

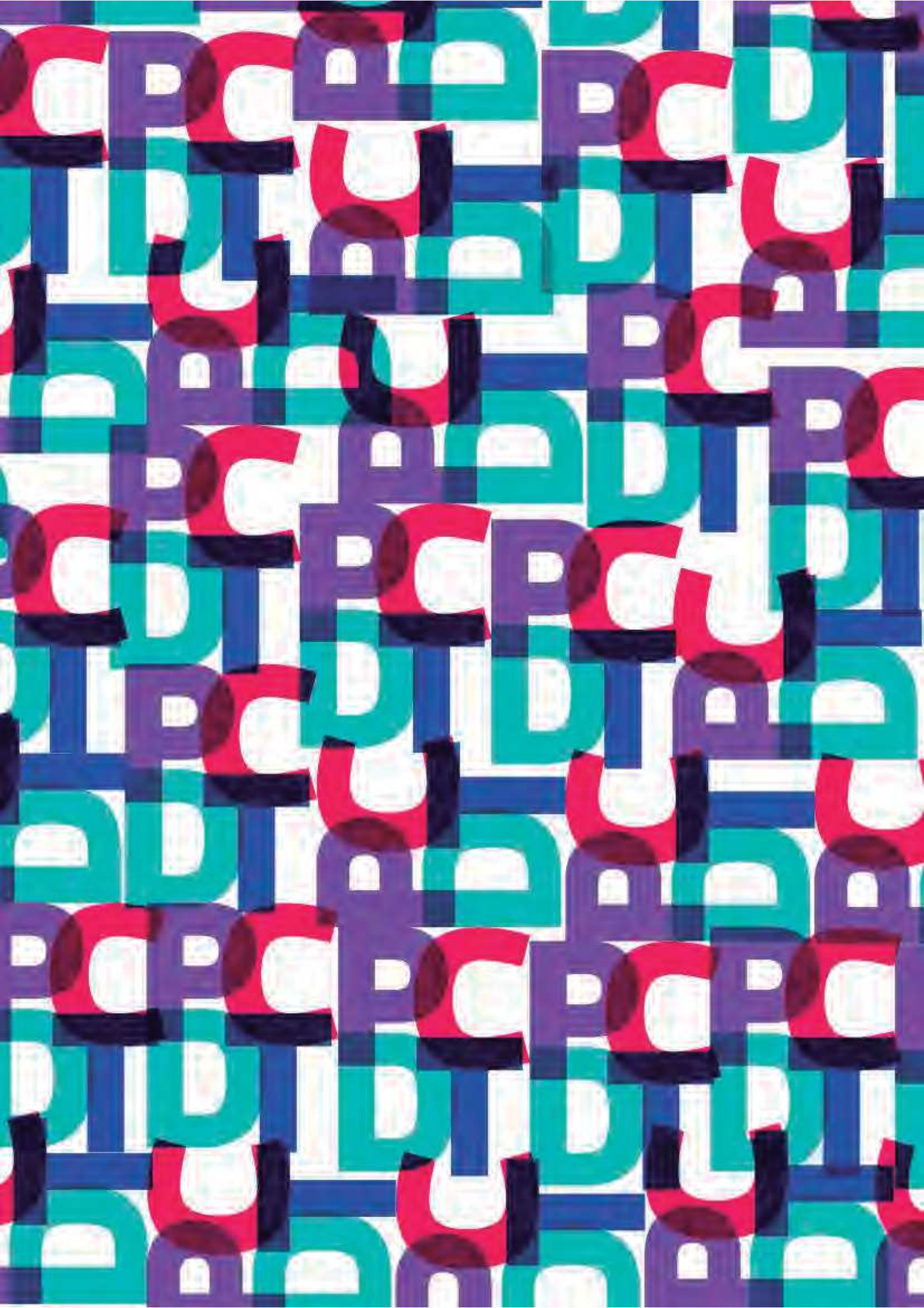
2018

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Brasília – DF  
2018





MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções  
Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais

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



Brasília - DF  
2018

2018 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 1ª edição – 2018 – 500 exemplares

**Elaboração, distribuição e informações:**

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais  
SRTVN, Quadra 701, lote D, Edifício PO700, 5º andar  
CEP: 70719-040 – Brasília/DF  
Site: www.aids.gov.br  
E-mail: aids@aids.gov.br

**Edição:**

Assessoria de Comunicação (ASCOM)  
Alexandre Magno de Aguiar Amorim  
Nágila Rodrigues Paiva

**Revisão:**

Angela Gasperin Martinazzo

**Projeto Gráfico:**

Milena Hernández Bendicho

**Organização e Elaboração:**

Adele Benzaken  
Alexsana Sposito Tresse  
Fernanda Moreira Rick  
Filipe de Barros Perini

**Parceria:**

Organização Mundial da Saúde  
Organização Pan-Americana da Saúde

**Normalização:**

Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI

**Comitê Assessor**

Alexandre Cunha  
Amílcar Tanuri  
Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn  
Celso Ferreira Ramos Filho  
Ceuci de Lima Xavier Nunes  
Denize Lotufo Estevam  
Érico Antonio Gomes de Arruda  
Estevão Portela Nunes  
Jorge Adrian Beloqui  
José Luiz de Andrade Neto  
José Valdez Ramalho Madruga  
Márcia Cristina Rachid de Lacerda  
Marcus Vinicius Guimaraes de Lacerda  
Mônica Jacques de Moraes  
Nêmora Tregnago Barcellos

Ricardo Sobhie Diaz  
Rosana Del Bianco  
Simone de Barros Tenore  
Unaí Tupinambás  
Valdilea Gonçalves Veloso dos Santos  
Valeria Cavalcanti Rolla

**Colaboração:**

Alexandre Naime Barbosa  
Ana Flávia Nacif P. Coelho Pires  
Ana Francisca Kolling  
Ana Izabel Costa de Menezes  
Augusto Cesar Penalva de Oliveira  
Camila Hitomi Nihei  
Carlos Roberto Brites Alves  
Denise Arakaki Sanchez  
Diego Agostinho Callisto  
Esdras Daniel dos Santos Pereira  
Fernanda Dockhorn Costa  
Fernanda Fernandes Fonseca  
Flávia Caselli Pacheco  
Francisca Lidiane Sampaio Freitas  
Gisele Cristina Gosuen  
Glaucio Mosimann Junior  
Helena Barroso Bernal  
Henrique de Castro Contreiras de Carvalho  
Itana Miranda dos Santos  
João Geraldo Netto  
João Paulo Toledo  
José Ernesto Vidal Bermudez  
Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto  
Luis Pereira Justo  
Magda Levantezi  
Marcelo Araújo de Freitas  
Marcio de Figueiredo Fernandes  
Maria Adelaide Millington  
Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa  
Marihá Camelo Madeira de Moura  
Mauricio Tostes  
Monica Maria Gomes da Silva  
Mylva Fonsi  
Nazle Mendonça Collaço Vêras  
Paula Emília Adamy  
Regina Vianna Brizolara  
Robério Alves Carneiro Júnior  
Roberta Schiavon Nogueira  
Simone Queiroz Rocha  
Tania Queiroz Reuter Motta  
Tânia Regina Constant Vergara  
Tatianna Meireles Alencar

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018.

412 p. : il.

ISBN

1. Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2. HIV. 3. Atenção Integral à saúde. I. Título

CDU 616.98:578.828-053.8

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2018/0140

**Título para indexação:**

Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the Management of HIV Infection in Adults

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 1 – Mandala de Prevenção Combinada                                                                                                                                 | 44  |
| Figura 2 – História natural da infecção pelo HIV                                                                                                                          | 54  |
| Figura 3 – Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com o período em que surgem após infecção, seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo | 55  |
| Figura 4 – Sinais clínicos que podem estar relacionados à infecção pelo HIV e que devem ser investigados no exame físico inicial                                          | 67  |
| Figura 5 – Padrão de queda da CV após o início da TARV                                                                                                                    | 109 |
| Figura 6 – Esquema de prevenção cardiovascular em PVHIV                                                                                                                   | 153 |
| Figura 7 – Algoritmo diagnóstico e terapêutico das formas sintomáticas (MND e HAD) das alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND)                                | 177 |
| Figura 8 – Manejo da IRA conforme estágio de gravidade                                                                                                                    | 194 |
| Figura 9 – FRAX ( <i>Fracture Risk Assessment Tool</i> ) Brasil                                                                                                           | 211 |
| Figura 10 – Fluxograma de diagnóstico de sífilis                                                                                                                          | 247 |
| Figura 11 – Testes laboratoriais por estágio da sífilis                                                                                                                   | 247 |
| Figura 12 – Principais manifestações da doença citomegálica no aparelho digestivo                                                                                         | 305 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 – Roteiro para abordagem inicial da PVHIV            | 64 |
| Quadro 2 – Exames complementares para abordagem inicial       | 68 |
| Quadro 3 – Recomendação de periodicidade de consultas médicas | 69 |

|                                                                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Quadro 4 – Frequência de solicitação de exame de LT-CD4+ para monitoramento laboratorial de PVHIV, de acordo com a situação clínica             | 70  |
| Quadro 5 – Frequência de solicitação de exame de CV-HIV para monitoramento laboratorial de PVHIV, de acordo com a situação clínica              | 70  |
| Quadro 6 – Frequência de realização de exames complementares no seguimento clínico                                                              | 72  |
| Quadro 7 – Escore de Framingham para avaliação de RCV                                                                                           | 74  |
| Quadro 8 – Rastreamento das neoplasias em PVHIV                                                                                                 | 75  |
| Quadro 9 – Parâmetros imunológicos para imunizações com vacinas de bactérias ou vírus vivos em pacientes maiores de 13 anos infectados pelo HIV | 76  |
| Quadro 10 – Esquema vacinal para pacientes maiores de 13 anos infectados pelo HIV                                                               | 76  |
| Quadro 11 – Situações de priorização de atendimento para início da TARV                                                                         | 80  |
| Quadro 12 – Manifestações de imunodeficiência associadas ao HIV                                                                                 | 81  |
| Quadro 13 – Esquema de TARV inicial preferencial para adultos                                                                                   | 94  |
| Quadro 14 – Recomendações de TARV inicial alternativa para adultos                                                                              | 94  |
| Quadro 15 – Fatores associados à falha virológica                                                                                               | 105 |
| Quadro 16 – Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência aos antirretrovirais                           | 107 |
| Quadro 17 – Conduta frente a baixos níveis de viremia com CV <500 cópias/mL                                                                     | 109 |
| Quadro 18 – Princípios gerais do manejo da falha antirretroviral                                                                                | 111 |
| Quadro 19 – Esquemas para resgate da falha inicial                                                                                              | 112 |

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Quadro 20 – Medicamentos de escolha para resgate de primeira falha                                                  | 113 |
| Quadro 21 – Medicamentos para esquemas de resgate após múltiplas falhas – ARV de uso restrito                       | 114 |
| Quadro 22 – Eventos adversos associados aos ARV                                                                     | 119 |
| Quadro 23 – Eventos adversos mais comuns e/ou graves por classe de ARV                                              | 123 |
| Quadro 24 – Critérios para suspeita clínica de SIR                                                                  | 136 |
| Quadro 25 – Apresentação da SIR conforme as infecções oportunistas                                                  | 137 |
| Quadro 26 – Esquemas antirretrovirais no tratamento da infecção pelo HIV-2                                          | 141 |
| Quadro 27 – Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica                                                       | 150 |
| Quadro 28 – Avaliação de risco cardiovascular                                                                       | 151 |
| Quadro 29 – Hipercolesterolemia: recomendações dietéticas                                                           | 154 |
| Quadro 30 – Uso de estatinas em pacientes em TARV                                                                   | 156 |
| Quadro 31 – Medicamentos antirretrovirais e seus efeitos metabólicos e na distribuição de gordura                   | 166 |
| Quadro 32 – Classificação das alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND)                                   | 169 |
| Quadro 33 – Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária                                                      | 170 |
| Quadro 34 – International HIV Dementia Scale                                                                        | 173 |
| Quadro 35 – Características neurorradiológicas mais comuns da demência pelo HIV e das principais IO do SNC em PVHIV | 174 |
| Quadro 36 – Classificação do escape liquórico                                                                       | 175 |
| Quadro 37 – Antirretrovirais potencialmente neuroativos                                                             | 176 |

|                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Quadro 38 – Principais interações entre ARV e drogas de abuso e psicofármacos                                            | 187 |
| Quadro 39 – Classificação da injúria renal aguda (IRA)                                                                   | 193 |
| Quadro 40 – Prognóstico da DRC por TFGe e albuminúria                                                                    | 195 |
| Quadro 41 – Classificação da hepatotoxicidade de acordo com os níveis de transaminases                                   | 200 |
| Quadro 42 – Apresentação clínica e manejo da hepatotoxicidade associada aos ARV                                          | 201 |
| Quadro 43 – Medicamentos com potencial hepatotóxico comumente prescritos para PVHIV                                      | 203 |
| Quadro 44 – Diagnóstico diferencial de hepatopatias em portadores do HIV                                                 | 206 |
| Quadro 45 – Exames laboratoriais no rastreamento de osteoporose secundária                                               | 212 |
| Quadro 46 – Métodos diagnósticos para tuberculose em amostras biológicas                                                 | 219 |
| Quadro 47 – Indicação de tratamento para ILTB em PVHIV                                                                   | 220 |
| Quadro 48 – Esquemas terapêuticos para ILTB                                                                              | 221 |
| Quadro 49 – Esquemas de TARV inicial preferencial para pacientes coinfectados TB-HIV(a)                                  | 225 |
| Quadro 50 – Opções de esquema de ARV para pacientes com TB-HIV em tratamento para TB                                     | 225 |
| Quadro 51 – Esquema básico para tratamento da TB em adultos e adolescentes ( $\geq 10$ anos)                             | 226 |
| Quadro 52 – Esquema para tratamento da TB meningoencefálica e osteoarticular em adultos e adolescentes ( $\geq 10$ anos) | 226 |



|                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Quadro 53 – Esquema com rifabutina para tratamento de adultos e adolescentes (>10 anos)                    | 227 |
| Quadro 54 – Principais reações adversas associadas ao tratamento de TB e ARV                               | 229 |
| Quadro 55 – ARV contraindicados ou não recomendados em associação ao tratamento contra HCV                 | 233 |
| Quadro 56 – Ajuste da dose do daclatasvir conforme TARV em uso                                             | 233 |
| Quadro 57 – Substituição de esquemas de TARV para início do tratamento da hepatite C                       | 233 |
| Quadro 58 – Estágios clínicos da sífilis                                                                   | 243 |
| Quadro 59 – Indicação da punção lombar para pesquisa de neurosífilis, independentemente do estágio clínico | 245 |
| Quadro 60 – Principais testes laboratoriais empregados no diagnóstico da infecção por sífilis              | 246 |
| Quadro 61 – Resultados de testes treponêmicos e não treponêmicos, interpretação e conduta                  | 249 |
| Quadro 62 – Resumo dos esquemas terapêuticos para sífilis e seguimento                                     | 251 |
| Quadro 63 – Tratamento da reativação da doença de Chagas                                                   | 260 |
| Quadro 64 – Apresentação das cartelas de tratamento para hanseníase                                        | 265 |
| Quadro 65 – Condições que indicam necessidade de investigação de leishmaniose (LT e LV)                    | 274 |
| Quadro 66 – Fatores relacionados com pior prognóstico na meningite ou meningoencefalite criptocócica       | 290 |
| Quadro 67 – Prevenção e monitoramento da toxicidade associada à anfotericina B                             | 291 |

|                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Quadro 68 – Manejo da hipertensão intracraniana secundária a meningite ou meningoencefalite criptocócica | 292 |
| Quadro 69 – Achados sugestivos de pneumocistose                                                          | 300 |
| Quadro 70 – Profilaxia primária das IO (evitar o primeiro episódio de doença)                            | 318 |
| Quadro 71 – Profilaxia secundária das IO (prevenção de recorrência)                                      | 319 |

# LISTA DE ABREVIATURAS

|            |                                                                                             |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3TC        | lamivudina                                                                                  |
| ABC        | abacavir                                                                                    |
| ABLC       | complexo lipídico de anfotericina B                                                         |
| ADA        | enzima adenosina deaminase                                                                  |
| ADT        | antidepressivo tricíclico                                                                   |
| ADTC       | antidepressivo tetracíclico                                                                 |
| AINEs      | anti-inflamatórios não esteroidais                                                          |
| ALT ou TGP | alanina transaminase ou transaminase glutâmica pirúvica sérica                              |
| ANI        | deterioração neurocognitiva assintomática ( <i>Asymptomatic neurocognitive impairment</i> ) |
| Anvisa     | Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Ministério da Saúde                              |
| ARV        | antirretroviral                                                                             |
| AST ou TGO | aspartato transaminase ou transaminase glutâmico oxalacética                                |
| ATP        | adenosina trifosfato                                                                        |
| ATV/r      | atazanavir com reforço de ritonavir                                                         |
| AVC        | acidente vascular cerebral                                                                  |
| AZT        | zidovudina                                                                                  |
| BCG        | bacilo Calmette–Guérin                                                                      |
| BK         | bacilo de Koch                                                                              |
| BRA        | bloqueadores do receptor de angiotensinogênio II                                            |
| BT         | bilirrubina total                                                                           |
| BD         | birrubina direta                                                                            |
| BI         | bilirrubina indireta                                                                        |
| BVP        | baixa viremia persistente                                                                   |
| CCR5       | correceptor de quimiocina R5                                                                |
| CDC        | Centers for Disease Control and Prevention – Estados Unidos                                 |
| CHC        | carcinoma hepatocelular                                                                     |
| CMV        | citomegalovírus                                                                             |
| CPAP       | pressão positiva contínua nas vias aéreas ( <i>continuous positive airway pressure</i> )    |
| CPK        | creatina fosfoquinase                                                                       |
| Cr         | creatinina                                                                                  |
| ClCr       | <i>clearance de creatinina</i>                                                              |
| CRIE       | Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais                                         |

|       |                                                                                                                                                        |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CT    | colesterol total                                                                                                                                       |
| CV    | carga viral                                                                                                                                            |
| d4T   | estavudina                                                                                                                                             |
| DAA   | agentes antivirais de ação direta ( <i>direct acting antivirals</i> )                                                                                  |
| DC    | doença de Chagas                                                                                                                                       |
| DCV   | doença cardiovascular                                                                                                                                  |
| ddl   | didanosina                                                                                                                                             |
| DFC   | dose fixa combinada                                                                                                                                    |
| DHL   | desidrogenase láctica                                                                                                                                  |
| DIAHV | Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais                          |
| DIU   | dipositivo intrauterino                                                                                                                                |
| DM    | diabetes mellitus                                                                                                                                      |
| DMO   | densidade mineral óssea                                                                                                                                |
| DRC   | doença renal crônica                                                                                                                                   |
| DRV/r | darunavir com reforço de ritonavir                                                                                                                     |
| DSM-5 | Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais, 5ª edição ( <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition</i> ) |
| dT    | vacina dupla adulto                                                                                                                                    |
| DTG   | dolutegravir                                                                                                                                           |
| DTP   | vacina difteria, tétano e coqueluche de células inteiras                                                                                               |
| EDA   | endoscopia digestiva alta                                                                                                                              |
| EFV   | efavirenz                                                                                                                                              |
| ELISA | <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>                                                                                                               |
| ENF   | enfuvirtida                                                                                                                                            |
| ETR   | etravirina                                                                                                                                             |
| EV    | endovenoso(a)                                                                                                                                          |
| FA    | fosfatase alcalina                                                                                                                                     |
| FC    | frequência cardíaca                                                                                                                                    |
| FDA   | U.S. Food and Drug Administration – Estados Unidos                                                                                                     |
| FPV/r | fosamprenavir com reforço de ritonavir                                                                                                                 |
| FRAX  | ferramenta para avaliação de risco de fratura                                                                                                          |
| FTC   | entricitabina                                                                                                                                          |
| FV    | falha virológica                                                                                                                                       |
| GGT   | gama glutamil transpeptidase                                                                                                                           |
| GI    | gastrointestinal                                                                                                                                       |

