes possível.
- O acompanhamento após a terapia é recomendado, em especial quando a terapia utilizou um agente diferente de sulfametoxazol/trimetoprima ou foi abreviada em decorrência da toxicidade.^[2]

Toxoplasmose

- Os pacientes devem ser monitorados em relação a eventos adversos e à melhora clínica e radiológica.^[2]

Meningite criptocócica

- Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados durante o tratamento.
- Qualquer sinal neurológico de pressão intracraniana (PIC) elevada, como confusão, visão turva, papiledema ou clônus dos membros inferiores, deve ser manejado com a aplicação de medidas para diminuir a PIC com punções lombares. Após 2 semanas de tratamento, deve ser realizada a repetição da punção lombar para confirmar o clearance do organismo do líquido cefalorraquidiano.
- Monitorar o teste da função hepática (fluconazol), a função renal e os eletrólitos (anfotericina) ao longo do tratamento.^[2]

Citomegalovírus (CMV)

- Os pacientes devem realizar um acompanhamento oftalmológico regular, pois pode ocorrer recidiva da retinite após a recuperação imune em contagens de CD4+ tão altas quanto 1250 células/microlitro.^[184] Deve ser realizada uma oftalmoscopia indireta com dilatação da pupila no momento do diagnóstico da retinite por CMV, após a finalização da terapia de indução, 1 mês depois do início da terapia e subsequentemente mensalmente, enquanto o paciente estiver em tratamento anti-CMV. O acompanhamento oftalmológico pode ser reduzido para a cada 3 meses para pacientes que apresentaram recuperação imunológica.^[185]

- Deve ser realizado um monitoramento de hemograma completo, função renal e eletrólitos séricos duas vezes por semana durante a terapia de indução e uma vez por semana subsequentemente, em pacientes que estão tomando ganciclovir ou foscarnete.[2]

Instruções ao paciente

Tuberculose (TB)

- Os pacientes com TB conhecida ou presumida devem ser aconselhados a permanecer fisicamente separados de outros pacientes, especialmente daqueles com infecção por HIV.[186]

Toxoplasmose

- As pessoas infectadas por HIV devem ser aconselhadas a não comer carne crua ou mal passada; também devem lavar as mãos após contato com carne crua e depois de atividades como jardinagem ou de qualquer contato com o solo; além disso, devem lavar cuidadosamente frutas e vegetais antes de comê-los crus. Os pacientes que possuem gatos devem ser aconselhados a mantê-los fora de casa e a lavarem suas mãos cuidadosamente após trocarem sua caixa de areia.[2]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) inflamatória	curto prazo	média
<p>A SIRI é uma síndrome inflamatória sistêmica clinicamente indistinguível da infecção ativa pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC); ela foi descrita entre pacientes com a doença subclínica ou estabelecida do MAC e com imunossupressão avançada, os quais começaram a terapia antirretroviral (TAR) e apresentaram um rápido aumento na contagem de CD4+ (≥ 100 células/microlitro).[173] [177]</p> <p>Essa síndrome pode manifestar-se logo após 7 dias em relação ao início da TAR e é mais comum com contagens de CD4+ iniciais abaixo de 100 células/microlitro. A SIRI manifesta-se com febre, perda de peso, condensação pulmonar, infiltrados, derrames ou linfadenite. Os antiinflamatórios não esteroidais podem proporcionar alívio. Nem o tratamento antimicobacteriano, nem a TAR devem ser alterados. Em reações intensas, são recomendados corticosteroides.[2]</p> <p>A SIRI também foi associada à retinite por citomegalovírus, à meningite criptocócica, à TB, à leucoencefalopatia multifocal progressiva e a infecções pelo herpes-vírus em pacientes previamente diagnosticados com doenças que definem a AIDS e que começaram a TAR. O tratamento depende do agente infeccioso de base e de seu quadro clínico.[178] [179] Em pacientes com imunossupressão avançada e infecções oportunistas não tuberculosas, a SIRI foi associada à presença de infecção fúngica, contagens mais baixas de células T CD4+ e níveis mais altos de ácido ribonucleico (RNA) do vírus da imunodeficiência humana (HIV) inicialmente, e a contagens mais altas de células T CD4+ e níveis mais baixos de RNA do HIV no tratamento.[180]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pneumotórax	curto prazo	baixa
<p>Na TB, o pneumotórax resulta da ruptura dentro do espaço pleural de uma cavidade periférica ou de um foco caseoso subpleural que se liquefaz. A fístula broncopleurálica (FBP) associada pode ceder ou persistir. Grandes FBP's podem levar à formação de empiema.</p> <p>Os fatores de risco para o pneumotórax em pacientes HIV-positivos com pneumonia por <i>P. jirovecii</i> incluem história de tabagismo, tratamento com pentamida aerossolizada e presença de pneumatoceles na radiografia torácica.</p> <p>O manejo é feito com dreno torácico (toracotomia com tubo). FBP's persistentes podem exigir reparo cirúrgico.</p>		
supressão da medula óssea relacionada à terapia	variável	alta
<p>A pirimetamina pode suprimir a medula óssea. O ácido folínico é administrado para prevenir essa toxicidade. A dose de ácido folínico pode ser aumentada para compensar os efeitos na medula óssea. Se essa abordagem não for eficaz, talvez seja necessário reduzir a dosagem de pirimetamina.</p> <p>O efeito colateral mais comum da terapia com ganciclovir ou valganciclovir é a supressão da medula óssea, mais comumente com leucopenia e trombocitopenia.</p>		
pressão intracraniana (PIC) elevada	variável	alta
<p>A PIC elevada com meningite criptocócica provavelmente ocorre devido à reabsorção prejudicada do líquido cefalorraquidiano (LCR) pelas vilosidades aracnoideas. Os pacientes com PIC elevada devem realizar punções lombares seriadas diariamente, com drenagem de até 30 mL de LCR para tentar controlar a pressão. Se a alta pressão persistir apesar das punções lombares diárias, devem ser considerados um dreno lombar temporário ou uma derivação ventriculoperitoneal.</p>		
perda da visão	variável	média
<p>A invasão do citomegalovírus (CMV) na retina causa dano permanente, de modo que, mesmo se a infecção viral for controlada, o dano retiniano será irreversível.^{[181] [182]} Desta forma, o diagnóstico precoce da retinite por CMV é o principal fator para impedir a cegueira permanente.</p>		