|               |                                                                                                                    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HAART         | terapia antiviral de alta potência ( <i>highly active antiretroviral therapy</i> )                                 |
| HAD           | demência associada ao HIV ( <i>HIV associated dementia</i> )                                                       |
| HAND          | alterações neurocognitivas associadas ao HIV ( <i>HIV associated neurocognitive alterations</i> )                  |
| HAS           | hipertensão arterial sistêmica                                                                                     |
| HAV           | vírus da hepatite A ( <i>hepatitis A virus</i> )                                                                   |
| HbA1C         | hemoglobina glicosilada                                                                                            |
| HBIG          | imunoglobulina específica anti-hepatite B                                                                          |
| HBV           | vírus da hepatite B ( <i>hepatitis B virus</i> )                                                                   |
| HCV           | vírus da hepatite C ( <i>hepatitis C virus</i> )                                                                   |
| HDL           | lipoproteína de alta densidade ( <i>high density lipoprotein</i> )                                                 |
| Hib           | <i>Haemophilus influenzae b</i>                                                                                    |
| HIC           | hipertensão intracraniana                                                                                          |
| HIV           | vírus da imunodeficiência humana ( <i>high density lipoprotein</i> )                                               |
| HIV-1         | vírus da imunodeficiência humana tipo 1 ( <i>human immunodeficiency virus- type 1</i> )                            |
| HIV-2         | vírus da imunodeficiência humana tipo 2 ( <i>human immunodeficiency virus- type 2</i> )                            |
| HIVICD        | doença renal mediada por imunocomplexos relacionada ao HIV ( <i>HIV-associated immune complex kidney disease</i> ) |
| HLA           | antígeno leucocitário humano ( <i>human leukocyte antigen</i> )                                                    |
| HNR           | hiperplasia nodular regenerativa                                                                                   |
| HPV           | papilomavírus humano ( <i>human papiloma virus</i> )                                                               |
| HSH           | homens que fazem sexo com homens                                                                                   |
| HSV           | vírus herpes simples ( <i>herpes simplex virus</i> )                                                               |
| HTLV          | vírus T linfotrópico humano ( <i>human T lymphotropic virus</i> )                                                  |
| IAM           | infarto agudo do miocárdio                                                                                         |
| IBP           | inibidor de bomba de próton                                                                                        |
| IDV           | indinavir                                                                                                          |
| IE            | inibidor de entrada                                                                                                |
| IECA          | inibidores da enzima de conversão da angiotensina                                                                  |
| IFA           | <i>indirect fluorescent-antibody technique</i>                                                                     |
| IGRA          | ensaio de liberação de interferon gama ( <i>interferon gamma release assay</i> )                                   |
| ILTB          | infecção latente da tuberculose                                                                                    |
| IM            | intramuscular                                                                                                      |
| IMC           | índice de massa corpórea                                                                                           |
| IMIG          | imunoglobulina intramuscular                                                                                       |
| INF- $\gamma$ | interferon gama                                                                                                    |

|         |                                                                                        |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| INH     | isoniazida                                                                             |
| INI     | inibidor de integrase                                                                  |
| INR     | índice internacional normalizado                                                       |
| IO      | infecção oportunista                                                                   |
| IP      | inibidor de protease                                                                   |
| IP/r    | inibidor de protease com reforço de ritonavir                                          |
| IRA     | insuficiência renal aguda                                                              |
| ISRSN   | inibidores seletivos da receptação da serotonina e noradrenalina                       |
| ISRS    | inibidores seletivos da recaptação de serotonina                                       |
| IST     | infecção sexualmente transmissível                                                     |
| ITRN    | inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo                               |
| ITRNN   | inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo                           |
| IVIG    | imunoglobulina hiperimune intravenosa                                                  |
| LBA     | lavado broncoalveolar                                                                  |
| LCR     | líquido cefalorraquidiano                                                              |
| LDH     | lactato desidrogenase                                                                  |
| LDL     | lipoproteína de baixa densidade                                                        |
| LEMP    | leucoencefalopatia multifocal progressiva                                              |
| LFA     | ensaio de fluxo lateral                                                                |
| LPV/r   | lopinavir com reforço de ritonavir                                                     |
| LSN     | limite superior da normalidade                                                         |
| LT      | leishmaniose tegumentar                                                                |
| LT-CD4+ | linfócito T CD4+                                                                       |
| LV      | leishmaniose visceral                                                                  |
| MDR     | multidroga resistente                                                                  |
| MDMA    | metilenodioximetanfetamina                                                             |
| MND     | desordem neurocognitiva leve/moderada ( <i>mild/moderate neurocognitive disorder</i> ) |
| MAO     | monoamina oxidase                                                                      |
| MRG     | médico de referência em genotipagem                                                    |
| MS      | Ministério da Saúde                                                                    |
| mtDNA   | DNA mitocondrial                                                                       |
| MVC     | maraviroque                                                                            |
| MVHIV   | mulheres vivendo com HIV                                                               |
| NAHIV   | nefropatia associada ao HIV                                                            |
| NASH    | esteato-hepatite não alcoólica ( <i>nonalcoholic steatohepatitis</i> )                 |
| NFV     | nelfinavir                                                                             |

|          |                                                                     |
|----------|---------------------------------------------------------------------|
| NTX      | neurotoxoplasmose                                                   |
| NVP      | nevirapina                                                          |
| OMS      | Organização Mundial da Saúde                                        |
| ONG      | organização não governamental                                       |
| OSC      | organização da sociedade civil                                      |
| PAd      | pressão arterial diastólica                                         |
| PAs      | pressão arterial sistólica                                          |
| PCDT     | protocolo clínico e diretrizes terapêuticas                         |
| PCM      | paracoccidioidomicose                                               |
| PCP      | pneumocistose                                                       |
| PCR      | reação em cadeia da polimerase ( <i>polymerase chain reaction</i> ) |
| PEP      | profilaxia pós-exposição ( <i>Post-Exposure Prophylaxis</i> )       |
| PIC      | pressão intracraniana                                               |
| PL       | punção lombar                                                       |
| PMMA     | polimetilmetacrilato                                                |
| PNCT     | Programa Nacional de Controle da Tuberculose                        |
| PNI      | Programa Nacional de Imunizações                                    |
| PPD      | derivado proteico purificado ( <i>purified protein derivative</i> ) |
| PQT      | poliquimioterápico                                                  |
| PrEP     | profilaxia pré-exposição ( <i>Pre-Exposure Prophylaxis</i> )        |
| PT       | prova tuberculínica                                                 |
| PTI      | púrpura trombocitopênica idiopática                                 |
| PVHIV    | peessoa vivendo com HIV                                             |
| RAL      | raltegravir                                                         |
| RCV      | risco cardiovascular                                                |
| RD       | redução de danos                                                    |
| Renageno | Rede Nacional de Genotipagem                                        |
| RHS      | reação de hipersensibilidade                                        |
| RHZE     | rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E)   |
| RIP      | rifampicina + isoniazida + pirazinamida                             |
| RM       | ressonância magnética                                               |
| RN       | recém-nascido                                                       |
| RTV      | ritonavir                                                           |
| RVS      | resposta virológica sustentada                                      |
| Rx       | radiografia                                                         |
| SAE      | Serviço de Assistência Especializada                                |
| SC       | subcutâneo(a)                                                       |

|         |                                                                                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| SIR     | síndrome inflamatória da reconstituição imune                                                 |
| SK      | sarcoma de Kaposi                                                                             |
| SL      | síndrome lipodistrófica                                                                       |
| SMet    | síndrome metabólica                                                                           |
| SMX-TMP | sulfametoxazol-trimetoprima                                                                   |
| SNC     | sistema nervoso central                                                                       |
| SQV/r   | saquinavir com reforço de ritonavir                                                           |
| SRA     | síndrome retroviral aguda                                                                     |
| SUS     | Sistema Único de Saúde                                                                        |
| T20     | enfuvirtida                                                                                   |
| TAM     | mutações para os análogos de timidina ( <i>thymidinic analogue mutations</i> )                |
| TARV    | terapia antirretroviral                                                                       |
| TB      | tuberculose                                                                                   |
| TC      | tomografia computadorizada                                                                    |
| TDF     | tenofovir                                                                                     |
| TDO     | terapia diretamente observada                                                                 |
| TFGe    | taxa de filtração glomerular estimada                                                         |
| TGL     | triglicerídeos                                                                                |
| TORCH   | toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples                                       |
| TPI     | tratamento preventivo com isoniazida                                                          |
| TPV/r   | tipranavir com reforço de ritonavir                                                           |
| TR      | teste rápido                                                                                  |
| TRM-TB  | teste rápido molecular para tuberculose                                                       |
| TS      | teste de sensibilidade                                                                        |
| UBS     | Unidade Básica de Saúde                                                                       |
| UDI     | usuário de droga injetável                                                                    |
| UDM     | Unidade Dispensadora de Medicamentos                                                          |
| UF      | Unidade Federativa                                                                            |
| VDRL    | Laboratório para Pesquisa de Doenças Venéreas ( <i>Venereal Disease Research Laboratory</i> ) |
| VHS     | velocidade de hemossedimentação                                                               |
| VIP     | vacina inativada contra poliomielite                                                          |
| VO      | via oral                                                                                      |
| VZIG    | imunoglobulina específica antivaricela zoster                                                 |
| WB      | <i>western blot</i>                                                                           |
| VZV     | vírus da varicela zoster ( <i>varicella zoster virus</i> )                                    |



## SUMÁRIO

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO                                                              | 29 |
| PARTE I                                                                   |    |
| REDE E CUIDADO INTEGRAL                                                   | 32 |
| 2 CUIDADO CONTÍNUO, LINHA DE CUIDADO E REDE DE ATENÇÃO À SAÚDE PARA PVHIV | 33 |
| 2.1 Vinculação, retenção e adesão ao tratamento – Cuidado contínuo        | 33 |
| 2.2 Cuidado compartilhado para PVHIV                                      | 38 |
| 2.3 Rede de Atenção à Saúde para PVHIV                                    | 40 |
| 3 PREVENÇÃO COMBINADA DO HIV                                              | 43 |
| 4 SAÚDE REPRODUTIVA DAS PVHIV                                             | 47 |
| 4.1 Aconselhamento reprodutivo para concepção e anticoncepção             | 48 |
| 4.2 Planejamento reprodutivo                                              | 49 |

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| PARTE II                                                                                         |    |
| HIV E ABORDAGEM DA PVHIV                                                                         | 52 |
| 5 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA                                                                     | 53 |
| 5.1 Infecção aguda pelo HIV                                                                      | 53 |
| 5.2 Latência clínica e fase sintomática                                                          | 56 |
| 5.3 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida                                                       | 56 |
| 6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV                                                  | 59 |
| 7 ABORDAGEM INICIAL DO ADULTO INFECTADO PELO HIV                                                 | 63 |
| 7.1 Anamnese                                                                                     | 63 |
| 7.2 Exame físico                                                                                 | 67 |
| 7.3 Exames complementares iniciais                                                               | 68 |
| 7.4 Periodicidade de consultas                                                                   | 68 |
| 7.5 Monitoramento laboratorial da infecção pelo HIV utilizando contagem de LT-CD4+ e carga viral | 69 |
| 7.6 Exames complementares e avaliações de seguimento clínico                                     | 71 |
| 7.7 Investigação de tuberculose                                                                  | 73 |
| 7.8 Avaliação de risco cardiovascular                                                            | 73 |
| 7.9 Rastreamento das neoplasias                                                                  | 74 |

|           |                                                             |     |
|-----------|-------------------------------------------------------------|-----|
| 7.10      | Imunizações                                                 | 75  |
| PARTE III |                                                             |     |
|           | TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL                                  | 78  |
| 8         | QUANDO INICIAR O TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL                 | 79  |
| 8.1       | Situações de priorização de atendimento para início da TARV | 80  |
| 8.2       | Controladores de elite e TARV                               | 86  |
| 9         | TARV COMO PREVENÇÃO                                         | 89  |
| 10        | COMO INICIAR                                                | 93  |
| 10.1      | Terapia antirretroviral inicial preferencial e alternativa  | 93  |
| 10.2      | Genotipagem pré-tratamento                                  | 99  |
| 11        | FALHA AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL                         | 103 |
| 11.1      | Caracterização de falha virológica                          | 103 |
| 11.2      | Causas de falha virológica                                  | 104 |
| 11.3      | Teste de genotipagem                                        | 106 |
| 11.4      | Falha virológica com CV-HIV abaixo de 500 cópias/mL         | 108 |

|      |                                                                                                |     |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 11.5 | Princípios gerais da terapia de resgate                                                        | 110 |
| 12   | EVENTOS ADVERSOS DOS ARV                                                                       | 117 |
| 13   | SUBSTITUIÇÃO DE ESQUEMAS ( <i>SWITCH</i> ) DE TARV NO CONTEXTO DE SUPRESSÃO VIRAL              | 129 |
| 13.1 | Substituição de esquemas ( <i>switch</i> ) em virtude de eventos adversos dos antirretrovirais | 131 |
| 13.2 | Substituição de esquemas ( <i>switch</i> ) em PVHIV em uso de raltegravir pelo dolutegravir    | 131 |
| 14   | SÍNDROME INFLAMATÓRIA DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO                        | 135 |
| 14.1 | Diagnóstico da SIR                                                                             | 136 |
| 14.2 | Tratamento da SIR                                                                              | 137 |
| 15   | INFECÇÃO PELO HIV-2                                                                            | 139 |
| 15.1 | Transmissão do HIV-2                                                                           | 139 |

|                              |                                                               |     |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----|
| 15.2                         | Quadro clínico da infecção pelo HIV-2                         | 139 |
| 15.3                         | Diagnóstico de infecção pelo HIV-2                            | 140 |
| 15.4                         | Tratamento da infecção pelo HIV-2                             | 140 |
| 16                           | INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS                                     | 145 |
| PARTE IV                     |                                                               |     |
| COMORBIDADES NÃO INFECCIOSAS |                                                               |     |
| RELACIONADAS AO HIV          |                                                               |     |
| 17                           | AVALIAÇÃO E MANEJO CLÍNICO DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PVHIV | 149 |
| 17.1                         | Papel do HIV no risco cardiovascular                          | 149 |
| 17.2                         | Síndrome metabólica                                           | 149 |
| 17.3                         | Avaliação do risco cardiovascular                             | 150 |
| 17.4                         | Manejo clínico da dislipidemia                                | 151 |
| 18                           | LIPODISTROFIA                                                 | 159 |
| 18.1                         | Manifestações clínicas                                        | 159 |
| 18.2                         | Recomendações em relação ao tratamento da lipodistrofia       | 161 |

|      |                                                                    |     |
|------|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 19   | ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS ASSOCIADAS AO HIV / AIDS                | 169 |
| 19.1 | Epidemiologia e classificação                                      | 169 |
| 19.2 | História natural das alterações neurocognitivas                    | 171 |
| 19.3 | Impacto da TARV na história natural das alterações neurocognitivas | 171 |
| 19.4 | Abordagem diagnóstica                                              | 172 |
| 19.5 | Tratamento das HAND                                                | 175 |
| 20   | AVALIAÇÃO E MANEJO EM SAÚDE MENTAL PARA PVHIV                      | 179 |
| 20.1 | Depressão em PVHIV                                                 | 180 |
| 20.2 | Transtorno bipolar em PVHIV                                        | 183 |
| 20.3 | Transtornos ansiosos em PVHIV                                      | 184 |
| 20.4 | Episódios psicóticos em PVHIV                                      | 185 |
| 20.5 | Consumo de álcool e outras drogas em PHVA                          | 186 |
| 21   | ALTERAÇÕES RENAIS RELACIONADAS AO HIV                              | 191 |
| 21.1 | Nefrotoxicidade                                                    | 191 |
| 21.2 | Injúria renal aguda                                                | 193 |

|      |                                                          |     |
|------|----------------------------------------------------------|-----|
| 21.3 | Doença renal crônica                                     | 194 |
| 21.4 | Nefropatia associada ao HIV                              | 196 |
| 22   | ALTERAÇÕES HEPÁTICAS<br>RELACIONADAS AO HIV              | 199 |
| 22.1 | Toxicidade hepática relacionada<br>à TARV                | 199 |
| 22.2 | Hepatotoxicidade relacionada<br>aos medicamentos não ARV | 203 |
| 22.3 | Doença hepática alcoólica                                | 203 |
| 22.4 | Doença gordurosa não alcóolica<br>do fígado              | 204 |
| 22.5 | Hiperplasia nodular regenerativa                         | 205 |
| 23   | ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES<br>RELACIONADAS AO HIV       | 209 |
| 23.1 | Osteopenia/osteoporose                                   | 209 |
| 23.2 | Osteomalácia                                             | 210 |
| 23.3 | Rastreamento das alterações<br>ósseas em PVHIV           | 210 |
| 23.4 | Prevenção e manejo de perda<br>de massa óssea            | 212 |
| 23.5 | Osteonecrose de cabeça femoral                           | 213 |

|                                                        |     |
|--------------------------------------------------------|-----|
| PARTE V                                                |     |
| COINFECÇÕES                                            | 216 |
| 24 TUBERCULOSE E HIV                                   | 217 |
| 24.1 Epidemiologia                                     | 217 |
| 24.2 Diagnóstico                                       | 218 |
| 24.3 Tratamento da infecção latente<br>tuberculosa     | 220 |
| 24.4 Tratamento dos pacientes<br>coinfectedados TB-HIV | 222 |
| 25 VÍRUS DA HEPATITE C E HIV                           | 231 |
| 25.1 Tratamento do HCV em PVHIV                        | 232 |
| 26 VÍRUS DA HEPATITE B E HIV                           | 237 |
| 26.1 Tratamento do HBV em PVHIV                        | 238 |
| 27 SÍFILIS E HIV                                       | 241 |
| 27.1 Prevenção                                         | 242 |
| 27.2 Rastreamento das PVHIV<br>assintomáticas          | 242 |
| 27.3 Manifestações clínicas                            | 243 |
| 27.4 Diagnóstico e interpretação<br>laboratorial       | 246 |



|      |                                                           |     |
|------|-----------------------------------------------------------|-----|
| 27.5 | Interpretação laboratorial dos resultados                 | 248 |
| 27.6 | Tratamento                                                | 250 |
| 27.7 | Seguimento clínico pós tratamento                         | 252 |
| 27.8 | Parceria sexual                                           | 255 |
| 28   | Doença de Chagas e HIV                                    | 257 |
| 28.1 | Epidemiologia                                             | 257 |
| 28.2 | Influência do HIV na história natural da doença de Chagas | 258 |
| 28.3 | Definição diagnóstica                                     | 258 |
| 28.4 | Tratamento específico da reativação                       | 259 |
| 28.5 | Profilaxia                                                | 260 |
| 28.6 | Vigilância e controle                                     | 260 |
| 29   | HANSENÍASE E HIV                                          | 263 |
| 29.1 | Epidemiologia                                             | 263 |
| 29.2 | Influência do HIV na história natural da hanseníase       | 263 |
| 29.3 | Manifestação clínica e definição diagnóstica              | 264 |
| 29.4 | Tratamento da hanseníase                                  | 264 |



|                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| PARTE VI                                                                   |     |
| INFECÇÕES OPORTUNISTAS                                                     | 288 |
| 34 MENINGITE OU<br>MENINGOENCEFALITE<br>CRIPTOCÓCICA                       | 289 |
| 34.1 Diagnóstico                                                           | 290 |
| 34.2 Tratamento                                                            | 290 |
| 34.3 Triagem e tratamento<br>preemptivo de doença<br>criptocócica em PVHIV | 292 |
| 35 TOXOPLASMOSE CEREBRAL                                                   | 295 |
| 35.1 Diagnóstico                                                           | 295 |
| 35.2 Tratamento                                                            | 297 |
| 36 PNEUMOCISTOSE                                                           | 299 |
| 36.1 Diagnóstico                                                           | 299 |
| 36.2 Tratamento                                                            | 300 |
| 37 DOENÇA CITOMEGÁLICA                                                     | 303 |
| 37.1 Diagnóstico                                                           | 303 |
| 37.2 Tratamento                                                            | 305 |

|                                                          |     |
|----------------------------------------------------------|-----|
| 38 CANDIDÍASE ESOFÁGICA<br>E OROFARÍNGEA                 | 309 |
| 38.1 Diagnóstico                                         | 309 |
| 38.2 Tratamento                                          | 310 |
| 39 HISTOPLASMOSE                                         | 313 |
| 39.1 Diagnóstico                                         | 313 |
| 39.2 Tratamento                                          | 314 |
| 40 PROFILAXIA DE INFECÇÕES<br>OPORTUNISTAS               | 317 |
| 40.1 Profilaxia primária (prevenção<br>da doença)        | 317 |
| 40.2 Profilaxia secundária (prevenção<br>da recorrência) | 319 |
| REFERÊNCIAS                                              | 323 |
| REFERÊNCIAS POR CAPÍTULOS<br>E ITENS                     | 355 |
| ANEXOS                                                   | 399 |
| Anexo A – Doses-padrão dos ARV                           | 399 |
| Anexo B – Interações medicamentosas                      | 399 |







# INTRODUÇÃO

O “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos” (PCDT Adultos) tem por principal objetivo oferecer recomendações atualizadas para prevenção da transmissão, tratamento da infecção e melhoria da qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Este documento alinha conteúdo técnico, baseado nas mais recentes evidências científicas, com o aprimoramento da política pública em saúde para as PVHIV no Brasil, de forma sustentável e responsável.