Prognóstico

Tuberculose (TB)

O desfecho do tratamento da TB em pacientes infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV) é relativamente bom após 6 a 9 meses de tratamento, mas há um aumento do risco de recidiva. A terapia diretamente observada melhora o desfecho e é altamente recomendada para esses pacientes. Entretanto, após a melhora clínica inicial, foi observada uma piora paradoxal da doença em pacientes que começam a terapia antirretroviral (TAR). Foram observados alto índice de falha e altas taxas de mortalidade em pacientes infectados por HIV com TB altamente resistente a medicamentos.^{[91] [168] [169]}

Complexo *Mycobacterium avium* disseminado

O uso de esquemas combinados, incluindo 2 ou mais agentes antimicrobianos, seguido por profilaxia secundária e TAR, melhorou a sobrevida e reduziu as taxas de mortalidade. Para pacientes com doença mais extensiva ou com imunossupressão avançada, a resposta clínica pode ser retardada.[2] [170]

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPC)

A taxa de mortalidade é alta em pacientes que apresentam insuficiência respiratória aguda. Em pacientes com PCP que requerem suporte ventilatório, a sobrevida em 12 meses está se aproximando de 50%.[150] O uso de TAR é um preditor independente de mortalidade reduzida na PCP grave e pode representar uma terapia potencial para melhorar o desfecho nessa doença.[147]

Toxoplasmose

A TAR melhora os desfechos do tratamento e a sobrevida e previne recidivas. Sinais de deterioração neurológica preveem uma resposta desfavorável para o tratamento. Deficits neurológicos persistentes geralmente estão presentes nos pacientes que sobrevivem.[171] [172] Raramente, doença disseminada pode se desenvolver.[173]

Meningite criptocócica

Uma mortalidade significativa associada à meningite criptocócica persiste, apesar da administração de anfotericina B e da TAR. O estado mental anormal e a alta carga de organismos, medida pela cultura quantitativa no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou por título do antígeno no LCR, são os determinantes mais importantes de óbito. Além disso, a elevada pressão de abertura do LCR e a baixa contagem de leucócitos no LCR também estão associadas a um desfecho desfavorável.[97] [174]

Citomegalovírus (CMV)

O uso disseminado da TAR reduziu a incidência e complicações da retinite por CMV. Entretanto, a retinite por CMV e a uveíte associadas à recuperação imunológica ainda são causas de perda da visão nesta população.[175]

Candidíase mucocutânea

A maioria dos pacientes responde ao tratamento dentro de 48 a 72 horas. Candidíase refratária oral ou esofágica é relatada em aproximadamente 4% a 5% dos indivíduos infectados por HIV. Esses pacientes tipicamente apresentam contagem de CD4+ abaixo de 50 células/microlitro e receberam múltiplos ciclos de azóis.[2] [176]

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2018

América do Norte

Revised surveillance case definition for HIV infection - United States, 2014

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2014

Diretrizes de tratamento

Europa

Standards of care for people living with HIV in 2018

Publicado por: British HIV Association

Última publicação em:
2018

British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)

Publicado por: British HIV Association

Última publicação em:
2016

British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014

Publicado por: British HIV Association

Última publicação em:
2014

Internacional

Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2018

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2016

Internacional

Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2014

América do Norte

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2019

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2019

Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel

Publicado por: International Antiviral Society-USA panel

Última publicação em:
2018

Guidelines for management of candidiasis

Publicado por: Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2016

Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2013

Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update

Publicado por: Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2010

ATS/IDSA statement: diagnosis, prevention and treatment of nontuberculous mycobacterial diseases