Desde a última publicação do PCDT, em 2013, surgiram novos desafios, mas também novas respostas e recomendações para aperfeiçoar o cuidado das PVHIV e novas orientações para aprimorar e melhor organizar a rede de assistência em saúde às PVHIV bem como novas informações para gestores e profissionais de saúde no enfrentamento da epidemia de HIV.

Dividido em seis partes, este PCDT procura incluir tais informações, apresentando o conteúdo técnico de maneira organizada, didática e acessível.

A Parte I faz uma breve introdução à rede de assistência em saúde, prevenção combinada e saúde reprodutiva das PVHIV, procurando apresentar conceitos fundamentais para a compreensão do cuidado integral, das novas metodologias de prevenção e melhoria da oferta de serviços e da qualidade de assistência à saúde aos pacientes.

A Parte II aborda a evolução da infecção pelo HIV, a importância do diagnóstico precoce e a abordagem inicial da PVHIV, trazendo informações para o esclarecimento dos pacientes e recomendações aos profissionais de saúde sobre o manejo clínico inicial e contínuo das PVHIV.

Já a Parte III versa sobre a terapia antirretroviral (TARV), quando e como iniciar o tratamento, seus efeitos adversos e interações medicamentosas, bem como o manejo da falha virológica e substituição de esquemas antirretrovirais (ARV). As principais mudanças do PCDT encontram-se nessa seção, em especial a introdução da classe de inibidores de integrase como escolha para compor os esquemas iniciais preferenciais em adultos e pacientes coinfectados TB-HIV graves, possibilitando a prescrição de uma TARV com melhor perfil de tolerabilidade, barreira genética e eficácia, já como primeira oferta de terapia às PVHIV. Novas tecnologias também foram incorporadas e recomendadas, como o uso do teste de HLA-B\*5701 para maior segurança da prescrição do abacavir e redução do limite de solicitação do teste de genotipagem para 500 cópias/mL de carga viral do HIV, permitindo um monitoramento mais próximo da falha virológica e oferta de opções terapêuticas mais adequadas. Também inclui capítulos novos sobre a infecção pelo HIV-2 e controladores de elite, populações minoritárias no contexto brasileiro, mas que não dispunham de orientações claras e objetivas para o seu manejo.

A Parte IV atualiza informações sobre as comorbidades não infecciosas relacionadas ao HIV, realidade cada vez mais presente na vida das PVHIV, uma vez que felizmente tem havido aumento da sobrevida decorrente do uso dos medicamentos antirretrovirais – entretanto, expondo as PVHIV aos efeitos degenerativos da doença em outros âmbitos de sua saúde.

A Parte V trata das principais coinfeções relacionadas ao HIV, com destaque para o manejo da coinfeção TB-HIV (ainda responsável por um significativo percentual de mortes em PVHIV), atualizações dos novos tratamentos concomitantes para hepatites virais B/C e HIV, além de orientações objetivas de enfrentamento da sífilis, uma antiga IST, mas com novo recrudescimento mundial e nacional.

Por fim, a Parte VI aborda o manejo das principais infecções oportunistas que acometem as PVHIV, uma situação ainda presente no indesejável cenário de diagnóstico tardio do HIV, abandono do tratamento e dificuldades de acesso rápido ao atendimento e à TARV.

Os PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais, PEP, PrEP e IST estão alinhados e os respectivos conteúdos são referenciados entre os documentos. Os PCDT estão disponíveis em aplicativos para download gratuito nas plataformas Android e iOS, para smartphones e tablets, e também podem ser acessados na página <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.

Finalmente, vale ressaltar que o Brasil assumiu o compromisso dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, proposto junto à Organização das Nações Unidas (ONU), sendo uma de suas metas combater e reverter a tendência atual de propagação do HIV/aids. O país busca, como parte das ações de enfrentamento à epidemia de HIV, atingir a meta 90-90-90, a qual estabelece que, até 2020, 90% das pessoas com HIV sejam diagnosticadas (ampliando o acesso ao diagnóstico do HIV); destas, 90% estejam



em tratamento antirretroviral (ampliando o acesso à TARV); e que, dentre estas, 90% tenham carga viral indetectável (indicando boa adesão ao tratamento e qualidade da assistência à PVHIV). Esses compromissos assumidos exigem não somente que novas metodologias de cuidado e de gestão sejam implantadas, mas que também haja um comprometimento de toda a sociedade para o sucesso e alcance desses propósitos.

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções  
Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais



# PARTE I

# REDE E CUIDADO INTEGRAL

# 2

## CUIDADO CONTÍNUO, LINHA DE CUIDADO E REDE DE ATENÇÃO À SAÚDE PARA PVHIV

### 2.1 Vinculação, retenção e adesão ao tratamento – Cuidado contínuo

O cuidado contínuo em HIV pode ser entendido como o processo de atenção aos usuários que vivem com HIV, passando pelos seguintes momentos:

1) **Diagnóstico** oportuno

2) **Vinculação** do indivíduo HIV positivo a um serviço de saúde

3) Sua **retenção** no seguimento, por meio do acompanhamento e realização de exames periódicos

4) Início da TARV e sua promoção para uma boa **adesão ao tratamento**, a fim de alcançar os objetivos finais do cuidado

5) A **supressão da carga viral** e o alcance de uma qualidade de vida comparável à das pessoas que não possuem o HIV

Esses cinco momentos são representados como uma sequência de degraus na chamada “**Cascata de cuidado contínuo do HIV**”, e têm sido usados globalmente para estabelecer metas e monitorar os avanços relativos ao cuidado das PVHIV. No que diz respeito ao cuidado clínico e à atuação nos serviços brasileiros, definem-se os momentos de “vinculação”, “retenção” e “adesão” da seguinte forma:

**Vinculação:** é o processo que consiste no acolhimento, orientação, direcionamento e encaminhamento de uma pessoa recém-diagnosticada com HIV ao serviço de saúde para que ela realize as primeiras consultas e exames o mais brevemente possível e desenvolva autonomia para o cuidado contínuo. O desfecho principal para considerar uma PVHIV vinculada é a realização da 1ª consulta no serviço de atenção para o qual foi encaminhada e, de preferência, seu início de tratamento o mais rápido possível.

**Retenção:** é o processo que consiste no acompanhamento clínico regular e contínuo da pessoa que vive com HIV já vinculada ao serviço de saúde, garantindo que ela compareça às consultas, faça exames regularmente e, se estiver em terapia, realize também o seguimento do seu tratamento, respeitando a sua autonomia. Um paciente retido no serviço é aquele que realiza exames e/ou retira os medicamentos antirretrovirais sistematicamente, sem faltar às consultas.

**Adesão ao tratamento:** consiste na utilização ideal dos medicamentos ARV da forma mais próxima possível àquela prescrita pela equipe de saúde, respeitando as doses, horários e outras indicações. A adesão também é um processo colaborativo que facilita a aceitação e a integração de determinado esquema terapêutico no cotidiano das pessoas em tratamento, pressupondo sua participação nas decisões sobre a terapia.

*Para mais informações sobre o monitoramento da cadeia de eventos do cuidado em HIV, consultar o “Manual Técnico de Elaboração da Cascata de Cuidado Contínuo do HIV” (2017), disponível em: <http://www.aids.gov.br/biblioteca>.*

*Para informações detalhadas sobre abordagens que facilitem esses momentos do cuidado contínuo, consultar o manual sobre “Cuidado Contínuo: vinculação, retenção, adesão e revinculação das pessoas vivendo com HIV” (2017), disponível em: <http://www.aids.gov.br/biblioteca>.*

Considera-se como adesão suficiente a tomada de medicamentos com uma frequência de, pelo menos, 80% para alcançar a supressão viral e sua manutenção. Ressalta-se que a má adesão é uma das principais causas de falha terapêutica.

Um dos métodos mais utilizados para estimar a adesão ao tratamento na prática clínica é o autorrelato do paciente. Sugere-se que um dos integrantes da equipe de saúde monte com o usuário um breve plano de adesão para que o paciente possa compreender e seguir a utilização rotineira do tratamento.

Algumas abordagens discursivas podem facilitar a adesão, tais como:

- › Você terá que tomar " X" comprimidos por dia, todos os dias. Apesar de parecer fácil, nós sabemos que as pessoas esquecem. Será mais fácil tomar seu comprimido se pensarmos agora sobre como você fará no seu dia-a-dia.
- › Vamos pensar como você fez para tomar medicações em outras situações na sua vida: quando você teve que tomar remédio, como fez para se lembrar de tomá-lo? Qual foi a coisa mais importante que o fez lembrar-se de tomá-los?
- › Quantas vezes você perdeu doses de medicação nas últimas quatro (duas ou última) semanas? Por favor, diga quais dificuldades você teve para tomá-lo.

#### FATORES QUE FACILITAM A ADESÃO

- › *Esquemas terapêuticos simplificados, como doses fixas combinadas, que permitam o uso de diferentes medicamentos em um mesmo comprimido*
- › *Conhecimento e compreensão sobre a enfermidade e o tratamento*
- › *Acolhimento e escuta ativa do paciente pela equipe multidisciplinar*
- › *Vínculo com os profissionais de saúde, a equipe e o serviço de saúde*
- › *Capacitação adequada da equipe multidisciplinar*
- › *Acesso facilitado aos ARV, mediante o funcionamento e localização adequados da UDM*
- › *Educação entre pares, em parceria com Organizações da Sociedade Civil*
- › *Apoio social*

## FATORES QUE DIFICULTAM A ADESÃO

- > *Complexidade do esquema terapêutico (diferentes drogas, quantidade de doses)*
- > *Faixa etária do paciente (criança, adolescente e idoso)*
- > *Baixa escolaridade*
- > *Não aceitação da soropositividade*
- > *Presença de transtornos mentais, como ansiedade e depressão*
- > *Efeitos colaterais do medicamento*
- > *Relação insatisfatória do usuário com o profissional de saúde e os serviços prestados*
- > *Crenças negativas e informações inadequadas em relação ao tratamento e à doença*
- > *Dificuldade de adequação à rotina diária do tratamento*
- > *Abuso de álcool e outras drogas*
- > *Dificuldade de acesso ao serviço*
- > *Medo de sofrer com a discriminação*
- > *Precariedade ou ausência de suporte social/exclusão social*

Existem diversas estratégias que a equipe de saúde pode desenvolver para facilitar a adesão dos usuários ao tratamento, tais como: rodas de conversa, grupos de apoio, atividades em sala de espera, disponibilização de material educativo, atividades entre pares com o apoio das organizações da sociedade civil, entre outras. Para mais informações sobre esse assunto, consultar o manual sobre "Cuidado Contínuo: vinculação, retenção, adesão e revinculação das pessoas vivendo com HIV" (2017) e o "Manual de Adesão ao Tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids" (2008), disponíveis em: <http://www.aids.gov.br/biblioteca>.

## Nutrição e adesão

No momento da prescrição, é importante que o profissional de saúde esclareça o paciente sobre as recomendações dos ARV em relação à ingestão ou não de alimentos.

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

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

Para informações mais detalhadas sobre nutrição e HIV, consultar os materiais específicos já editados pelo Ministério da Saúde<sup>2-4</sup>.

## Atividade física e exercício

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

Pessoas que vivem com HIV e que estejam clinicamente estáveis deverão ser estimuladas a praticar exercícios físicos, desde que adequados ao seu preparo físico atual e suas comorbidades. Devem-se avaliar o risco cardiovascular (pelo escore de risco de Framingham) e outras comorbidades relacionadas ao desenvolvimento de doença cardiovascular, como HAS, DM tipo II e obesidade.

Além disso, deverão ser avaliadas situações em que os exercícios físicos devem ser postergados até resolução ou controle da condição, tais como:

- › Imunodeficiência avançada na presença de IO;
- › Presença de comorbidades, como HAS e DM tipo II não controladas;
- › Hepatopatia grave com plaquetopenia (risco de sangramento);
- › Alto risco cardiovascular (>20%) ou outras situações clínicas analisadas.

Em geral, os estudos<sup>5-13</sup> sobre atividade física para PVHIV descrevem os benefícios da prática de exercícios físicos sobre o estado clínico geral, a capacidade funcional e a aptidão física relacionada à saúde, assim como sobre diversos aspectos psicológicos. Os principais benefícios evidenciados pela prática de exercícios físicos para as PVHIV são:

- > *Não diminuem a contagem de LT-CD4+;*
- > *Melhoram a qualidade de vida, capacidade cardiorrespiratória e força muscular;*
- > *Ajudam a prevenir a osteoporose;*
- > *Auxiliam no controle de peso, diabetes e dislipidemia;*
- > *Promovem melhora transitória do sistema imunológico;*
- > *Diminuem a ansiedade e depressão;*
- > *Melhoram o estado nutricional;*
- > *Melhoram a composição e imagem corporal.*

As orientações devem visar a prática sistematizada de exercícios físicos, com o intuito de prevenir agravos e auxiliar no tratamento complementar aos eventos adversos da infecção pelo HIV e da TARV.

## 2.2 Cuidado compartilhado para PVHIV

Nos últimos anos, a epidemia de HIV apresentou redução da morbimortalidade, associada ao uso mais intensivo da TARV<sup>14,15</sup>. No entanto, doenças cardiovasculares, hipertensão e diabetes se tornaram mais prevalentes entre as PVHIV<sup>16</sup>. Esse novo cenário atribui à infecção pelo HIV **um status de doença crônica**<sup>17</sup>.

Diante dessa característica, os serviços de HIV/aids precisam desenvolver uma atuação multidisciplinar e contínua, como forma de garantir um atendimento integral às PVHIV. A Atenção Básica oferece ações de promoção à saúde, prevenção e tratamento de doenças, além de considerar a pessoa em sua singularidade e integralidade<sup>18,19</sup>. Porém, o modelo de atendimento das PVHIV é caracterizado por ser quase restrito aos serviços especializados, como os SAE, acarretando muitas vezes uma "descontinuidade da assistência para as PVHIV"<sup>20</sup>, uma vez que poucas acessam outros pontos da rede de atenção em saúde do SUS. Uma parte significativa desses serviços especializados estão operando em capacidade máxima, atendendo a demanda sem fluxos organizados e atuando isoladamente, de forma não colaborativa com a rede de atenção.



*Os serviços especializados continuam a ter um papel fundamental, em virtude do seu conhecimento acumulado da clínica de HIV e do cuidado às PVHIV, que pode e deve ser compartilhado com a Atenção Básica e outros pontos da rede de assistência à saúde das PVHIV.*

Nesse sentido, as PVHIV também precisam ter acesso ao cuidado dos vários aspectos relacionados à sua saúde (alimentação saudável, exercício físico, vacinação, entre outros), de forma integral e multiprofissional, por meio do cuidado compartilhado com a Atenção Básica<sup>21</sup>.

*Assim, a Atenção Básica é a porta de entrada preferencial da rede SUS, sendo responsável por acolher as PVHIV e promover a vinculação e corresponsabilização pela atenção às suas necessidades de saúde<sup>20</sup>.*

Além desses fatores, o Brasil assumiu o compromisso dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio proposto junto à Organização das Nações Unidas (ONU), sendo uma das metas combater e reverter a tendência atual de propagação do HIV/aids<sup>22</sup>. O país também busca, atingir a meta 90-90-90, a qual estabelece que, até 2020, 90% das pessoas com HIV sejam diagnosticadas (ampliando o diagnóstico do HIV); destas, que 90% estejam em TARV (ampliando o acesso à TARV); e que, dentre estas, 90% tenham a carga viral indetectável (indicando boa adesão ao tratamento e qualidade da assistência às PVHIV). Portanto, a Atenção Básica cumpre papel fundamental, ampliando o acesso ao diagnóstico e tratamento das PVHIV.

*Uma estratégia do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, do Ministério da Saúde, é promover a gestão compartilhada da atenção às PVHIV entre os serviços especializados e a Atenção Básica, com o objetivo de:*

- > Ampliar o acesso à saúde para as PVHIV;
- > Estabelecer maior vínculo destas com os serviços de saúde;
- > Melhorar as possibilidades de atendimento de qualidade;
- > Melhorar o prognóstico das PVHIV.

Para dar apoio a essa estratégia, encontram-se disponíveis em <<http://www.aids.gov.br/biblioteca>> os seguintes materiais de suporte:

- › 5 Passos para a Implementação do Manejo da Infecção pelo HIV na Atenção Básica – manual para gestores
- › Caderno de Boas Práticas no Manejo do HIV na Atenção Básica
- › Manual de Manejo do HIV na Atenção Básica – manual para médicos
- › Cuidado integral das pessoas que vivem com HIV pela Atenção Básica – manual para a equipe multiprofissional
- › HIV na Atenção Básica: 5 Passos

## 2.3 Rede de Atenção à Saúde para PVHIV

A Rede foi criada para superar a fragmentação dos sistemas de saúde, que se manifesta diversas vezes na ausência de coordenação entre os níveis de atenção, multiplicação de serviços e infraestrutura em locais não apropriados, inexistência ou dificuldade de acesso aos serviços, descontinuidade das ações e incoerência entre os serviços ofertados e as necessidades de saúde da população<sup>23,24</sup>.

Diante da nova realidade que se impõe, surge a proposta baseada no matriciamento e no atendimento em rede (mas não limitada a estes):

- › **Matriciamento:** proporciona uma retaguarda especializada à assistência, assim como um suporte técnico-pedagógico e um apoio institucional no processo de construção coletiva de propostas terapêuticas junto aos profissionais de saúde, à população e aos indivíduos.
- › **Atendimento em rede:** o usuário transita entre os diversos níveis de assistência à saúde, em especial entre a Atenção Básica e os SAE. Os SAE continuam a realizar o atendimento aos casos de maior complexidade, gestantes, crianças, pacientes coinfectados e sintomáticos. As unidades básicas de saúde (UBS) devem assistir aos casos assintomáticos e o controle dos pacientes estáveis, à semelhança dos cuidados para condições crônicas já realizado nas unidades da Atenção Básica.

*A Rede de Atenção à Saúde deve ser organizada e preparada para prestar assistência às PVHIV baseando-se na perspectiva da ampliação do diagnóstico do HIV e do acesso ao cuidado em saúde.*



# 3

## PREVENÇÃO COMBINADA DO HIV

O termo **Prevenção Combinada do HIV** refere-se a diferentes ações de prevenção, tanto as diretamente voltadas ao combate do HIV quanto aos fatores associados à infecção. Assim, sua definição parte do pressuposto de que diferentes ações devem ser conciliadas em uma ampla estratégia, mediante a combinação dos três eixos de intervenções para prevenção ao HIV: as biomédicas, as comportamentais e as estruturais. A associação dessas diferentes abordagens não encerra, contudo, todos os significados e possibilidades do termo “Prevenção Combinada”.

Essa conjunção de ações deve ser centrada nos indivíduos, em seus grupos sociais e na sociedade em que estes se inserem. A premissa básica é a de que estratégias de prevenção devem observar, de forma concomitante, esses diferentes focos, sempre considerando as especificidades dos sujeitos e dos seus contextos.

As intervenções biomédicas são aquelas cujo foco está na redução do risco à exposição dos indivíduos ao HIV, a partir de estratégias que impeçam sua transmissão direta, na interação entre uma ou mais pessoas infectadas pelo vírus e outras pessoas não infectadas.

Por sua vez, as **intervenções comportamentais** constituem aquelas cujo foco está na abordagem dos diferentes graus de risco a que os indivíduos estão expostos.

Por fim, as **intervenções estruturais** remetem às estratégias voltadas a interferir nos aspectos sociais, culturais, políticas e econômicos que criam ou potencializam vulnerabilidades dos indivíduos ou segmentos sociais em relação ao HIV.

O símbolo da mandala (Figura 1) representa a combinação de algumas das diferentes estratégias de prevenção (biomédicas, comportamentais e estruturais), pois apresenta a ideia de movimento em relação às possibilidades de prevenção, tendo os marcos legais e as intervenções estruturais como base dessas conjugações.

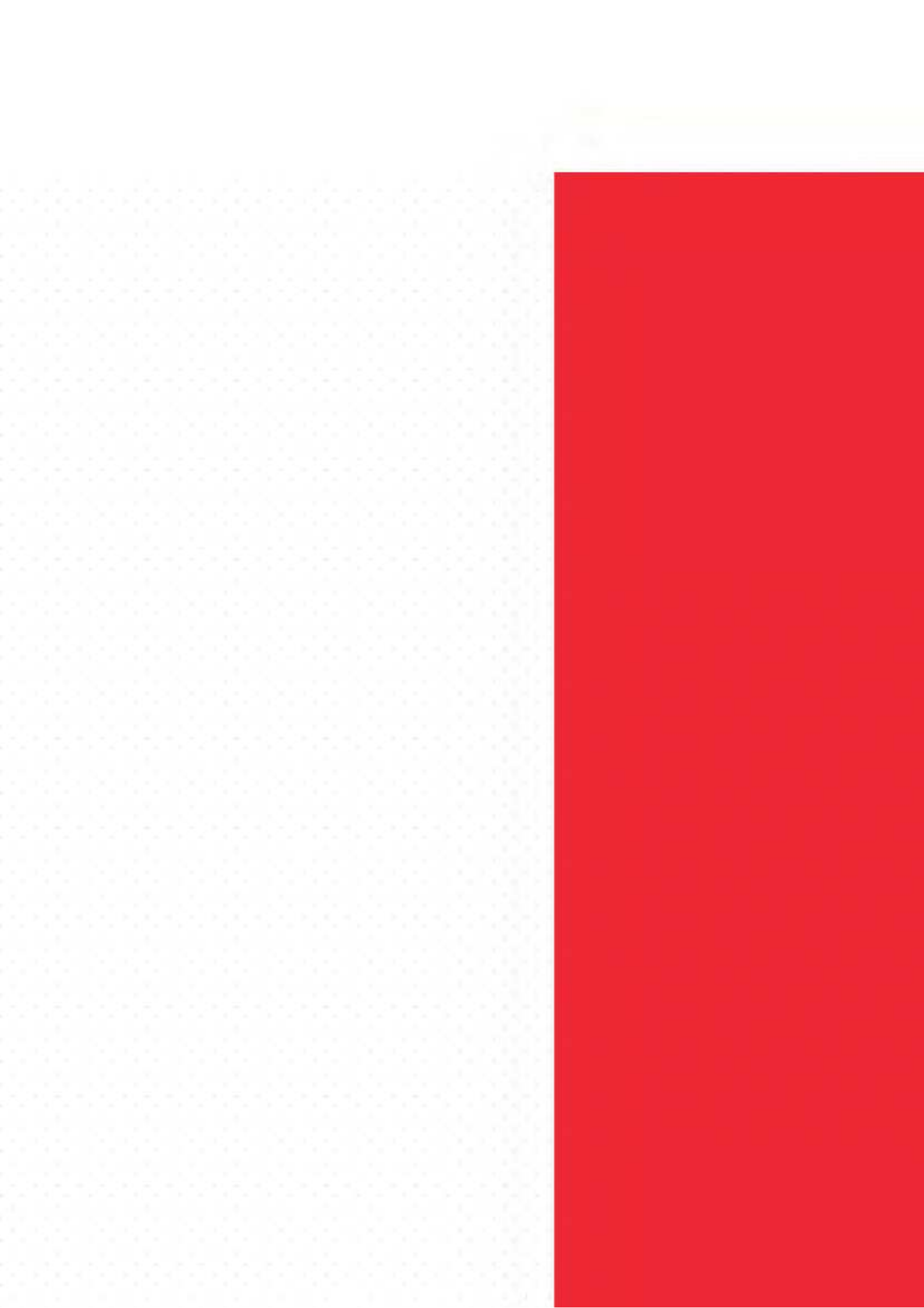
**Figura 1 – Mandala de Prevenção Combinada**



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

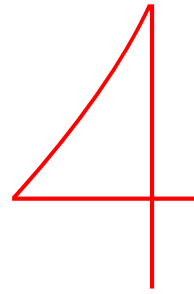
Uma Prevenção Combinada eficaz deve adaptar as estratégias às epidemias locais e assegurar que as intervenções sejam feitas de acordo com os contextos, práticas e processos identitários de cada indivíduo. As estratégias devem ser ofertadas por meio de mobilização comunitária, sendo importante destacar o papel das intervenções estruturais no enfrentamento das restrições sociais, econômicas, culturais e legais que criam ambientes de riscos e vulnerabilidades para a infecção pelo HIV e prejudicam o acesso dos indivíduos à prevenção.

Para mais informações a respeito das estratégias de Prevenção Combinada do HIV, consultar o documento "Prevenção Combinada do HIV: Bases conceituais para trabalhadores e gestores de saúde" e demais publicações disponíveis em: <<http://www.aids.gov.br/biblioteca>>.









## SAÚDE REPRODUTIVA DAS PVHIV

O acesso universal ao tratamento e à prevenção da infecção pelo HIV e das demais infecções sexualmente transmissíveis possibilitou transformar o cenário da epidemia no país. A queda nas taxas de transmissão vertical do HIV, a redução da morbimortalidade da infecção e o aumento da expectativa e qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV e aids são uma realidade, caracterizando o atual perfil crônico da doença<sup>25</sup>.

No entanto, nesse novo cenário, também surge a necessidade de abordar as demandas específicas das populações mais jovens, em idade sexual ativa<sup>26</sup>, e aprofundar o tema da saúde sexual e reprodutiva de forma ampla, não se restringindo apenas às recomendações de utilização de preservativos e aconselhamento anticoncepcional. A OMS recomenda que sejam oferecidas às mulheres vivendo com HIV intervenções voltadas para o autocuidado e empoderamento sobre direitos referentes à sua saúde sexual e reprodutiva<sup>27</sup>. Também é importante considerar as diferenças regionais e questões específicas de grupos populacionais sob maior vulnerabilidade, com ênfase nas desigualdades de gênero, incluindo as mulheres transexuais e os adolescentes.

*“Toda pessoa vivendo ou convivendo com HIV tem direito à continuação de sua vida civil, profissional, sexual e afetiva, e nenhuma ação poderá restringir seus direitos completos à cidadania”<sup>28</sup>.*

A linha de cuidado às PVHIV e suas parcerias sexuais deve abordar a vivência sexual em sua plenitude, com questões referentes, por exemplo, à identificação de práticas sexuais de risco, à infertilidade e ao planejamento reprodutivo.

É amplamente aceito que a promoção das práticas sexuais seguras, com o uso do preservativo em todas as relações, constitui método efetivo e central para o controle da transmissão sexual do HIV. Porém, as estratégias de prevenção combinadas são mais efetivas e possibilitam a oportunidade de prover os meios para intervenções estruturais e individuais.

Nesse sentido, as abordagens que objetivam a redução de condições de vulnerabilidade, a adoção de práticas sexuais seguras, a promoção dos direitos humanos e a eliminação do estigma permanecem estratégias centrais da política brasileira de prevenção às infecções sexualmente transmissíveis e ao HIV.

O uso correto e regular do preservativo – tanto o masculino como o feminino – é recomendado em todas as relações sexuais, mas deve ser abordado considerando a dinâmica e os acordos nas relações, o desejo de ter filhos, as condições de acesso aos insumos de prevenção e outros aspectos dos projetos pessoais. Nesse sentido, cada momento com o usuário é uma oportunidade de conhecer as motivações para a prevenção e construir estratégias para sua manutenção.

Ao mesmo tempo, é crescente a produção de novas informações a respeito do impacto da TARV na transmissibilidade do HIV e seus efeitos nas estratégias de prevenção. Outras intervenções biomédicas, como o emprego de ARV para a profilaxia pré e pós-exposição, são consideradas complementares às práticas sexuais seguras e devem ser utilizadas em condições específicas.

*É de fundamental importância que o profissional de saúde aborde, de maneira ativa, o desejo e a intenção de reprodução das pessoas que vivem e convivem com HIV, fornecendo orientações específicas e objetivas sobre estratégias de redução de risco da transmissão sexual do HIV.*

## 4.1 Aconselhamento reprodutivo para concepção e anticoncepção

O aconselhamento reprodutivo é a sistematização da abordagem da equipe de saúde que tem por objetivo informar, orientar e proporcionar um espaço seguro de discussão para a tomada de decisões relativas à concepção e anticoncepção. Pode ser realizado por qualquer profissional de saúde, em todos os momentos do atendimento.

*Qualquer ida do indivíduo ao serviço de saúde é uma oportunidade para acolhimento e orientação sobre a saúde sexual e reprodutiva.*

Recomenda-se fortemente que a abordagem a esse tema seja realizada de forma gradual e inserida no cuidado integral à PVHIV em idade reprodutiva, independentemente do status das parcerias sexuais no momento. Não deve ocorrer interferência dos valores pessoais do profissional de saúde no reconhecimento e manejo do desejo reprodutivo das PVHIV.

Essa abordagem permite que a decisão de concepção seja feita no melhor cenário clínico, com chances muito reduzidas de transmissão vertical e sexual (no caso de casais sorodiferentes), garantindo que a PVHIV exerça sua prática sexual de forma plena e segura. Independentemente da técnica contraceptiva ou anticoncepciva escolhida, deve-se incentivar a adoção de práticas sexuais seguras com uso de preservativo masculino ou feminino para a prevenção de HIV e outras IST.

O aconselhamento abordará questões específicas quanto à situação de saúde da pessoa e orientações adequadas aos cenários de parcerias sexuais sorotiguais ou sorodiferentes, além de questões relacionadas ao desejo contraceptivo ou de anticoncepção.

**Para mais informações, consultar o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais”, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.**

## 4.2 Planejamento reprodutivo

A saúde reprodutiva deve fazer parte de um processo que vai além da atenção ao pré-natal – que só acontece após o diagnóstico da gravidez – e do parto.

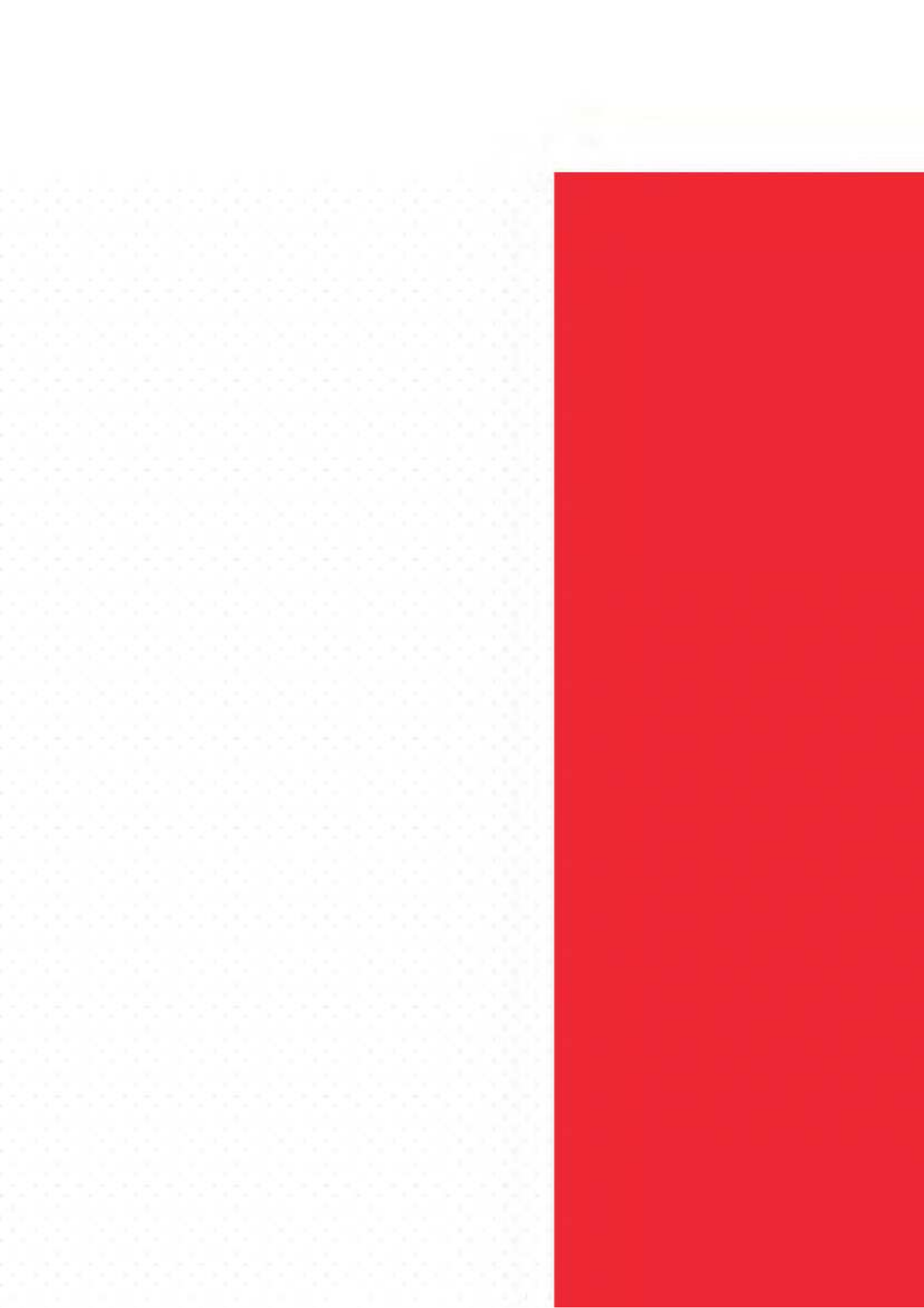
*O aconselhamento reprodutivo deve promover reflexão sobre as motivações do projeto parental, as expectativas da pessoa e/ou casal, o investimento emocional e financeiro e o histórico de saúde sexual e reprodutiva da PVHIV e suas parcerias sexuais.*

A equipe de saúde deve estar preparada para acompanhar essa trajetória e fazer o encaminhamento para serviço especializado em reprodução assistida em caso de falha nas tentativas de concepção. Nesse processo devem ser avaliadas as situações de risco de transmissão do HIV, o insucesso das tentativas de gestação, a adesão às recomendações da equipe de saúde, a pressão social e familiar em relação ao modelo de família

e a constituição de prole. Nesse sentido, a equipe também deve estar disponível para discutir sobre não ter filhos e adoção.

Para o planejamento reprodutivo, devem ser aprofundadas discussões sobre transmissão do HIV e transmissão vertical. Essa abordagem necessita ser específica para o cenário de cada pessoa e suas parcerias sexuais. Leva-se em consideração a situação clínica e a situação sorológica dos pares, com recomendações específicas de acordo com as evidências científicas e os métodos disponíveis no SUS.

**Mais detalhes podem ser encontrados no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais”, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.**





# PARTE II

## HIV E ABORDAGEM DA PVHIV

# 5

## HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

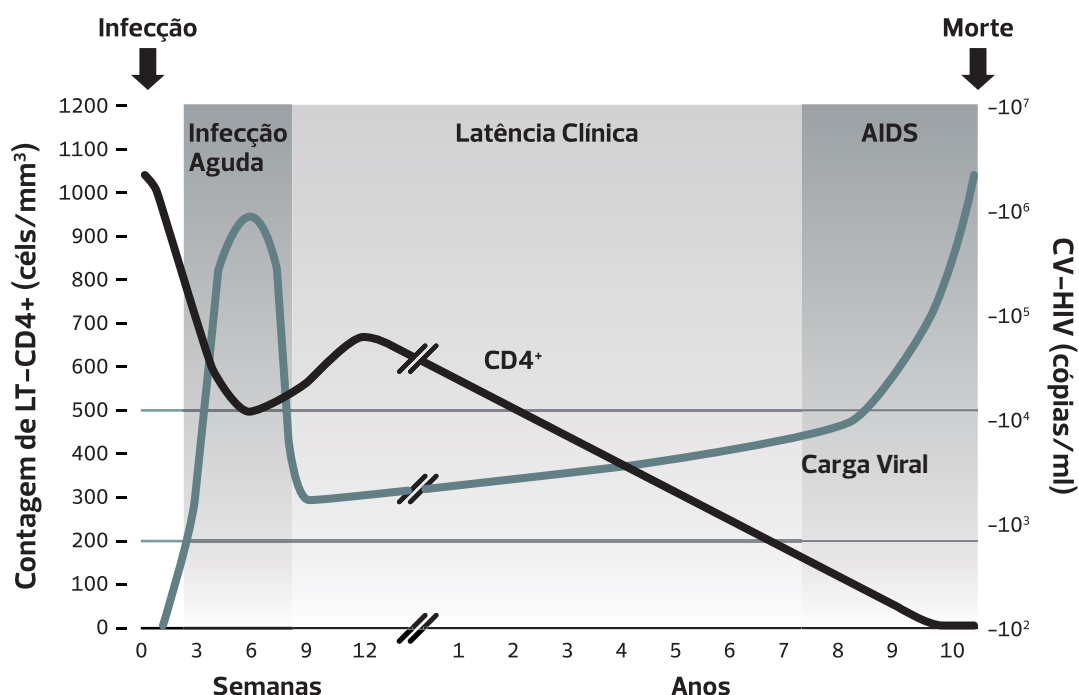
A infecção pelo HIV, cursa com um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda até a fase avançada da doença. Em indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença esteja em torno de dez anos.

A história natural da infecção pelo HIV – na ausência de TARV – é apresentada na Figura 2.