Publicado por: American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2007

Artigos principais

- Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. February 2019 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Aljohaney A, Amjadi K, Alvarez GG. A systematic review of the epidemiology, immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of pleural TB in HIV-infected patients. Clin Dev Immunol. 2012;2012:842045. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Fujii T, Nakamura T, Iwamoto A. Pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. J Infect Chemother. 2007 Feb;13(1):1-7. [Resumo](#)
- Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al; Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014 Jan;58(1):e1-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- British HIV Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). August 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15;175(4):367-416. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010 Feb 1;50(3):291-322. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. February 2019 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis. 1993 Nov;148(5):1292-7. [Resumo](#)

4. Breen RA, Smith CJ, Cropley I, et al. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? *AIDS*. 2005 Jul 22;19(11):1201-6. [Resumo](#)
5. Hanna DB, Gupta LS, Jones LE, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in the HAART era in New York City. *AIDS Care*. 2007 Feb;19(2):264-72. [Resumo](#)
6. Lewden C, Salmon D, Morlat P, et al. Mortality 2000 study group. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol*. 2005 Feb;34(1):121-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Mortality 2000 Study Group. Opportunistic infections as causes of death in HIV-infected patients in the HAART era in France. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(6-7):482-7. [Resumo](#)
8. Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA*. 1995 Jan 18;273(3):220-6. [Resumo](#)
9. Edwards D, Kirkpatrick CH. The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Nov;134(5):1062-71. [Resumo](#)
10. Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1992 Jul;15(1):1-10. [Resumo](#)
11. Drew WL. Diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis*. 1988 Jul-Aug;10(suppl 3):S468-76. [Resumo](#)
12. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, et al. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis*. 2002 Sep;8(9):891-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004 Jun 12;363(9425):1965-76. [Resumo](#)
14. Luft BJ, Chua A. Central nervous system toxoplasmosis in HIV pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Curr Infect Dis Rep*. 2000 Aug;2(4):358-62. [Resumo](#)
15. Nosanchuk JD, Shoham S, Fries BC, et al. Evidence of zoonotic transmission of *Cryptococcus neoformans* from a pet cockatoo to an immunocompromised patient. *Ann Intern Med*. 2000 Feb 1;132(3):205-8. [Resumo](#)
16. Sorvillo F, Beall G, Turner PA, et al. Incidence and factors associated with extrapulmonary cryptococcosis among persons with HIV infection in Los Angeles County. *AIDS*. 1997 Apr;11(5):673-9. [Resumo](#)
17. Hellerstein MK, McCune JM. T cell turnover in HIV-1 disease. *Immunity*. 1997 Nov;7(5):583-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Liu X, Liu H, Guo Z, et al. Association of asymptomatic oral candidal carriage, oral candidiasis and CD4 lymphocyte count in HIV-positive patients in China. *Oral Dis*. 2006 Jan;12(1):41-4. [Resumo](#)

19. Gottfredsson M, Cox GM, Indridason OS, et al. Association of plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA and oropharyngeal *Candida* colonization. *J Infect Dis*. 1999 Aug;180(2):534-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Yeh CK, Fox PC, Ship JA, et al. Oral defense mechanisms are impaired early in HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1988;1(4):361-6. [Resumo](#)
21. Meltzer MS, Skillman DR, Gomatos PJ, et al. Role of mononuclear phagocytes in the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Annu Rev Immunol*. 1990;8:169-94. [Resumo](#)
22. Gray JR, Rabeneck L. Atypical mycobacterial infection of the gastrointestinal tract in AIDS patients. *Am J Gastroenterol*. 1989 Dec;84(12):1521-4. [Resumo](#)
23. Stacey AR. Isolation of *Mycobacterium avium-intracellulare-scrofulaceum* complex from faeces of patients with AIDS. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Nov 8;293(6556):1194. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Gerna G, Parea M, Percivalle E, et al. Human cytomegalovirus viraemia in HIV-1-seropositive patients at various clinical stages of infection. *AIDS*. 1990 Oct;4(10):1027-31. [Resumo](#)
25. Gigliotti F, Wright TW. Immunopathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Expert Rev Mol Med*. 2005 Nov 14;7(26):1-16. [Resumo](#)
26. Subauste CS, Remington JS. Immunity to *Toxoplasma gondii*. *Curr Opin Immunol*. 1993 Aug;5(4):532-7. [Resumo](#)
27. Yap GS, Scharton-Kersten T, Charest H, et al. Decreased resistance of TNF receptor p55- and p75-deficient mice to chronic toxoplasmosis despite normal activation of inducible nitric oxide synthase in vivo. *J Immunol*. 1998 Feb 1;160(3):1340-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Chen XM, Keithly JS, Paya CV, et al. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med*. 2002 May 30;346(22):1723-31. [Resumo](#)
29. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis*. 2005 Jan 15;191(2):150-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Havlir DV, Getahun H, Sanne I, et al. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA*. 2008 Jul 23;300(4):423-30. [Resumo](#)
31. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2059-64. [Resumo](#)
32. Phair J, Munoz A, Detels R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med*. 1990 Jan 18;322(3):161-5. [Resumo](#)
33. Grant IH, Gold JW, Rosenblum M, et al. *Toxoplasma gondii* serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. *AIDS*. 1990 Jun;4(6):519-21. [Resumo](#)

34. Pinner RW, Hajjeh RA, Powderly WG. Prospects for preventing cryptococcosis in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 1995 Aug;21(suppl 1):S103-7. [Resumo](#)
35. Levitz SM. The ecology of Cryptococcus neoformans and the epidemiology of cryptococcosis. Rev Infect Dis. 1991 Nov-Dec;13(6):1163-9. [Resumo](#)
36. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. J Infect Dis. 1992 Jun;165(6):1082-5. [Resumo](#)
37. Sax PE. Opportunistic infections in HIV disease: down but not out. Infect Dis Clin North Am. 2001 Jun;15(2):433-55. [Resumo](#)
38. Jackson JB, Erice A, Englund JA, et al. Prevalence of cytomegalovirus antibody in hemophiliacs and homosexuals infected with human immunodeficiency virus type 1. Transfusion. 1988 Mar-Apr;28(2):187-9. [Resumo](#)
39. Lin RY, Goodhart PT. Population characteristics of tuberculosis in an HIV/AIDS registry from an East Harlem Hospital. N Y State J Med. 1991 Jun;91(6):239-42. [Resumo](#)
40. Bennett DE, Courval JM, Onorato I, et al. Prevalence of tuberculosis infection in the United States population: the national health and nutrition examination survey, 1999-2000. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Feb 1;177(3):348-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, et al. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. JAMA. 1992 Jul 22-29;268(4):504-9. [Resumo](#)
42. Soysa NS, Ellepola AN. The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview. Oral Dis. 2005 Sep;11(5):268-73. [Resumo](#)
43. Slavinsky J 3rd, Myers T, Swoboda RK, et al. Th1/Th2 cytokine profiles in saliva of HIV-positive smokers with oropharyngeal candidiasis. Oral Microbiol Immunol. 2002 Feb;17(1):38-43. [Resumo](#)
44. Carr A, Tindall B, Penny R, et al. Trimethoprim-sulphamethoxazole appears more effective than aerosolized pentamidine as secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. AIDS. 1992 Feb;6(2):165-71. [Resumo](#)
45. Podzamczar D, Salazar A, Jimenez J, et al. Intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of Pneumocystis pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. Ann Intern Med. 1995 May 15;122(10):755-61. [Resumo](#)
46. Centers for Disease Control. Guidelines for prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR Suppl. 1989 Jun 16;38(5):1-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK; USPHS; Infectious Disease Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons - 2002. MMWR Recomm Rep. 2002 Jun 14;51(RR-8):1-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)

48. Trikalinos TA, Ioannidis JP. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* prophylaxis in patients infected with human immunodeficiency virus: a meta-analysis and decision analysis. *Clin Infect Dis*. 2001 Dec 1;33(11):1901-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1416-29. [Resumo](#)
50. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2000 Jun 24;355(9222):2217-8. [Resumo](#)
51. Centers for Disease Control. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC Recommendations - United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001 Aug 31;50(34):733-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Greenberg SD, Frager D, Suster B, et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology*. 1994 Oct;193(1):115-9. [Resumo](#)
53. Kennedy DJ, Lewis WP, Barnes PF. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest*. 1992 Oct;102(4):1040-4. [Resumo](#)
54. Pepper T, Joseph P, Mwenya C, et al. Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implications for obtaining respiratory specimen cultures. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Apr;12(4):397-403. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Aljohaney A, Amjadi K, Alvarez GG. A systematic review of the epidemiology, immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of pleural TB in HIV-infected patients. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:842045. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Baba K, Hoosen AA, Langeland N, et al. Adenosine deaminase activity is a sensitive marker for the diagnosis of tuberculous pleuritis in patients with very low CD4 counts. *PLoS One*. 2008 Jul 30;3(7):e2788. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Torok ME, Chau TT, Mai PP, et al. Clinical and microbiological features of HIV-associated tuberculous meningitis in Vietnamese adults. *PLoS One*. 2008 Mar 19;3(3):e1772. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect*. 2004 May;10(5):388-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Mistry BJ, Kala UK. Palatal erosion caused by *Mycobacterium Avium* complex in a human immunodeficiency virus infected child. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jun;26(6):546-8. [Resumo](#)
60. Blumenthal DR, Zucker JR, Hawkins CC. *Mycobacterium avium* complex-induced septic arthritis and osteomyelitis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum*. 1990 May;33(5):757-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