### 5.1 Infecção aguda pelo HIV

A infecção aguda pelo HIV ocorre nas primeiras semanas da infecção pelo HIV, quando o vírus está sendo replicado intensivamente nos tecidos linfoides. Durante essa fase, tem-se CV-HIV elevada e níveis decrescentes de linfócitos, em especial os LT-CD4+, uma vez que estes são recrutados para a reprodução viral. O indivíduo, nesse período, torna-se altamente infectante (Figura 2).

**Figura 2 – História natural da infecção pelo HIV**



Fonte: Adaptado de HIV Book 2015/2016.

Notas:

1. A infecção aguda ocorre nas primeiras semanas após o contágio pelo HIV. A viremia plasmática alcança níveis elevados e o indivíduo é altamente infectante (linha cinza). Inicialmente, ocorre queda importante da contagem de LTCD4+, com elevação em algumas semanas (após certo controle imunológico do indivíduo sobre o vírus), mas não há retorno aos níveis iniciais (linha preta).
2. Na fase de latência clínica, o exame físico costuma ser normal, enquanto a contagem de LT-CD4+ permanece acima de 350 céls/mm<sup>3</sup>, com infecções semelhantes às da população imunocompetente. O aparecimento de IO e neoplasias é defnídor de aids. Se aTARV não for instituída, inevitavelmente o indivíduo evolui para a morte.

Como em outras infecções virais agudas, a infecção pelo HIV é acompanhada por um conjunto de manifestações clínicas, denominado **Síndrome Retroviral Aguda (SRA)**. Os principais achados clínicos de SRA incluem febre, cefaleia, astenia, adenopatia, faringite, exantema e mialgia. A SRA pode cursar com febre alta, sudorese e linfadenomegalia, comprometendo principalmente as cadeias cervicais anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar. Podem ocorrer, ainda, esplenomegalia, letargia, astenia, anorexia e depressão.

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

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



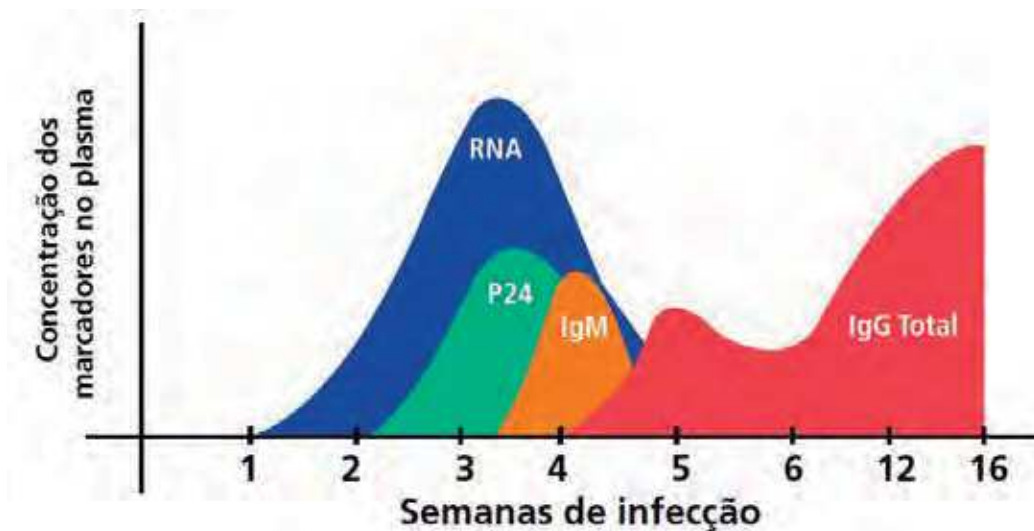
Os sinais e sintomas que caracterizam a SRA, por serem muito semelhantes aos de outras infecções virais, são habitualmente atribuídos a outra etiologia e a infecção pelo HIV comumente deixa de ser diagnosticada nessa fase inicial ou aguda.

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

A sorologia para a infecção pelo HIV pode variar bastante nessa fase, dependendo do ensaio utilizado. Em média, a janela diagnóstica dos imunoenaios de quarta geração é de aproximadamente 15 dias. O diagnóstico da infecção aguda pelo HIV pode ser realizado mediante a detecção da CV-HIV.

A Figura 3 mostra a presença dos marcadores do HIV ao longo do tempo.

**Figura 3 – Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com o período em que surgem após infecção, seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo**



Fonte: Buttò et al., 2010 (Adaptado de HIV – Estratégias para Diagnóstico no Brasil – Telelab/MS).

Para mais detalhes sobre o diagnóstico da infecção pelo HIV, consultar o “Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV”, disponível em <http://www.aids.gov.br/biblioteca>.

## 5.2 Latência clínica e fase sintomática

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

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

Enquanto a contagem de LT-CD4+ permanece acima de 350 céls/mm<sup>3</sup>, os episódios infecciosos mais frequentes são geralmente bacterianos, como as infecções respiratórias ou mesmo TB. Com a progressão da infecção, começam a ser observadas apresentações atípicas das infecções, resposta tardia à antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas.

À medida que a infecção progride, sintomas constitucionais (febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga), diarreia crônica, cefaleia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite, bronquite) e lesões orais, como a leucoplasia oral pilosa, tornam-se mais frequentes, além do herpes-zoster. Nesse período, já é possível encontrar diminuição na contagem de LT-CD4+, situada entre 200 e 300 céls/mm<sup>3</sup>.

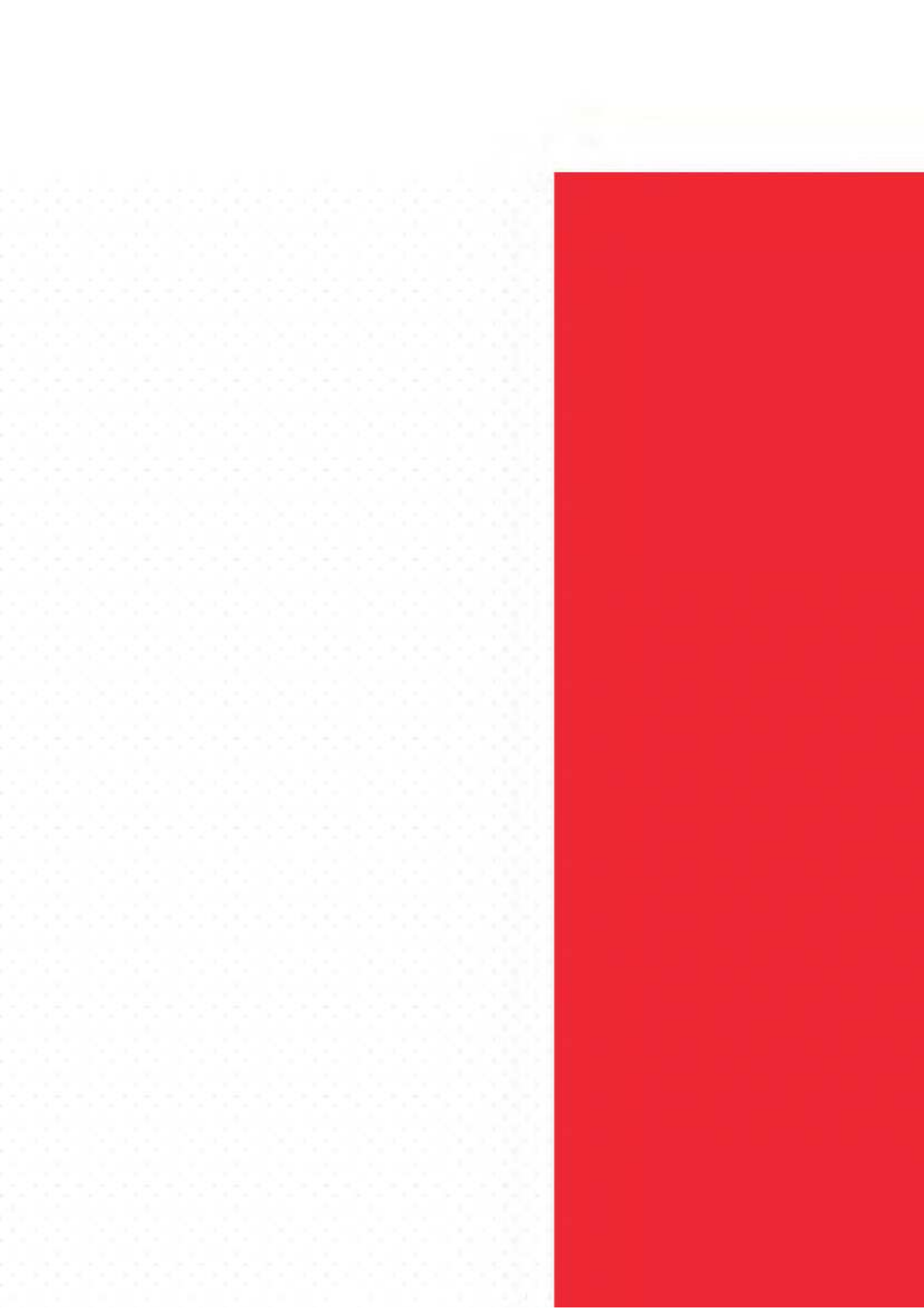
A candidíase oral é um marcador clínico precoce de imunodepressão grave, e foi associada ao subsequente desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Diarreia crônica e febre de origem indeterminada, bem como a leucoplasia oral pilosa, também são preditores de evolução para aids.

## 5.3 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

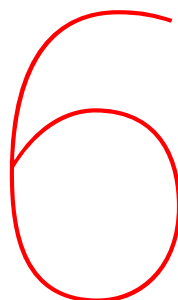
O aparecimento de IO e neoplasias é definidor da aids. Entre as infecções oportunistas, destacam-se: pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus.

As neoplasias mais comuns são sarcoma de Kaposi (SK), linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino, em mulheres jovens. Nessas situações, a contagem de LT-CD4+ situa-se abaixo de 200 céls/mm<sup>3</sup>, na maioria das vezes.

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







## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV

Nos últimos anos, diversas ações buscando a ampliação do acesso ao diagnóstico do vírus foram realizadas, em especial a disponibilização de testes rápidos de HIV em serviços de saúde não especializados.

Infelizmente, uma parcela considerável das PVHIV ainda realiza o diagnóstico do HIV em estágios avançados da doença, em que o risco de adoecimento grave e morte é consideravelmente maior. As PVHIV sem conhecimento da sua condição sorológica e, portanto, sem TARV, além de não usufruírem dos inúmeros benefícios do tratamento, perpetuam a cadeia de transmissão do vírus, contribuindo para a manutenção da epidemia.

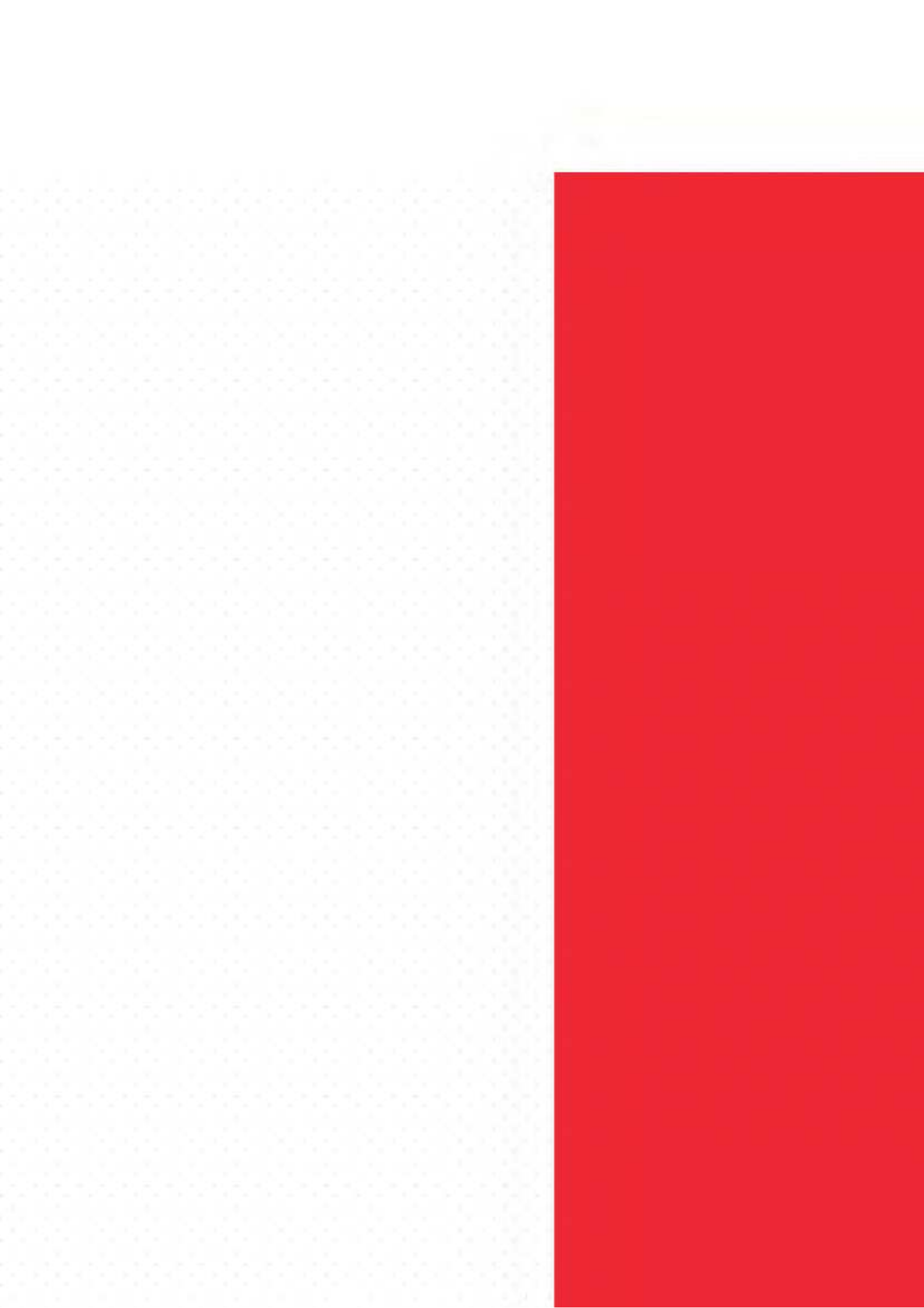
É fundamental que os profissionais de saúde ofereçam a possibilidade de testagem para o HIV e outras IST a todos os pacientes sexualmente ativos, independentemente de sintomas ou queixas. Oferecer a testagem para o HIV e outras IST durante avaliações de rotina, mesmo na ausência de sintomas, em especial à população jovem, permite construir um vínculo maior entre profissional e paciente e diagnosticar precocemente a infecção, instituindo-se, assim, os benefícios do tratamento e melhorando o prognóstico e qualidade de vida do usuário e suas parcerias.

*Recomenda-se a oferta de testagem para HIV e demais IST a todos os pacientes sexualmente ativos, em especial após exposição de risco. Em nenhuma situação deverá haver qualquer tipo de coerção para a realização dos testes.*

As estratégias para testagem têm o objetivo de melhorar a qualidade do diagnóstico da infecção pelo HIV e, ao mesmo tempo, assegurar que o diagnóstico seja realizado o mais precocemente possível, de forma segura e com rápida conclusão.

Em 17 de dezembro de 2013, foi publicada a Portaria nº 29, que aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV e normatiza a testagem para o HIV em território nacional. Nessa portaria, são apresentados algoritmos que permitem o diagnóstico seguro da infecção. Dentre os algoritmos recomendados, existem aqueles baseados na utilização de testes rápidos (TR), que são imunoensaios simples e podem ser realizados em até 30 minutos. Como consequência do desenvolvimento e da disponibilidade de TR, o diagnóstico do HIV foi ampliado, podendo ser realizado em ambientes laboratoriais e não laboratoriais.

**Para mais informações sobre o diagnóstico da infecção pelo HIV, consultar o documento “Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV”, disponível em <<http://www.aids.gov.br/biblioteca>>.**







# 7

## ABORDAGEM INICIAL DO ADULTO INFECTADO PELO HIV

Um dos objetivos da abordagem inicial de uma pessoa com diagnóstico de infecção pelo HIV é estabelecer uma relação de confiança e respeito entre esta e a equipe multiprofissional do serviço de saúde. O uso de uma linguagem acessível é fundamental para a compreensão dos aspectos essenciais da infecção, da avaliação clínico-laboratorial, da adesão e do tratamento. Ao se estabelecer o diálogo, permite-se a compreensão e o esclarecimento de eventuais dúvidas e abre-se caminho para a superação das dificuldades.

### 7.1 Anamnese

O acolhimento à PVHIV deve começar assim que a pessoa chegar ao serviço de saúde. Essa prática visa garantir à pessoa que será ouvida de forma respeitosa e profissional, independentemente do motivo que a levou a buscar ajuda. Conhecer e compreender as condições psicossociais, riscos e vulnerabilidades que envolvem o contexto de vida da PVHIV representa uma ferramenta importante para o manejo integral e o consequente sucesso terapêutico.

A investigação não deve se esgotar na primeira consulta, mas precisa ser complementada e atualizada nos atendimentos subsequentes. Esses aspectos podem ser abordados tanto pelo médico como por outro membro da equipe de saúde, conforme as particularidades de cada serviço.

Os itens listados no Quadro 1 servem para estruturar um roteiro inicial, que pode ser adaptado conforme a necessidade de cada paciente.

## Quadro 1 – Roteiro para abordagem inicial da PVHIV

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Informações específicas sobre a infecção pelo HIV</b></p> | <p><b>Explicar a doença: transmissão, história natural, significado da contagem de LT-CD4+ e do exame de carga viral, impacto da terapia antirretroviral (TARV) na morbimortalidade</b></p> <p><b>Discutir o tempo provável de soropositividade</b></p> <p><b>Fazer revisão e documentação do primeiro exame anti-HIV</b></p> <p><b>Checar se há contagens de LT-CD4+ e exames de CV-HIV anteriores</b></p> <p><b>Discutir uso de ARV e se houve eventos adversos prévios (ex.: com uso de PEP e PrEP)</b></p> |
| <p><b>História médica atual e passada</b></p>                   | <p><b>Avaliar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› História de tuberculose, prova tuberculínica, profilaxia e/ou tratamento prévio</li> <li>› História de doença mental</li> <li>› IO prévia ou atual e necessidade de profilaxia para IO</li> <li>› Outras infecções ou comorbidades atuais e/ou pregressas</li> <li>› Histórico de imunizações</li> <li>› Uso de medicamentos, práticas complementares e/ou alternativas</li> </ul>                                                             |
| <p><b>Riscos e vulnerabilidades</b></p>                         | <p><b>Avaliar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Parcerias e práticas sexuais</li> <li>› Utilização de preservativos e outros métodos de prevenção</li> <li>› História de sífilis e outras IST</li> <li>› Uso de tabaco, álcool e outras drogas</li> <li>› Interesse em reduzir os danos à saúde</li> </ul>                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>História psicossocial</b></p>                             | <p><b>Avaliar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Reação emocional ao diagnóstico</li> <li>› Análise da rede de apoio social (família, amigos, organizações não governamentais)</li> <li>› Nível educacional</li> <li>› Condições de trabalho, domicílio e alimentação</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>Saúde reprodutiva</b></p>                                 | <p><b>Discutir/avaliar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Desejo de ter filhos</li> <li>› Métodos contraceptivos</li> <li>› Estado sorológico da(s) parceria(s) e filho(s)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>História familiar</b></p>                                 | <p><b>Revisar histórico de:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Doenças cardiovasculares e hipertensão</li> <li>› Dislipidemias</li> <li>› Diabetes</li> <li>› Neoplasias</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Os indivíduos com diagnóstico recente de infecção pelo HIV apresentam enorme expectativa e dúvidas nas primeiras consultas, o que dificulta a compreensão e absorção de toda a informação disponibilizada. Compreender tal situação, esclarecer novamente os questionamentos e fornecer informações atualizadas fortalece o vínculo entre o paciente, o profissional de saúde e o serviço de saúde, auxiliando no sucesso terapêutico.