61. Cappell MS, Gupta A. Gastrointestinal hemorrhage due to gastrointestinal *Mycobacterium avium* intracellulare or esophageal candidiasis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1992 Feb;87(2):224-9. [Resumo](#)
62. von Reyn CF, Hennigan S, Niemczyk S, et al. Effect of delays in processing on the survival of *Mycobacterium avium*-M. intracellulare in the isolator blood culture system. *J Clin Microbiol*. 1991 Jun;29(6):1211-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Chin D, Hopewell PC, Yajko DM, et al. *Mycobacterium avium* complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of M. avium complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1994 Feb;169(2):289-95. [Resumo](#)
64. Koh DM, Burn PR, Mathews G, et al. Abdominal computed tomographic findings of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* intracellulare infection in HIV seropositive patients. *Can Assoc Radiol J*. 2003 Feb;54(1):45-50. [Resumo](#)
65. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med*. 1984 May;100(5):663-71. [Resumo](#)
66. Mascarenhas DA, Vasudevan VP, Vaidya KP. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Rare cause of hemoptysis. *Chest*. 1991 Jan;99(1):251-3. [Resumo](#)
67. Hopewell PC, Luce JM. Pulmonary involvement in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest*. 1985 Jan;87(1):104-12. [Resumo](#)
68. Huang L, Stansell J, Osmond D, et al. Performance of an algorithm to detect *Pneumocystis carinii* pneumonia in symptomatic HIV-infected persons. *Chest*. 1999 Apr;115(4):1025-32. [Resumo](#)
69. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Lancet*. 1988 Nov 5;2(8619):1049-51. [Resumo](#)
70. Smith DE, McLuckie A, Wyatt J, et al. Severe exercise hypoxaemia with normal or near normal x-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection. *Lancet*. 1988 Nov 5;2(8619):1049-51. [Resumo](#)
71. Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):982-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. DeLorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP, et al. Roentgenographic patterns of *Pneumocystis carinii* pneumonia in 104 patients with AIDS. *Chest*. 1987 Mar;91(3):323-7. [Resumo](#)
73. Abd AG, Nierman DM, Ilowite JS, et al. Bilateral upper lobe *Pneumocystis carinii* pneumonia in a patient receiving inhaled pentamidine prophylaxis. *Chest*. 1988 Aug;94(2):329-31. [Resumo](#)
74. Vermeij CG, van der Pijl JW, Brahim JJ, et al. High-resolution computed tomography scan in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1995 Jan;107(1):293. [Texto completo](#) [Resumo](#)

75. Coleman DL, Dodek PM, Luce JM, et al. Diagnostic utility of fiberoptic bronchoscopy in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immune deficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1983 Nov;128(5):795-9. [Resumo](#)
76. Khalkhali I, Mena I, Rauh DA, et al. 111-indium-DTPA-IgG lung imaging in patients with pulmonary and HIV infection. *Chest*. 1995 May;107(5):1336-41. [Resumo](#)
77. Kroe DM, Kirsch CM, Jensen WA. Diagnostic strategies for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1997 Jun;12(2):70-8. [Resumo](#)
78. Smego RA Jr, Orlovic D, Wadula, J. An algorithmic approach to intracranial mass lesions in HIV/AIDS. *Int J STD AIDS*. 2006 Apr;17(4):271-6. [Resumo](#)
79. Levy RM, Mills CM, Posin JP, 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*. 1990;3(5):461-71. [Resumo](#)
80. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):995-1000. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Lorberboym M, Wallach F, Estok L, et al. Thallium-201 retention in focal intracranial lesions for differential diagnosis of primary lymphoma and nonmalignant lesions in AIDS patients. *J Nucl Med*. 1998 Aug;39(8):1366-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Love C, Tomas MB, Tronco GG, et al. FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics*. 2005 Sep-Oct;25(5):1357-68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Jabs DA. Ocular manifestations of HIV infection. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1995;93:623-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Kalayjian RC, Cohen ML, Bonomo RA, et al. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in AIDS. A syndrome with distinct clinical and pathologic features. *Medicine (Baltimore)*. 1993 Mar;72(2):67-77. [Resumo](#)
85. Meiselman MS, Cello JP, Margaretten W. Cytomegalovirus colitis. Report of the clinical, endoscopic, and pathologic findings in two patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Gastroenterology*. 1985 Jan;88(1 Pt 1):171-5. [Resumo](#)
86. Brantsaeter AB, Holberg-Petersen M, Jeansson S, et al. CMV quantitative PCR in the diagnosis of CMV disease in patients with HIV-infection - a retrospective autopsy based study. *BMC Infect Dis*. 2007 Nov 6;7:127. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, et al. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. *Med Mycol*. 2000 Feb;38(1):77-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Tavitian A, Raufman JP, Rosenthal LE. Oral candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1986 Jan;104(1):54-5. [Resumo](#)

89. Thom K, Forrest G. Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 Jan;22(1):18-23. [Resumo](#)
90. Nokta M. Oral manifestations associated with HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008 Feb;5(1):5-12. [Resumo](#)
91. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1999 Feb 4;340(5):367-73. [Resumo](#)
92. Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis*. 1999 Feb;28(2):341-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Havlik JA Jr, Horsburgh CR Jr, Metchock B, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis*. 1992 Mar;165(3):577-80. [Resumo](#)
94. Fujii T, Nakamura T, Iwamoto A. *Pneumocystis pneumonia* in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J Infect Chemother*. 2007 Feb;13(1):1-7. [Resumo](#)
95. Mayo J, Collazos J, Martinez E. Fever of unknown origin in the HIV-infected patient: new scenario for an old problem. *Scand J Infect Dis*. 1997;29(4):327-36. [Resumo](#)
96. Navia BA, Petito CK, Gold JW, et al. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol*. 1986 Mar;19(3):224-38. [Resumo](#)
97. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull*. 2005 Apr 18;72:99-118. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous meningitis. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1719-20. [Resumo](#)
99. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet*. 1998 Jan 24;351(9098):252-5. [Resumo](#)
100. Jabs DA. AIDS and ophthalmology, 2008. *Arch Ophthalmol*. 2008 Aug;126(8):1143-6. [Resumo](#)
101. Rabaud C, May T, Amiel C, et al. Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French national survey. *Medicine (Baltimore)*. 1994 Nov;73(6):306-14. [Resumo](#)
102. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. *Clin Infect Dis*. 1997 Aug;25(2):242-6. [Resumo](#)
103. Jost KC Jr, Dunbar DF, Barth SS, et al. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* and *M. avium* complex directly from smear-positive sputum specimens and BACTEC 12B cultures by high-

performance liquid chromatography with fluorescence detection and computer-driven pattern recognition models. J Clin Microbiol. 1995 May;33(5):1270-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

104. Aderaye G, Woldeamanuel Y, Asrat D, et al. Evaluation of Toluidine Blue O staining for the diagnosis of Pneumocystis jiroveci in expectorated sputum sample and bronchoalveolar lavage from HIV-infected patients in a tertiary care referral center in Ethiopia. Infection. 2008 Jun;36(3):237-43. [Resumo](#)
105. Yagupsky P, Menegus MA. Cumulative positivity rates of multiple blood cultures for Mycobacterium avium-intracellulare and Cryptococcus neoformans in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Pathol Lab Med. 1990 Sep;114(9):923-5. [Resumo](#)
106. Stover DE, White DA, Romano PA, et al. Diagnosis of pulmonary disease in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Role of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis. 1984 Oct;130(4):659-62. [Resumo](#)
107. Reina J, Riera M, Bestard X, et al. Virologic analysis of 1,000 blood samples processed for cytomegalovirus isolation (viremia) and pp65 antigenemia in immunodepressed patients [in Spanish]. Med Clin (Barc). 1998 Mar 7;110(8):281-4. [Resumo](#)
108. Powderly WG, Mayer KH, Perfect JR. Diagnosis and treatment of oropharyngeal candidiasis in patients infected with HIV: a critical reassessment. AIDS Res Hum Retroviruses. 1999 Nov 1;15(16):1405-12. [Resumo](#)
109. Skiest DJ, Crosby C. CMV pp65 antigen testing is of limited utility in the diagnosis of concomitant CMV disease in HIV-infected patients in the HAART era. J Clin Virol. 2003 Oct;28(2):203-13. [Resumo](#)
110. Colombo FA, Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, et al. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples. J Clin Microbiol. 2005 Oct;43(10):5044-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis. 2000 Jan;30(1):47-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
112. Barnes PF. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: progress but no gold standard. Am J Respir Crit Care Med. 1997 May;155(5):1497-8. [Resumo](#)
113. Behr MA, Small PM. Molecular fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis: how can it help the clinician? Clin Infect Dis. 1997 Oct;25(4):806-10. [Resumo](#)
114. French AL, Welbel SF, Dietrich SE, et al. Use of DNA fingerprinting to assess tuberculosis infection control. Ann Intern Med. 1998 Dec 1;129(11):856-61. [Resumo](#)
115. Dupon M, Cazenave J, Pellegrin JL, et al. Detection of Toxoplasma gondii by PCR and tissue culture in cerebrospinal fluid and blood of human immunodeficiency virus-seropositive patients. J Clin Microbiol. 1995 Sep;33(9):2421-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)

116. Hammarin AL, Bogdanovic G, Svedhem V, et al. Analysis of PCR as a tool for detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiol.* 1996 Dec;34(12):2929-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Akpek G, Lee SM, Gagnon DR, et al. Bone marrow aspiration, biopsy, and culture in the evaluation of HIV-infected patients for invasive mycobacteria and histoplasma infections. *Am J Hematol.* 2001 Jun;67(2):100-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Tarantino L, Giorgio A, de Stefano G, et al. Disseminated mycobacterial infection in AIDS patients: abdominal US features and value of fine-needle aspiration biopsy of lymph nodes and spleen. *Abdom Imaging.* 2003 Sep-Oct;28(5):602-8. [Resumo](#)
119. Steininger C, Puchhammer-Stockl E, Popow-Kraupp T. Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Clin Virol.* 2006 Sep;37(1):1-9. [Resumo](#)
120. Gascon P, Sathe SS, Rameshwar P. Impaired erythropoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome with disseminated *Mycobacterium avium* complex. *Am J Med.* 1993 Jan;94(1):41-8. [Resumo](#)
121. Horsburgh CR Jr, Metchock B, Gordon SM, et al. Predictors of survival in patients with AIDS and disseminated *Mycobacterium avium* complex disease. *J Infect Dis.* 1994 Sep;170(3):573-7. [Resumo](#)
122. Graviss EA, Vanden Heuvel EA, Lacke CE, et al. Clinical prediction model for differentiation of disseminated *Histoplasma capsulatum* and *Mycobacterium avium* complex infections in febrile patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000 May 1;24(1):30-6. [Resumo](#)
123. Chang YG, Chen PJ, Hung CC, et al. Opportunistic hepatic infections in AIDS patients with fever of unknown origin. *J Formos Med Assoc.* 1999 Jan;98(1):5-10. [Resumo](#)
124. Salomon N, Perlman DC. Cytomegalovirus pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1999 Dec;14(4):353-8. [Resumo](#)
125. Kuhlman JE. Pneumocystic infections: the radiologist's perspective. *Radiology.* 1996 Mar;198(3):623-35. [Resumo](#)
126. Fee MJ, Oo MM, Gabayan AE, et al. Abdominal tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995 Apr;20(4):938-44. [Resumo](#)
127. Pantongrag-Brown L, Krebs TL, Daly BD, et al. Frequency of abdominal CT findings in AIDS patients with *M. avium* complex bacteraemia. *Clin Radiol.* 1998 Nov;53(11):816-9. [Resumo](#)
128. Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol.* 2003 May;13(5):1179-84. [Resumo](#)
129. Gruden JF, Huang L, Turner J, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1997 Oct;169(4):967-75. [Resumo](#)