## O que o paciente deverá saber após a(s) primeira(s) consulta(s):

- › Em termos gerais, como o vírus causa a doença;
- › A diferença entre ser infectado pelo HIV e ter aids;
- › A importância da contagem de LT-CD4+ e o exame de CV;
- › Como outros podem se infectar e como isso pode ser evitado;
- › Como a TARV funciona e qual a sua utilidade;
- › Bom prognóstico: hoje, a grande maioria das PVHIV em tratamento vivem uma vida normal;
- › IST e hepatites virais devem ser evitadas, uma vez que estas podem piorar o curso da infecção pelo HIV. Se houver sintomas de IST, o paciente deve ser capaz de falar abertamente sobre eles;
- › É possível infectar-se com outra cepa mais patogênica ou resistente do HIV (reinfecção, superinfecção);
- › Uma dieta equilibrada e exercício físico regular podem ajudar a melhorar o prognóstico;
- › Fumar aumenta o risco de inúmeras complicações para a saúde;
- › Onde encontrar mais informações médicas e sociais;
- › Grupos de apoio (ONG, organizações comunitárias) disponíveis na área para o apoio de PVHIV;
- › Testes laboratoriais planejados e sua utilidade para tratamento futuro.

## O que o médico deverá saber após a(s) consulta(s):

### **Infecção e risco**

- › Quando, onde e por que foi realizado o teste para HIV? Houve um teste negativo antes disso? Quais os riscos que o paciente teve no intervalo entre os testes?
- › O comportamento sexual do usuário, o que ajuda na detecção de IST e auxilia no aconselhamento preventivo.
- › História familiar de diabetes, doenças cardiovasculares e hipertensão, dislipidemias, câncer, tuberculose ou outras doenças infecciosas.
- › Viajou recentemente? Onde nasceu ou onde passou a maior parte da vida?
- › Que drogas recreativas consome regularmente e como (EV, inalada etc.)?
- › Tabagismo? Quantidade acumulada (carteiras de cigarros/ano).
- › Era doador de sangue de repetição? Se sim, o médico deverá informar o serviço de hemoterapia.
- › Contato com alguém com tuberculose?

### **Comorbidades**

- › Doenças anteriores, doenças concomitantes?
- › Infecções prévias, tuberculose, IST, incluindo sífilis e hepatites A, B e C?
- › Em uso de quais medicamentos?
- › Existe história de reações alérgicas?
- › Vacinação? Possui registro?

### **Aspectos sociais**

- › Tem um(a) parceiro(a)? A parceria foi testada para HIV e IST? Tem filhos ou planos para a gravidez?
- › > Qual é o contexto social do paciente? Qual é a sua profissão/ocupação? Horário de trabalho? Que deveres tem de cumprir?

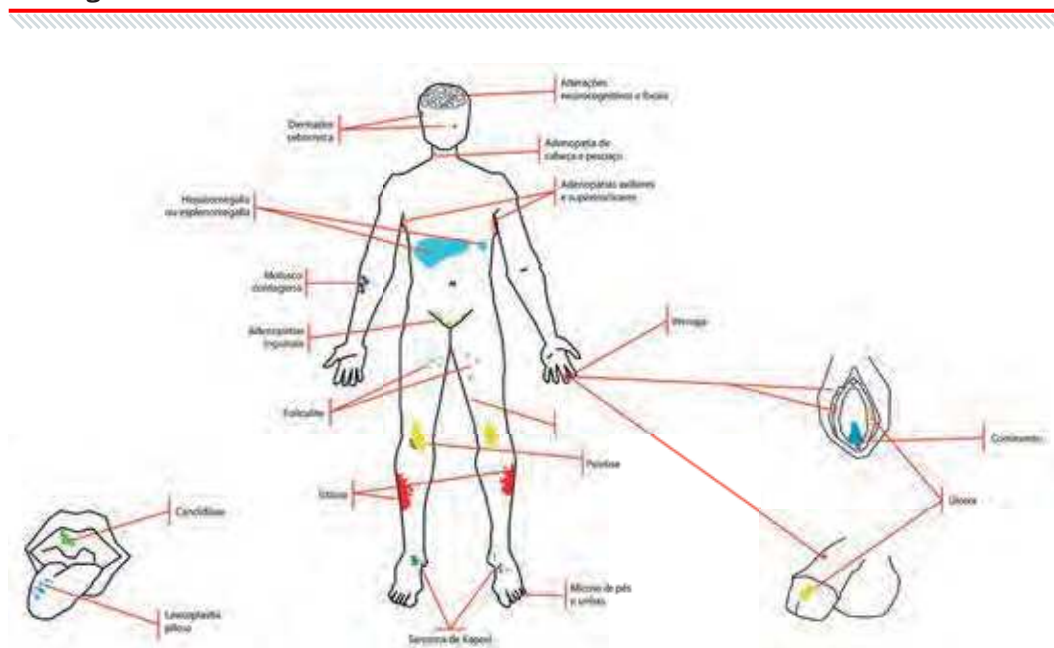
- › Possui alguma crença/religião? Existem restrições quanto à utilização de TARV?
- › Orientação sexual? Identidade de gênero? Nome social?
- › Quem sabe sobre a infecção do paciente? Quem irá ajudar se este ficar doente ou precisar de ajuda? Sabe se tem amigos infectados pelo HIV? Tem interesse em entrar em contato com assistentes sociais ou grupos de apoio (ONG)?
- › Precisa de apoio psicoterapêutico?

## 7.2 Exame físico

A infecção pelo HIV tem um acometimento sistêmico. É necessário, portanto, atentar para sinais clínicos comumente associados à doença (Figura 4). O exame físico deve ser completo e incluir a aferição da pressão arterial, peso, altura, cálculo do índice de massa corpórea e medida da circunferência abdominal.

O exame físico completo deve ser realizado regularmente, porque leva a achados importantes. O exame da pele e oroscopia são também relevantes, uma vez que diversos sinais e sintomas presentes podem estar associados à infecção pelo HIV. Quanto mais baixa a contagem de LT-CD4+, mais frequentemente os pacientes devem ser examinados.

**Figura 4 – Sinais clínicos que podem estar relacionados à infecção pelo HIV e que devem ser investigados no exame físico inicial**



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## 7.3 Exames complementares iniciais

A abordagem laboratorial no início do acompanhamento clínico auxilia a avaliação da condição geral de saúde, a pesquisa de comorbidades, a presença de coinfeções e a urgência no início da TARV. Também fornece informações laboratoriais basais pré-tratamento, bem como orienta sobre a necessidade de imunizações ou profilaxias. O Quadro 2 indica os exames que devem ser solicitados na primeira consulta.

### Quadro 2 – Exames complementares para abordagem inicial

|                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Contagem de LT-CD4+ e exame de CV-HIV                                                                              |
| Genotipagem pré-tratamento <sup>(a)</sup>                                                                          |
| Hemograma completo                                                                                                 |
| Glicemia de jejum                                                                                                  |
| Dosagem de lipídios (colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos)                                                   |
| Avaliação hepática e renal (AST, ALT, FA, BT e frações, Cr, exame básico de urina)                                 |
| Teste imunológico para sífilis <sup>(b)</sup>                                                                      |
| Testes para hepatites virais (anti-HAV, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc total e anti-HBs para verificação de imunização) |
| IgG para toxoplasmose                                                                                              |
| Sorologia para HTLV I e II e Chagas <sup>(c)</sup>                                                                 |
| Prova tuberculínica (PT) <sup>(d)</sup>                                                                            |
| Radiografia de tórax                                                                                               |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Indicada APENAS para gestantes, casos novos com coinfeção TB-HIV, pessoas que tenham se infectado com parceria em uso de TARV e crianças e adolescentes pré-tratamento com ARV.

<sup>(b)</sup> Consultar o "Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis", disponível em <<http://www.aids.gov.br/biblioteca>> ou o Capítulo 27 – Sífilis e HIV.

<sup>(c)</sup> Triagem para indivíduos oriundos de áreas endêmicas.

<sup>(d)</sup> Se PT não disponível, consultar o Capítulo 24 – Tuberculose e HIV.

## 7.4 Periodicidade de consultas

A periodicidade das consultas médicas deve adequar-se às condições clínicas da PVHIV e à fase do tratamento. Após a introdução ou alteração da TARV, recomenda-se retorno entre sete e 15 dias para avaliar eventos adversos e dificuldades relacionadas à adesão. Em seguida, podem ainda ser necessários retornos mensais até a adaptação à TARV (Quadro 3). PVHIV em TARV com quadro clínico estável poderão retornar para consultas em intervalos de até seis meses. Nesses casos, exames de controle também poderão ser realizados semestralmente, ou conforme avaliação e indicação. Ressalta-se que, nos intervalos entre as consultas médicas, a adesão deverá ser trabalhada por outros profissionais da equipe multiprofissional, como nos momentos da retirada de medicamentos nas farmácias ou da realização de exames.

**Quadro 3 – Recomendação de periodicidade de consultas médicas**

| SITUAÇÃO                                                                           | INTERVALO DE RETORNO <sup>(a)</sup> | OBJETIVOS PRINCIPAIS                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Após introdução ou alteração da TARV                                               | Entre 7 e 15 dias                   | Observar e manejar eventos adversos imediatos e dificuldades relacionadas à adesão<br>Fortalecer vínculo com equipe e serviço de saúde                                                                |
| Até adaptação à TARV                                                               | Mensal/bimestral                    | Observar e manejar eventos adversos tardios e dificuldades relacionadas à adesão em longo prazo<br>Fortalecer vínculo com equipe e serviço de saúde                                                   |
| PVHIV em TARV com supressão viral e assintomática                                  | Até 6 meses                         | Observar e manejar eventos adversos tardios e dificuldades relacionadas à adesão em longo prazo<br>Avaliar manutenção da supressão viral e eventual falha virológica<br>Manejar comorbidades          |
| PVHIV em TARV sem supressão viral, sintomática ou com comorbidades não controladas | Individualizar                      | Avaliar falhas na adesão e seus motivos<br>Verificar possibilidade de resistência(s) viral(is) à TARV e necessidade de troca<br>Avaliar e investigar sintomas<br>Manejar comorbidades não controladas |
| PVHIV que ainda não iniciou TARV                                                   | Individualizar                      | Avaliar motivos de recusa da TARV e abordar benefícios do uso<br>Avaliar e investigar sintomas<br>Fortalecer vínculo com equipe e serviço de saúde                                                    |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Nos intervalos entre as consultas médicas, a adesão deverá ser trabalhada por outros profissionais da equipe multiprofissional.

## 7.5 Monitoramento laboratorial da infecção pelo HIV utilizando contagem de LT-CD4+ e carga viral

O histórico de exames de LT-CD4+ e CV-HIV, bem como o histórico de dispensação de TARV e resultados de genotipagens realizadas, podem ser acessados na plataforma <<https://laudo.aids.gov.br/>>, pelos profissionais cadastrados.

As frequências de solicitação de exames de LT-CD4+ e CV-HIV no monitoramento laboratorial estão sumarizadas nos Quadros 4 e 5.

#### Quadro 4 – Frequência de solicitação de exame de LT-CD4+ para monitoramento laboratorial de PVHIV, de acordo com a situação clínica

| SITUAÇÃO CLÍNICA                                                                                                                                                                                           | CONTAGEM DE LT-CD4+                                                                            | FREQUÊNCIA DE SOLICITAÇÃO     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| PVHIV com: <ul style="list-style-type: none"> <li>› Em uso de TARV; e</li> <li>› Assintomática; e</li> <li>› Com carga viral indetectável</li> </ul>                                                       | CD4 <350 céls/mm <sup>3</sup>                                                                  | A cada 6 meses <sup>(b)</sup> |
|                                                                                                                                                                                                            | CD4 >350 céls/mm <sup>3</sup> em dois exames consecutivos, com pelo menos 6 meses de intervalo | Não solicitar                 |
| PVHIV que NÃO apresentem as condições acima, tais como: <ul style="list-style-type: none"> <li>› Sem uso de TARV; ou</li> <li>› Evento clínico<sup>(a)</sup>; ou</li> <li>› Em falha virológica</li> </ul> | Qualquer valor de LT-CD4+                                                                      | A cada 6 meses <sup>(b)</sup> |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Infecções (inclusive IO), toxicidade e possíveis causas de linfopenias (neoplasias, uso de interferon etc.).

<sup>(b)</sup> Pacientes em uso de profilaxia de IO podem ter a frequência de solicitação de contagem de LT-CD4+ reduzida para três meses, a fim de avaliar critérios de resposta imunológica para suspensão ou manutenção da profilaxia.

#### Quadro 5 – Frequência de solicitação de exame de CV-HIV para monitoramento laboratorial de PVHIV, de acordo com a situação clínica

| SITUAÇÃO CLÍNICA                                           | FREQUÊNCIA DE SOLICITAÇÃO                                | PRINCIPAIS OBJETIVOS                                                                          |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| PVHIV em seguimento clínico                                | A cada 6 meses                                           | Confirmar continuidade da supressão viral e adesão do paciente                                |
| Início de TARV ou modificação de TARV por falha virológica | Após 8 semanas do início de TARV ou de novo esquema TARV | Confirmar resposta virológica adequada à TARV ou ao novo esquema de TARV e adesão do paciente |
| Confirmação de falha virológica                            | Após 4 semanas da primeira CV-HIV detectável             | Confirmar falha virológica e necessidade de solicitação de exame de genotipagem               |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

A contagem de LT-CD4+ é um dos biomarcadores mais importantes para avaliar a urgência de início da TARV e a indicação das imunizações e das profilaxias para IO. Com esse exame, é possível avaliar o grau de comprometimento do sistema imune e a recuperação da resposta imunológica com o tratamento adequado, além de definir o momento de interromper as profilaxias.

A contagem de LT-CD4+ tem importância na avaliação inicial, enquanto a CV-HIV é considerada o padrão-ouro para monitorar a eficácia da TARV e detectar precocemente problemas de adesão em PVHIV.

**Para pacientes estáveis, em TARV, com CV-HIV indetectável e contagem de LT-CD4+ acima de 350 céls/mm<sup>3</sup>, a realização do exame de LT-CD4+ não traz nenhum benefício ao monitoramento clínico-laboratorial. Flutuações laboratoriais e fisiológicas de LT-CD4+ não têm relevância clínica e podem inclusive levar a erros de**



**conduta, como troca precoce de esquemas ARV ou manutenção de esquemas em falha virológica<sup>29,30,31,32</sup>.**

*Em pacientes em uso de TARV, o foco do monitoramento laboratorial deve ser a CV-HIV para avaliar a eficácia da TARV e detectar precocemente a falha virológica, caracterizada por dois exames sequenciais de CV-HIV detectáveis.*

## 7.6 Exames complementares e avaliações de seguimento clínico

Além dos exames de contagem de LT-CD4+ e CV-HIV, outros parâmetros devem ser monitorados nas PVHIV. As seguintes recomendações se aplicam a pacientes clinicamente assintomáticos, sob tratamento estável, com resultados normais na avaliação laboratorial inicial e de rotina. Um monitoramento mais frequente pode ser necessário quando um tratamento é iniciado ou alterado, ou caso o paciente desenvolva queixas e sintomas. Por outro lado, sabidamente, as taxas de novas anormalidades laboratoriais diminuem à medida que decorre mais tempo do início da TARV.

A realização de exames complementares para seguimento do paciente é necessária e sua frequência dependerá da condição clínica e uso de TARV (Quadro 6).

## Quadro 6 – Frequência de realização de exames complementares no seguimento clínico

| EXAME                                                                           | PRÉ-TARV | SEGUIMENTO                    | OBSERVAÇÃO <sup>(a)</sup>                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemograma completo                                                              | Sim      | 6-12 meses                    | Repetir em 2-8 semanas se início ou troca de TARV com AZT<br>Intervalo de 3-6 meses se em uso de AZT ou outras drogas mielotóxicas                                                         |
| Creatinina sérica e Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) <sup>(b)</sup> | Sim      | Anual                         | Intervalo de 3-6 meses se em uso de TDF ou outras drogas nefrotóxicas, TFGe <60mL/min ou risco aumentado para doença renal (ex.: diabetes, hipertensão)                                    |
| Exame básico de urina                                                           | Sim      | Anual                         | Intervalo de 3-6 meses se em uso de TDF ou outras drogas nefrotóxicas, TFGe <60mL/min, proteinúria ou risco aumentado para doença renal (ex.: diabetes, hipertensão)                       |
| AST, ALT, FA, BT e frações                                                      | Sim      | 3-12 meses                    | Intervalos mais frequentes em caso de uso de drogas hepatotóxicas, doença hepática ou coinfeções com HCV ou HBV                                                                            |
| CT, LDL, HDL e TGL                                                              | Sim      | Anual                         | Intervalo de 6 meses em caso de alteração na última análise                                                                                                                                |
| Glicemia de jejum                                                               | Sim      | Anual                         | Considerar teste de tolerância à glicose caso o resultado da glicemia de jejum esteja entre 100 e 125mg/dL                                                                                 |
| PT <sup>(c)</sup>                                                               | Sim      | Anual, se exame inicial <5mm  | Iniciar tratamento para infecção latente quando PT ≥5mm e excluída TB ativa <sup>(c)</sup>                                                                                                 |
| Teste imunológico para sífilis <sup>(d)</sup>                                   | Sim      | Semestral/ conforme indicação | Considerar maior frequência de triagem em caso de risco ou exposição                                                                                                                       |
| Anti-HCV                                                                        | Sim      | Anual/ conforme indicação     | Considerar maior frequência de triagem em caso de risco ou exposição<br>Solicitar carga viral de HCV se anti-HCV positivo ou em caso de suspeita de infecção aguda                         |
| Triagem HBV (HBsAg e anti-HBc total)                                            | Sim      | Anual/ conforme indicação     | Considerar maior frequência de triagem em caso de risco ou exposição<br>Vacinar pacientes não imunizados<br>Pacientes imunizados (anti-HBs positivos) não necessitam nova triagem para HBV |
| Rastreamento das alterações ósseas (ver Capítulo 23)                            | Sim      | 2-3 anos                      | Mulheres após 40 anos (pré-menopausa)<br>Homens após 40 anos                                                                                                                               |
| Investigação de TB                                                              | Sim      | Em todas as consultas         | Fazer rastreamento clínico, com busca ativa de sinais e sintomas sugestivos de TB – tosse há mais de três semanas, sudorese noturna, febre, perda de peso (ver Capítulo 24)                |
| Avaliação cardiovascular (escala de risco de Framingham)                        | Sim      | Anual                         | Frequências maiores conforme risco inicial e TARV em uso (ver item 7.8)                                                                                                                    |
| Rastreamento de neoplasias                                                      |          |                               | Abordar no diagnóstico e conforme indicação específica (ver item 7.9)                                                                                                                      |
| Imunizações                                                                     |          |                               | Abordar no diagnóstico e conforme indicação específica (ver item 7.10)                                                                                                                     |
| Avaliação neuropsiquiátrica                                                     |          |                               | Abordar no diagnóstico e conforme indicação específica (ver Capítulos 19 e 20)                                                                                                             |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Alterações laboratoriais devem ser investigadas. Ver capítulos específicos para mais informações e condutas.

<sup>(b)</sup> Consultar <<http://arquivos.sbn.org.br/equacoes/link/RFG.htm>>.

<sup>(c)</sup> Se PT não disponível, consultar o Capítulo 24.

<sup>(d)</sup> Consultar o “Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis”, disponível em <<http://www.aids.gov.br/biblioteca>>, e o Capítulo 27 deste protocolo.