130. McGuinness G. Changing trends in the pulmonary manifestations of AIDS. *Radiol Clin North Am.* 1997 Sep;35(5):1029-82. [Resumo](#)
131. Olatinwo TF, Herbowy MT, Hewitt RG. Toxoplasmic encephalitis and primary lymphoma of the brain—the shift in epidemiology: a case series and review of the literature. *AIDS Read.* 2001 Sep;11(9):444-9. [Resumo](#)
132. Rene E, Marche C, Chevalier T, et al. Cytomegalovirus colitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Dig Dis Sci.* 1988 Jun;33(6):741-50. [Resumo](#)
133. Wilcox CM, Schwartz DA. Endoscopic-pathologic correlates of *Candida* esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Dig Dis Sci.* 1996 Jul;41(7):1337-45. [Resumo](#)
134. Davis JL, Fei M, Huang L. Respiratory infection complicating HIV infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2008 Apr;21(2):184-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
135. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al; Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014 Jan;58(1):e1-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. Zolopa A, 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.* 2009;4(5):e5575. [Texto completo](#) [Resumo](#)
137. El-Sadr WMG, Grund B, Neuhaus J, et al; SMART Study Group. Risk for opportunistic disease and death after reinitiating continuous antiretroviral therapy in patients with HIV previously receiving episodic therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008 Sep 2;149(5):289-99. [Resumo](#)
138. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). August 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
139. Munseri PJ, Talbot EA, Mtei L, et al. Completion of isoniazid preventive therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Sep;12(9):1037-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
140. Telzak EE, Chirgwin KD, Nelson ET, et al. Predictors for multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients and response to specific drug regimens. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999 Apr;3(4):337-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
141. Centers for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. June 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
142. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Jul 7;163(1):32-9. [Resumo](#)

143. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, et al. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis. 1998 Nov;27(5):1278-85. [Resumo](#)
144. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for Mycobacterium avium complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2000 Apr 13;342(15):1085-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
145. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15;175(4):367-416. [Texto completo](#) [Resumo](#)
146. Safrin S, Lee BL, Sande MA. Adjunctive folinic acid with trimethoprim/sulfamethoxazole for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death. J Infect Dis. 1994 Oct;170(4):912-7. [Resumo](#)
147. Morris A, Wachter RM, Luce J, et al. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe Pneumocystis carinii pneumonia. AIDS. 2003 Jan 3;17(1):73-80. [Resumo](#)
148. Bellamy RJ. HIV: treating Pneumocystis pneumonia (PCP). BMJ Clin Evid. 2008 Jul 16;2008:2501. [Texto completo](#) [Resumo](#)
149. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(4):CD006150. [Texto completo](#) [Resumo](#)
150. Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR. Survival of patients with AIDS, after diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia, in the United States. J Infect Dis. 2001 May 1;183(9):1409-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
151. Chiller TM, Polyak CS, Brooks JT, et al. Daily trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis rapidly induces corresponding resistance among intestinal Escherichia coli of HIV-infected adults in Kenya. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2009 May-Jun;8(3):165-9. [Resumo](#)
152. Van Delden C, Hirschel B. Folinic acid supplements to pyrimethamine-sulfadiazine for Toxoplasma encephalitis are associated with better outcome. J Infect Dis. 1996 May;173(5):1294-5. [Resumo](#)
153. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010 Feb 1;50(3):291-322. [Texto completo](#) [Resumo](#)
154. van der Horst C, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1997 Jul 3;337(1):15-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
155. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis. 1999;28:291-296. [Texto completo](#) [Resumo](#)

156. Shelburne SA 3rd, Darcourt J, White AC 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*. 2005 Apr 1;40(7):1049-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
157. Larsen RA. Editorial response: a comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999 Feb;28(2):297-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
158. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis*. 2003 May 15;36(10):1329-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
159. Kuppermann BD, Quiceno JI, Flores-Aguilar M, et al. Intravitreal ganciclovir concentration after intravenous administration in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis: implications for therapy. *J Infect Dis*. 1993 Dec;168(6):1506-9. [Resumo](#)
160. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
161. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *JAMA*. 2004;291:938.
162. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Jun;42(6):1346-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
163. Hamza OJ, Matee MI, Bruggemann RJ, et al. Single-dose fluconazole versus standard 2-week therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *Clin Infect Dis*. 2008 Nov 15;47(10):1270-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
164. Wang F, Langley R, Gulten G, et al. Mechanism of thioamide drug action against tuberculosis and leprosy. *J Exp Med*. 2007 Jan 22;204(1):73-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
165. Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis*. 2006 Oct 15;43(8):1060-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
166. Jarvis JN, Meintjes G, Rebe K, et al. Adjunctive interferon- γ immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. *AIDS*. 2012 Jun 1;26(9):1105-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
167. Vadlapudi AD, Vadlapatla RK, Mitra AK. Current and emerging antivirals for the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis: an update on recent patents. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2012 Apr;7(1):8-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
168. Raviglione MC. Facing extensively drug-resistant tuberculosis-a hope and a challenge. *N Engl J Med*. 2008 Aug 7;359(6):636-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

169. Driver CR, Munsiff SS, Li J, et al. Relapse in persons treated for drug-susceptible tuberculosis in a population with high coinfection with human immunodeficiency virus in New York City. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 15;33(10):1762-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
170. Corti M, Palmero D. Mycobacterium avium complex infection in HIV/AIDS patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008 Jun;6(3):351-63. [Resumo](#)
171. Vidal JE, Hernandez AV, de Oliveira AC, et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-positive patients in Brazil: clinical features and predictors of treatment response in the HAART era. *AIDS Patient Care STDS*. 2005 Oct;19(10):626-34. [Resumo](#)
172. Hoffmann C, Ernst M, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-1: clinical course and Toxoplasma gondii-specific immune responses. *Clin Microbiol Infect*. 2007 May;13(5):510-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
173. Signorini L, Gulletta M, Coppini D, et al. Fatal disseminated toxoplasmosis during primary HIV infection. *Curr HIV Res*. 2007 Mar;5(2):273-4. [Resumo](#)
174. Kambugu A, Meya DB, Rhein J, et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 1;46(11):1694-701. [Texto completo](#) [Resumo](#)
175. Kedhar DR, Jabs DA. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Herpes*. 2007 Dec;14(3):66-71. [Resumo](#)
176. Launay O, Lortholary O, Bouges-Michel C, et al. Candidemia: a nosocomial complication in adults with late-stage AIDS. *Clin Infect Dis*. 1998 May;26(5):1134-41. [Resumo](#)
177. 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*. 2005 Nov 15;41(10):1483-97. [Texto completo](#) [Resumo](#)
178. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007 May 8;4:9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
179. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Apr;10(4):251-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
180. Grant PM, Komarow L, Andersen J, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One*. 2010 Jul 1;5(7):e11416. [Texto completo](#) [Resumo](#)
181. Accorinti M, Pirraglia MP, Corradi R, et al. Changing patterns of ocular manifestations in HIV seropositive patients treated with HAART. *Eur J Ophthalmol*. 2006 Sep-Oct;16(5):728-32. [Resumo](#)

182. Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Incidence of and risk factors for visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology*. 2006 Aug;113(8):1432-40. [Resumo](#)
183. American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2003 Jun 20;52(RR-11):1-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
184. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 1. Retinitis progression. *Ophthalmology*. 2004 Dec;111(12):2224-31. [Resumo](#)
185. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology*. 2004 Dec;111(12):2232-9. [Resumo](#)
186. National Tuberculosis Controllers Association, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Dec 16;54(RR-15):1-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
187. Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 1;43(1):79-89. [Texto completo](#) [Resumo](#)
188. Walmsley SL, Raboud J, Angel JB, et al. Long-term follow-up of a cohort of HIV-infected patients who discontinued maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *HIV Clin Trials*. 2006 Jan-Feb;7(1):1-9. [Resumo](#)
189. Soriano V, Dona C, Rodriguez-Rosado R, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000 Mar 10;14(4):383-6. [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Irene Alexandraki, MD, MPH, FACP

Professor

Department of Clinical Sciences, Florida State University College of Medicine, Tallahassee, FL

DIVULGAÇÕES: IA declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Colm O'Mahony, MD, FRCP, BSc, DIPVen

Consultant in Sexual Health

Department of Sexual Health, Countess of Chester Hospital NHS Foundation Trust, Chester, UK

DIVULGAÇÕES: CO declares that he has no competing interests.

Nicola Steedman, MRCP, DipGUM, DipHIV

Consultant Physician in Sexual Health and HIV

Department of Sexual Health, Countess of Chester Hospital NHS Foundation Trust, Chester, UK

DIVULGAÇÕES: NS declares that she has no competing interests.

William R. Rodriguez, MD

Assistant Professor of Medicine

Massachusetts General Hospital, Charlestown, MA

DIVULGAÇÕES: WRR declares that he has no competing interests.