## 7.7 Investigação de tuberculose

A TB é a principal causa de óbito por doença infecciosa em PVHIV, e por isso deve ser pesquisada em todas as consultas. A pesquisa deve iniciar-se com o questionamento sobre a presença dos seguintes sintomas: **tosse, febre, emagrecimento e/ou sudorese noturna. A presença de qualquer um desses sintomas pode indicar TB ativa e requer investigação.**

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

A PT é importante para o diagnóstico da infecção latente da tuberculose (ILTB) e constitui um marcador de risco para o desenvolvimento de TB ativa, devendo ser realizada em todas as PVHIV, mesmo que assintomáticas para TB.

Caso a PT seja inferior a 5 mm, recomenda-se sua repetição anual e também após a reconstituição imunológica com o uso da TARV. Para indicar o tratamento da infecção latente, deve-se excluir TB ativa utilizando critérios clínicos, exame de escarro e radiografia de tórax.

O tratamento da infecção latente com isoniazida (INH) é recomendado para todas as PVHIV com PT maior ou igual a 5mm, desde que excluída TB ativa. O tratamento da ILTB com isoniazida reduz significativamente o risco de desenvolvimento de TB em PVHIV com PT reagente nos anos seguintes<sup>33</sup>, constituindo, portanto, estratégia importante e duradoura de proteção contra a TB.

**Para mais informações sobre rastreamento, diagnóstico, tratamento e profilaxia da TB, consultar o Capítulo 24 – Tuberculose e HIV.**

## 7.8 Avaliação de risco cardiovascular

Recomenda-se que o RCV seja avaliado em todas as PVHIV na abordagem inicial e a cada mudança na TARV, por meio da escala de risco de Framingham (Quadro 7). O intervalo da reavaliação do RCV varia de acordo com o risco inicial e o esquema de TARV em uso, conforme descrito a seguir:

- › Risco baixo (inferior a 10%) e sem uso de IP: reavaliar a cada dois anos;
- › Risco moderado e alto (entre 10% e 20%), independentemente do uso de IP: reavaliar a cada seis a 12 meses;
- › Risco elevado (igual ou superior a 20%), independentemente do uso de IP: reavaliar após um mês e, posteriormente, a cada três meses.

### Quadro 7 – Escore de Framingham para avaliação de RCV

| HOMENS |        |                                 |             |             |             |             |
|--------|--------|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Idade  | Pontos | Colesterol                      |             |             |             |             |
| 20-34  | -5     | Colesterol total (mg/dL)        |             |             |             |             |
| 35-39  | -4     | Idade 20-29                     | Idade 30-39 | Idade 40-49 | Idade 50-59 | Idade 60-79 |
| 40-44  | 0      | <160                            | 0           | 0           | 0           | 0           |
| 45-49  | 3      | 160-199                         | 4           | 3           | 3           | 1           |
| 50-54  | 6      | 200-239                         | 7           | 5           | 3           | 1           |
| 55-59  | 8      | ≥240                            | 9           | 6           | 4           | 2           |
| 60-64  | 10     | ≥280                            | 11          | 8           | 5           | 3           |
| 65-69  | 11     |                                 |             |             |             |             |
| 70-74  | 12     |                                 |             |             |             |             |
| 75-79  | 13     |                                 |             |             |             |             |
|        |        | Fumo                            |             |             |             |             |
|        |        | Idade 20-29                     | Idade 30-39 | Idade 40-49 | Idade 50-59 | Idade 60-79 |
|        |        | Não                             | 0           | 0           | 0           | 0           |
|        |        | Sim                             | 3           | 5           | 3           | 1           |
|        |        | PA                              |             |             |             |             |
|        |        | Idade 20-29                     | Idade 30-39 | Idade 40-49 | Idade 50-59 | Idade 60-79 |
|        |        | Não tratada                     | 0           | 0           | 0           | 0           |
|        |        | Tratada                         | 1           | 1           | 1           | 1           |
|        |        | HDL-colesterol                  |             |             |             |             |
|        |        | Idade 20-29                     | Idade 30-39 | Idade 40-49 | Idade 50-59 | Idade 60-79 |
|        |        | ≥60                             | -1          | -1          | -1          | -1          |
|        |        | 50-59                           | 0           | 0           | 0           | 0           |
|        |        | 40-49                           | 1           | 1           | 1           | 1           |
|        |        | <40                             | 2           | 2           | 2           | 2           |
|        |        | Risco absoluto em 10 anos (10%) |             |             |             |             |
|        |        | <1                              | 1           | 1           | 1           | 1           |
|        |        | 1                               | 1           | 1           | 1           | 1           |
|        |        | 2                               | 2           | 2           | 2           | 2           |
|        |        | 3                               | 3           | 3           | 3           | 3           |
|        |        | 4                               | 4           | 4           | 4           | 4           |
|        |        | 5                               | 5           | 5           | 5           | 5           |
|        |        | 6                               | 6           | 6           | 6           | 6           |
|        |        | 7                               | 7           | 7           | 7           | 7           |
|        |        | 8                               | 8           | 8           | 8           | 8           |

| MULHERES |        |                                 |             |             |             |             |
|----------|--------|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Idade    | Pontos | Colesterol                      |             |             |             |             |
| 20-34    | -7     | Colesterol total (mg/dL)        |             |             |             |             |
| 35-39    | -3     | Idade 20-29                     | Idade 30-39 | Idade 40-49 | Idade 50-59 | Idade 60-79 |
| 40-44    | 0      | <160                            | 0           | 0           | 0           | 0           |
| 45-49    | 3      | 160-199                         | 4           | 3           | 2           | 1           |
| 50-54    | 6      | 200-239                         | 5           | 4           | 2           | 1           |
| 55-59    | 8      | 240-279                         | 7           | 5           | 3           | 2           |
| 60-64    | 10     | ≥280                            | 9           | 7           | 4           | 2           |
| 65-69    | 12     |                                 |             |             |             |             |
| 70-74    | 14     |                                 |             |             |             |             |
| 75-79    | 16     |                                 |             |             |             |             |
|          |        | Fumo                            |             |             |             |             |
|          |        | Idade 20-29                     | Idade 30-39 | Idade 40-49 | Idade 50-59 | Idade 60-79 |
|          |        | Não                             | 0           | 0           | 0           | 0           |
|          |        | Sim                             | 3           | 2           | 4           | 2           |
|          |        | PA                              |             |             |             |             |
|          |        | Idade 20-29                     | Idade 30-39 | Idade 40-49 | Idade 50-59 | Idade 60-79 |
|          |        | Não tratada                     | 0           | 0           | 0           | 0           |
|          |        | Tratada                         | 1           | 1           | 1           | 1           |
|          |        | HDL-colesterol                  |             |             |             |             |
|          |        | Idade 20-29                     | Idade 30-39 | Idade 40-49 | Idade 50-59 | Idade 60-79 |
|          |        | ≥60                             | -1          | -1          | -1          | -1          |
|          |        | 50-59                           | 0           | 0           | 0           | 0           |
|          |        | 40-49                           | 1           | 1           | 1           | 1           |
|          |        | <40                             | 2           | 2           | 2           | 2           |
|          |        | Risco absoluto em 10 anos (10%) |             |             |             |             |
|          |        | <1                              | 1           | 1           | 1           | 1           |
|          |        | 1                               | 1           | 1           | 1           | 1           |
|          |        | 2                               | 2           | 2           | 2           | 2           |
|          |        | 3                               | 3           | 3           | 3           | 3           |
|          |        | 4                               | 4           | 4           | 4           | 4           |
|          |        | 5                               | 5           | 5           | 5           | 5           |
|          |        | 6                               | 6           | 6           | 6           | 6           |
|          |        | 7                               | 7           | 7           | 7           | 7           |
|          |        | 8                               | 8           | 8           | 8           | 8           |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Para mais informações sobre avaliação de RCV, diagnóstico, tratamento e manejo de doença cardiovascular e metabólica, consultar o Capítulo 17 – Avaliação e manejo clínico das alterações metabólicas em PVHIV.

## 7.9 Rastreamento das neoplasias

O advento da TARV reduziu o risco de progressão para aids e prolongou a vida das PVHIV. Conseqüentemente, mais pessoas infectadas pelo HIV estão envelhecendo, vendo-se sujeitas ao risco de neoplasias não relacionadas à aids.

*Destaca-se a necessidade da adoção de medidas preventivas e rastreamento adequado para a diminuição da incidência e diagnóstico precoce de neoplasias.*

O Quadro 8 resume as principais recomendações para triagem de neoplasias frequentemente encontradas<sup>34-46</sup>. Ainda não existe diretriz definida de rastreamento para neoplasia de pulmão; assim, os serviços devem trabalhar na perspectiva de redução do risco, com a diminuição do tabagismo.

**Quadro 8 – Rastreamento das neoplasias em PVHIV**

| LOCAL        | PACIENTES                                                                         | PROCEDIMENTO                                           | FREQUÊNCIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mama         | Mulheres entre 50 e 69 anos                                                       | Mamografia                                             | Bianual                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Colo uterino | Mulheres                                                                          | Preventivo do câncer do colo do útero                  | Semestral no primeiro ano e, se normal, manter seguimento anual<br><br>Se contagem de LT-CD4+ <200 céls/mm <sup>3</sup> , priorizar correção dos níveis de LT-CD4+ e realizar rastreamento citológico a cada 6 meses até recuperação imunológica<br><br>Realizar colposcopia na presença de alterações patológicas |
| Ânus         | Relação receptiva anal, antecedente de HPV, histologia vulvar ou cervical anormal | Toque retal e preventivo anal                          | Anual; realizar anoscopia na presença de alterações patológicas                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Fígado       | Pacientes cirróticos e portadores de HBsAg positivos                              | Dosagem de alfa-fetoproteína e realização de ultrassom | Semestral                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## 7.10 Imunizações

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

Sempre que possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência grave (contagem de LT-CD4+ abaixo de 200 céls/mm<sup>3</sup>), até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o uso de TARV, o que proporciona melhora na resposta vacinal e redução do risco de complicações pós-vacinais.

A administração de vacinas com vírus vivos atenuados (poliomielite oral, varicela, rubéola, febre amarela, sarampo e caxumba) em pacientes com imunodeficiência está condicionada à análise individual de risco-benefício e não deve ser realizada em casos de imunodepressão grave (Quadro 9).

### Quadro 9 – Parâmetros imunológicos para imunizações com vacinas de bactérias ou vírus vivos em pacientes maiores de 13 anos infectados pelo HIV

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

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

O Quadro 10 aborda o esquema vacinal básico para adultos e adolescentes vivendo com HIV<sup>47-50</sup>.

### Quadro 10 – Esquema vacinal para pacientes maiores de 13 anos infectados pelo HIV

| VACINA                                                                        | RECOMENDAÇÃO                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tríplice viral                                                                | Duas doses em suscetíveis até 29 anos, com LT-CD4+ >200 céls/mm <sup>3</sup><br>Uma dose em suscetíveis entre 30 e 49 anos, com LT-CD4+ >200 céls/mm <sup>3</sup>                       |
| Varicela <sup>(a)</sup>                                                       | Duas doses com intervalo de três meses em suscetíveis, com LT-CD4+ >200 céls/mm <sup>3</sup>                                                                                            |
| Febre amarela <sup>(b)</sup>                                                  | Individualizar o risco/benefício conforme a condição imunológica do paciente e a situação epidemiológica da região. Vacinar quando LT-CD4+ >200 céls/mm <sup>3</sup>                    |
| Dupla do tipo adulto (dT)                                                     | Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos                                                                                                                                     |
| Haemophilus influenzae tipo b (Hib)                                           | Duas doses (0, 2 meses) em menores de 19 anos não vacinados                                                                                                                             |
| Hepatite A                                                                    | Duas doses (0 e 6 a 12 meses) em indivíduos suscetíveis à hepatite A (anti-HAV negativo) portadores de hepatopatia crônica, incluindo portadores crônicos do vírus da hepatite B e/ou C |
| Hepatite B                                                                    | Dose dobrada recomendada pelo fabricante, administrada em quatro doses (0, 1, 2 e 6 a 12 meses) em todos os indivíduos suscetíveis à hepatite B (anti-HBc negativo, anti-HBs negativo)  |
| Streptococcus pneumoniae (23-valente)                                         | Duas doses com intervalo de cinco anos, independentemente da idade                                                                                                                      |
| Influenza                                                                     | Uma dose anual da vacina inativada contra o vírus influenza                                                                                                                             |
| Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – HPV quadrivalente | Indivíduos entre 9 e 26 anos, desde que tenham contagem de LT-CD4+ >200 céls/mm <sup>3</sup> . Vacina administrada em três doses (0, 2 e 6 meses)                                       |

Fonte: PNI/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Existem poucos dados que respaldem seu uso de rotina em adultos e adolescentes HIV+ suscetíveis à varicela. É contraindicada em gestantes.

<sup>(b)</sup> Contraindicada em gestantes.

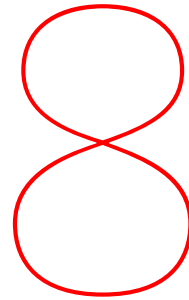
A imunogenicidade e a eficácia da vacina contra hepatite B são inferiores em pacientes imunodeprimidos em relação aos imunocompetentes. Por esse motivo, **quatro doses de vacina contra hepatite B, com o dobro da dose habitual**, são necessárias à indução de anticorpos em níveis protetores.



# PARTE III

# TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL





## QUANDO INICIAR O TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

*O início imediato da TARV está recomendado para todas as PVHIV, independentemente do seu estágio clínico e/ou imunológico.*

A recomendação de início precoce da TARV considera, além dos claros benefícios relacionados à redução da morbimortalidade em PVHIV, a diminuição da transmissão da infecção, o impacto na redução da tuberculose – a qual constitui principal causa infecciosa de óbitos em PVHIV no Brasil e no mundo – e a disponibilidade de opções terapêuticas mais cômodas e bem toleradas.

Entretanto, nenhuma estratégia é totalmente eficaz sem considerar a importância de reforçar a adesão à TARV.

*A TARV deve ser iniciada quando a PVHIV estiver informada sobre seus benefícios e riscos, além de fortemente motivada e preparada para o tratamento, respeitando-se a autonomia do indivíduo. Deve-se enfatizar que a TARV, uma vez iniciada, não deverá ser interrompida. Em nenhuma situação deverá haver qualquer tipo de coerção para início da TARV.*

## 8.1 Situações de priorização de atendimento para início da TARV

*Esforços devem ser feitos para reduzir o tempo entre o diagnóstico de HIV e o início da TARV, sempre avaliando a preparação e a motivação individual.*

Entretanto, algumas situações exigem maior urgência para o início da TARV, uma vez que seu início tem impacto importante na redução da mortalidade, na transmissão vertical e no tratamento de comorbidades graves (Quadro 11).

*Os serviços da rede de assistência às PVHIV devem discutir formas de identificar e priorizar o acesso dos pacientes em situação de urgência de atendimento para TARV e o conjunto de cuidados necessários em cada situação.*

*A elaboração e implementação de protocolos de acesso com classificação de risco, a capacitação da equipe de saúde na identificação e gestão clínica dos casos prioritários e a atuação ativa dos serviços de regulação no agendamento de consultas são ações recomendadas.*

**Quadro 11 – Situações de priorização de atendimento para início da TARV**

| SITUAÇÃO                                                                                          | RECOMENDAÇÃO                                                                       |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| PVHIV sintomática                                                                                 | Priorização de acesso ao atendimento pelos serviços da rede de assistência à PVHIV |                             |
| LT-CD4+ <350 céls/mm <sup>3</sup>                                                                 |                                                                                    |                             |
| Gestante                                                                                          |                                                                                    |                             |
| Tuberculose ativa                                                                                 |                                                                                    |                             |
| Coinfecção HBV                                                                                    |                                                                                    | Iniciar TARV com celeridade |
| Coinfecção HCV                                                                                    |                                                                                    |                             |
| Risco cardiovascular elevado (>20%)                                                               |                                                                                    |                             |
| <b>Na impossibilidade de obter contagem de LT-CD4+, não se deve adiar o início de tratamento.</b> |                                                                                    |                             |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## 8.1.1 PVHIV sintomáticas

A TARV está indicada para todas as PVHIV, em especial as sintomáticas, independentemente da contagem de LT-CD4+, uma vez que a presença de sintomas já demonstra fragilidade imunológica e incapacidade de controle viral.

Entendem-se por sintomáticos os pacientes com **imunodeficiência avançada (doença definidora de aids) ou moderada (Quadro 12)**.

### Quadro 12 – Manifestações de imunodeficiência associadas ao HIV

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

Continua

Conclusão

**MANIFESTAÇÕES DE IMUNODEFICIÊNCIA MODERADA<sup>(b)</sup>**

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

Fonte: Adaptado de CDC 1992, CDC 1999, WHO 2006 e WHO 2007.

<sup>(a)</sup> Incluem as manifestações classificadas como estágio clínico 4 pela OMS e as definidoras de aids pelo CDC.

<sup>(b)</sup> Incluem as manifestações classificadas como estágio clínico 3 pela OMS e sintomas atribuídos ao HIV ou indicativos de imunodeficiência celular, mas não definidores de aids.

## Manifestações clínicas atribuídas diretamente ao HIV:

- › **Nefropatia associada ao HIV (NAHIV):** é uma forma clássica de acometimento glomerular que pode ocorrer com qualquer nível de LT-CD4+. Manifesta-se por proteinúria intensa e hipoalbuminemia, habitualmente sem sinais clínicos de hipertensão arterial ou edema.
- › **Alterações neurológicas atribuídas ao HIV:** inclui alterações neurocognitivas, como perda da memória, lentificação psicomotora e déficit de atenção. Em uma fase inicial da demência associada ao HIV, esses sintomas costumam ser leves, evoluindo para déficits mais graves, tais como distúrbios da marcha, tremor e perda da habilidade motora fina.
- › **Cardiomiopatia associada ao HIV:** a prevalência de doenças cardiovasculares é maior em PVHIV, em parte relacionadas a um perfil de maior RCV, bem como à ação direta da própria infecção pelo HIV. A doença cardíaca nas PVHIV apresenta-se de diversas formas, podendo estar relacionada a outras IO ou a estágio avançado da infecção pelo HIV, incluindo cardiomiopatia associada ao HIV, pericardite ou hipertensão arterial pulmonar.

## 8.1.2 PVHIV com contagem de LT-CD4+ abaixo de 350 céls/mm<sup>3</sup>

Para que ocorram todos os benefícios relacionados ao início imediato da TARV, é fundamental que os pacientes sejam diagnosticados no início da infecção pelo HIV. Infelizmente, muitos pacientes ainda são diagnosticados em estágios mais avançados da doença.

Evidências de dois ensaios clínicos randomizados e vários estudos observacionais mostram que o início precoce de TARV com contagens de LT-CD4+ iguais ou inferiores a 350 céls/mm<sup>3</sup> reduz significativamente a mortalidade, a progressão da doença e a incidência de IO<sup>51</sup>.

## 8.1.3 Gestantes

*A TARV está indicada para toda gestante infectada pelo HIV, independentemente de critérios clínicos e imunológicos, e não deverá ser suspensa após o parto, independentemente do nível de LT-CD4+<sup>52</sup>.*

A TARV poderá ser iniciada na gestante a partir da 14<sup>a</sup> semana de gestação, logo após a coleta de exames e antes mesmo de se ter os resultados de LT-CD4+ e CV, principalmente nos casos de gestantes que iniciam tardiamente o acompanhamento pré-natal, com o objetivo de alcançar a supressão viral o mais rapidamente possível.

A supressão viral é um fator determinante na redução da transmissão vertical. A CV-HIV materna suprimida (CV plasmática abaixo de 50 cópias/mL) próxima ao parto, o uso de TARV durante a gravidez reduz a taxa de transmissão vertical do HIV de aproximadamente 30% para menos de 1%<sup>53,54</sup>.

**A genotipagem pré-tratamento está indicada para todas as gestantes infectadas pelo HIV, de forma a orientar o esquema terapêutico se houver necessidade de mudança deste, e obter dados epidemiológicos a respeito de resistência transmitida.** A realização de genotipagem para gestantes deve ser considerada uma prioridade dentro da rede de assistência. Contudo, ressalta-se que o início da TARV não deve ser retardado até a obtenção do resultado desse exame.

**Para mais informações, consultar o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais”, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.**

## 8.1.4 Tuberculose ativa

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

Recomenda-se que pacientes com contagem de LT-CD4+ abaixo de 50 céls/mm<sup>3</sup> ou com sinais de imunodeficiência avançada iniciem com rapidez o tratamento anti-TB e comecem a TARV dentro de duas semanas do início do tratamento para TB. Nos demais pacientes, o tratamento para TB deve ser iniciado também o mais brevemente possível, e a TARV deve ser iniciada na 8ª semana de tratamento anti-TB<sup>55</sup>.

Não se recomenda o início concomitante do tratamento para ambos os agravos, a fim de reduzir ou evitar a ocorrência de eventos adversos cumulativos das medicações.

*Recomenda-se iniciar o tratamento anti-TB e a TARV de forma precoce, mas não concomitante, para todas as PVHIV com TB ativa.*

Ressalta-se que, nos casos de TB meningea, o início precoce da TARV não altera o prognóstico da doença, além de relacionar-se à maior ocorrência de eventos adversos graves. Assim, nessa forma de TB, recomenda-se que o início da TARV seja postergado para após a 8ª semana de tratamento da TB, independentemente da contagem de LT-CD4+<sup>56</sup>.

**A genotipagem pré-tratamento (para PVHIV virgens de TARV) está indicada para todos os pacientes coinfectados com TB e HIV, de forma a orientar o esquema terapêutico se houver necessidade de mudança deste** (avaliação de resistência primária transmitida aos ARV do esquema inicial). Contudo, ressalta-se que o início do tratamento não deve ser retardado até obtenção do resultado desse exame.

**Para mais informações sobre o manejo de pacientes com TB e HIV, ver o Capítulo 24 – Tuberculose e HIV.**

## 8.1.5 Hepatite B

Todas as pessoas recentemente diagnosticadas com HIV devem ser rastreadas quanto à infecção pelo HBV e vacinadas se susceptíveis.

A coinfeção pelo HIV tem um profundo impacto no curso da infecção pelo HBV. Há uma progressão mais rápida para cirrose e carcinoma hepatocelular, maior mortalidade

relacionada à doença hepática e pior resposta ao tratamento em comparação com pessoas portadoras de HBV não infectadas pelo HIV<sup>57</sup>.

*Pacientes coinfectados com hepatite B e HIV devem iniciar a TARV com esquema contendo TDF independentemente da contagem de LT-CD4+.*

**Para mais informações sobre o manejo de pacientes com HIV/HBV, consultar o Capítulo 26 – Vírus da hepatite B e HIV e o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções”, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.**

## 8.1.6 Hepatite C

A evolução clínica da doença hepática relacionada ao HCV progride mais rapidamente em pessoas coinfectadas com HIV<sup>57</sup>. O tratamento do HIV e do HCV é, portanto, uma prioridade para as pessoas com coinfecção HIV/HCV.

Em geral, é aconselhável a estabilização clínica da doença pelo HIV mediante a TARV antes de iniciar o tratamento para HCV, especialmente em pessoas com imunossupressão avançada (contagem de LT-CD4+ abaixo de 200 céls/mm<sup>3</sup>). Entretanto, os novos esquemas de tratamento do HCV com antivirais de ação direta (DAA) facilitaram o tratamento das PVHIV coinfectadas com HCV produzindo menores taxas de interrupção por eventos adversos e taxas semelhantes de resposta virológica sustentada, independentemente do status do HIV<sup>60</sup>.

Para a maioria das pessoas coinfectadas com HIV-HCV, incluindo aquelas com cirrose, os benefícios da TARV superam as preocupações com hepatotoxicidade induzida por fármacos.

*Recomenda-se o início da TARV, independentemente da contagem de LT-CD4+, para todos os pacientes coinfectados com HIV-HCV.*

**Para mais informações sobre o manejo de pacientes com HIV/HCV, consultar o Capítulo 25 – Vírus da hepatite C e HIV e o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções”, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.**

## 8.1.7 Risco cardiovascular elevado

Embora certos esquemas de ARV possam aumentar o risco cardiovascular, os benefícios da TARV superam o pequeno risco adicional observado com seu uso.

*Recomenda-se o início imediato da TARV para todos os pacientes com risco cardiovascular elevado (escore de Framingham acima de 20%).*

**Para mais informações, consultar o Capítulo 17 – Avaliação e manejo clínico das alterações metabólicas em PVHIV.**

## 8.2 Controladores de elite e TARV

Um pequeno grupo de indivíduos infectados pelo HIV mantém níveis plasmáticos de CV-HIV abaixo do nível de quantificação durante anos, sem uso de TARV. Esses indivíduos são frequentemente chamados de “controladores de elite”<sup>61,62</sup>.

Há poucos dados sobre o papel da TARV nesses indivíduos.

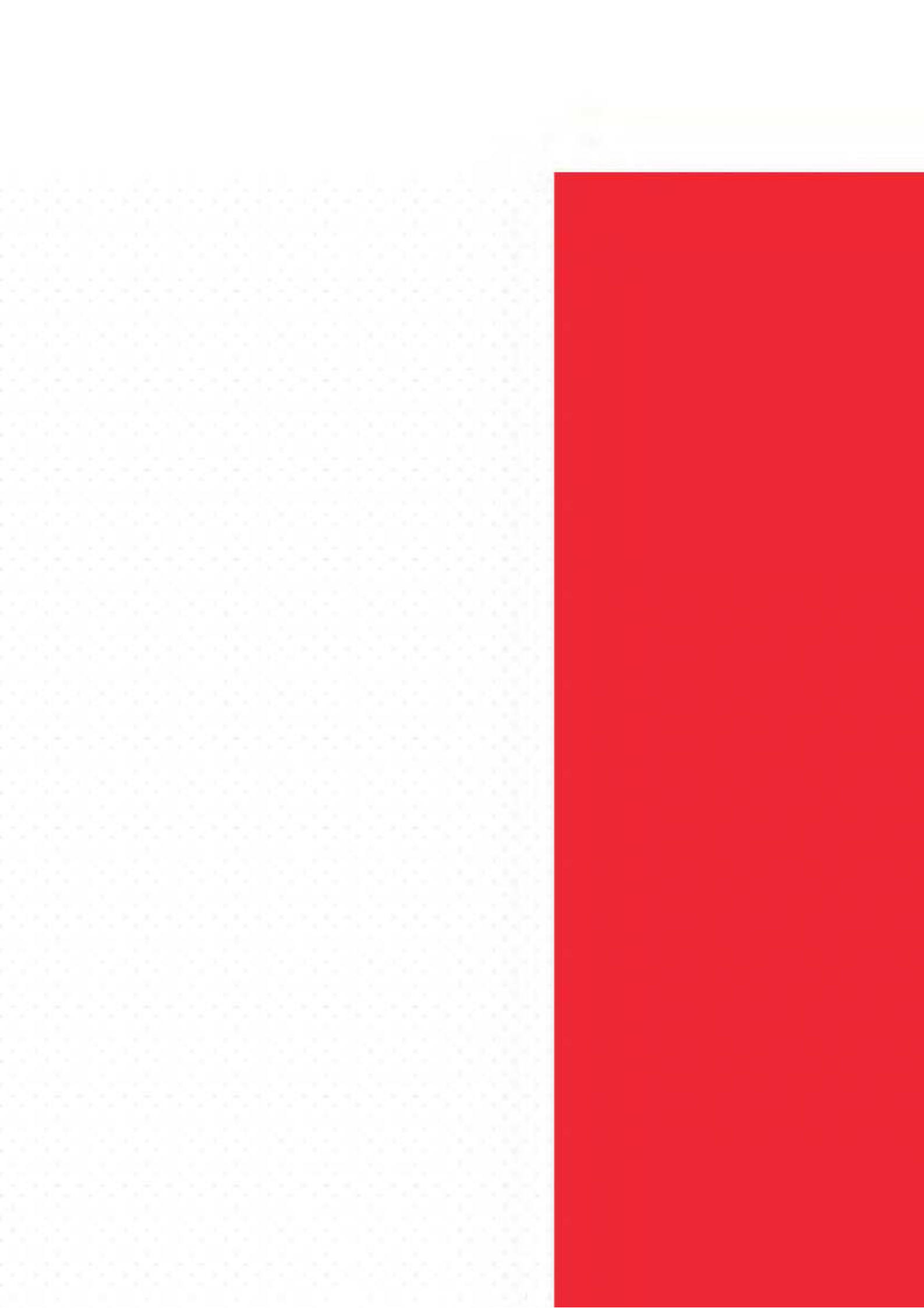
*Dado claro benefício da TARV, independentemente da contagem de LT-CD4+, o atraso do tratamento para observar se um paciente se tornará um controlador de elite após o diagnóstico inicial é fortemente desencorajado.*

No entanto, permanece uma incerteza significativa quanto ao manejo dos controladores de elite que mantiveram CV indetectável na ausência de TARV durante anos<sup>63</sup>.

Uma vez que a replicação do HIV ocorre mesmo em controladores de elite, a TARV é claramente recomendada para controladores com evidência de progressão da doença pelo HIV, conforme definida pela diminuição da contagem de LT-CD4+ ou pelo desenvolvimento de complicações relacionadas ao HIV. No entanto, mesmo os controladores de elite com contagens normais de LT-CD4+ também têm evidência de ativação imune anormalmente alta, o que pode contribuir para um risco aumentado de doenças não relacionadas à aids<sup>62,64-66</sup>.

Caso a TARV não seja prescrita, os controladores de elite devem ser seguidos de perto, uma vez que alguns podem experimentar o declínio de LT-CD4+, perda de controle viral ou complicações relacionadas com a infecção pelo HIV.







# 9

## TARV COMO PREVENÇÃO

O uso de ARV representa uma potente intervenção para a prevenção da transmissão do HIV. Diversas evidências científicas<sup>69-75,76,77,80-82</sup> oferecem fortes evidências de que o tratamento de indivíduos infectados pelo HIV pode reduzir significativamente a transmissão sexual do HIV.

Níveis baixos de CV sérica do HIV estão associados a menores concentrações do vírus nas secreções genitais<sup>69-75</sup>. Estudos em casais heterossexuais sorodiferentes demonstraram que, quando a CV sérica de HIV é menor, os eventos de transmissão são menos comuns<sup>76,77</sup>.

Tais evidências indicam que a terapia antirretroviral é uma importante contribuição para a prevenção. Isso já havia sido sugerido por um grande número de estudos não controlados antes do estudo HTPN052<sup>76,77,80-82</sup>.

*Assim, uma pessoa com HIV, sem nenhuma outra IST, seguindo TARV corretamente e com CV-HIV suprimida, tem mínimas chances de transmitir o HIV pela via sexual. O uso do preservativo continua sendo recomendado como forma de cuidado adicional para evitar reinfeção pelo HIV e para prevenção de outras IST e hepatites.*

**A política brasileira de enfrentamento ao HIV/aids reconhece que nenhuma intervenção de prevenção isolada é suficiente para reduzir novas infecções, e que diferentes fatores de risco de exposição, transmissão e infecção operam, de forma dinâmica, em diferentes condições sociais, econômicas, culturais e políticas.**

**Como o próprio nome diz, a “prevenção combinada” sugere o uso “combinado” de métodos preventivos, de acordo com as possibilidades e escolhas de cada indivíduo, sem excluir ou substituir um a outro.**

Algumas das possíveis consequências negativas de um eventual abandono do preservativo em favor do tratamento como prevenção seriam: aumento de incidência de IST, transmissões em função de um risco residual ou transmissões por pessoas com percepção equivocada sobre sua supressão viral.

No entanto, é fundamental avaliar os benefícios que a PVHIV terá ao compreender seu correto nível de risco e os malefícios de não o compreender. A perspectiva da não transmissão do vírus provavelmente incentivará a testagem, o início e a adesão ao tratamento, além de poupar a PVHIV de medos e ansiedade desnecessários, reduzindo o estigma e o autoestigma.

No aconselhamento à PVHIV e suas parcerias, a mensagem deve ser clara e objetiva, sendo direito da pessoa vivendo com HIV e das pessoas não reagentes para o HIV saberem:

1. Que nunca foi comprovada uma transmissão por pessoa com HIV em supressão viral.
2. Que o risco estimado nesses casos é tão pequeno que pode ser considerado insignificante.

*A supressão máxima da CV-HIV não depende apenas da potência do esquema ARV utilizado, mas também da adesão do paciente à terapia prescrita. A adesão subótima pode levar à presença de CV-HIV, o que não só prejudica o paciente, mas também aumenta o seu risco de transmissão de HIV (incluindo cepas resistentes aos medicamentos). A avaliação contínua e o tratamento de condições que podem afetar a adesão, como depressão, álcool e uso de drogas, melhoram a saúde do paciente como um todo e reduzem o risco de transmissão.*

Algumas condições devem ser atendidas e levadas em consideração ao informar os pacientes sobre a redução do risco de transmissão sexual do HIV:

- › Deve-se ter excelente adesão à TARV e monitorização da CV-HIV;
- › A CV-HIV deve estar indetectável há pelo menos seis meses;
- › Ausência de outras IST.

Os profissionais de saúde devem estar preparados para essa discussão. É comum que os pacientes perguntem a respeito da necessidade do uso de preservativos para

"o resto da vida". Cada encontro com o paciente oferece a oportunidade de reforçar as

mensagens de prevenção ao HIV<sup>83,84</sup>. Assim, recomenda-se enfatizar a cada consulta: o uso aderente e eficaz da TARV para supressão sustentada da CV-HIV, o uso regular do preservativo, as práticas seguras de sexo e uso de drogas e a detecção e tratamento de IST.

É importante que a PVHIV seja orientada sobre o fato de que a TARV não protege contra outras IST e gravidez, e que tenha acesso a detecção e tratamento de IST e a métodos contraceptivos. A PVHIV também deve ser esclarecida sobre os benefícios de revelar a seu(sua) parceiro(a) sorodiferente qualquer dificuldade de adesão ou alterações na CV-HIV, sobretudo se não houver uso de preservativo, e incentivada a trazer o(a) parceiro(a) para a consulta.

A pessoa que por algum motivo não atingir a supressão viral deve ser reassegurada da efetividade do preservativo e informada sobre outros métodos disponíveis de prevenção combinada para seu(sua) parceiro(a).

Cabe destacar que nem sempre o desejo reprodutivo é explicitado pelo usuário, devido ao medo de discriminação ou reprovação. O profissional de saúde deve ter a iniciativa de abordar o assunto e atentar para as manifestações indiretas do indivíduo, como a informação sobre o não uso do preservativo.

**Para mais informações, consultar também o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV/Sífilis e Hepatites Virais" e demais publicações do DIAHV, disponíveis em: <<http://www.aids.gov.br/biblioteca>>.**



# 10

## COMO INICIAR

### 10.1 Terapia antirretroviral inicial preferencial e alternativa

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três ARV, sendo dois ITRN/ITRNt associados a uma outra classe de antirretrovirais (ITRNN, IP/r ou INI).

No Brasil, para os casos em início de tratamento, o esquema inicial preferencial deve ser a associação de dois ITRN/ITRNt – lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) – associados ao inibidor de integrase (INI) – dolutegravir (DTG). Exceção a esse esquema deve ser observada para os casos de coinfeção TB-HIV, MVHIV com possibilidade de engravidar e gestantes (Quadro 13).

Situações especiais de intolerância ou contraindicação devem ter seus esquemas iniciais adequados para esquemas iniciais alternativos, conforme o Quadro 14.

Como regra, o esquema inicial preferencial deve ser o seguinte:

### Quadro 13 – Esquema de TARV inicial preferencial para adultos

| SITUAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                           | TERAPIA ANTIRRETROVIRAL                      | DOSE DIÁRIA                                             | OBSERVAÇÃO                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Adultos em início de tratamento<sup>(a)</sup></b>                                                                                                                                                                                                               | TDF <sup>(b)</sup> /3TC + DTG <sup>(c)</sup> | (300mg/300mg) "2 x 1"+<br>50mg<br>1x/dia                |                                                                                                           |
| <b>Coinfecção TB-HIV<sup>(d)</sup> sem critérios de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)</b>                                                                                                                                                            | TDF <sup>(b)</sup> /3TC/EFV                  | (300mg/300mg/600mg)<br>– DFC<br>1x/dia                  | Concluído o tratamento completo para TB, poderá ser feita a mudança (switch) do EFV para DTG.             |
| <b>Coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo<sup>(d)</sup>:<br/>LT-CD4+ &lt;100 céls/mm<sup>3</sup><br/>Presença de outra infecção oportunista<br/>Necessidade de internação hospitalar/<br/>doença grave<br/>Tuberculose disseminada</b> | TDF <sup>(b)</sup> /3TC + RAL                | (300mg/300mg) "2 x 1"<br>1x/dia<br>+<br>400mg<br>12/12h | Concluído o tratamento completo de TB, deverá ser feita a mudança (switch) do RAL para DTG em até 3 meses |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

- <sup>(a)</sup> Para informações atualizadas e mais detalhes sobre TARV em gestantes, consultar o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais", disponível em: <http://www.aids.gov.br/pcdt>.
- <sup>(b)</sup> TDF é contraindicado como terapia inicial em pacientes com disfunção renal pré-existente, TFGe <60 mL/min ou insuficiência renal. Uso com precaução em pacientes com osteoporose/osteopenia, HAS e DM não controladas. Se usado, ajuste de dose deve ser feita quando TFGe <50 mL/min.
- <sup>(c)</sup> O DTG não é recomendado em MVHIV com possibilidade de engravidar e que não utilizem métodos contraceptivos eficazes, preferencialmente os que não dependam da adesão (DIU ou implantes anticoncepcionais) e para todas as PVHIV em uso de fenitoína, fenobarbital, oxycarbamazepina e carbamazepina. Pacientes devem ser avaliados quanto à possibilidade de troca dessas medicações a fim de viabilizar o uso do DTG.
- ▶ Antiácidos contendo cátions polivalentes (ex.: Al/Mg) devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG.
  - ▶ Suplementos de cálcio ou ferro devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG. Quando acompanhado de alimentos, o DTG pode ser administrado ao mesmo tempo que esses suplementos.
  - ▶ O DTG aumenta a concentração plasmática da metformina. Para manter o controle glicêmico, um ajuste na dose da metformina pode ser necessário.
- <sup>(d)</sup> Realizar exame de genotipagem pré-tratamento e iniciar TARV, de forma a ajustar o esquema terapêutico posteriormente, se houver necessidade de mudança deste (não postergar início da TARV pela indisponibilidade imediata do resultado do exame).

### Quadro 14 – Recomendações de TARV inicial alternativa para adultos

|                                                 |                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intolerância ou contraindicação ao DTG</b>   | Substituir o DTG <sup>(a)</sup> por EFV                                                                                                                  |
| <b>Contraindicação ao TDF<sup>(b)</sup></b>     | Se teste HLA-B*5701 negativo, substituir TDF por ABC <sup>(c)</sup><br><br>Se teste HLA-B*5701 positivo ou intolerância ao ABC, substituir o TDF por AZT |
| <b>Intolerância ao EFV na coinfecção TB-HIV</b> | Substituir o EFV por RAL                                                                                                                                 |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

- <sup>(a)</sup> Realizar exame de genotipagem pré-substituição pelo EFV, de forma a ajustar o esquema terapêutico posteriormente, se houver necessidade (não postergar a troca pela indisponibilidade imediata do resultado do exame).
- <sup>(b)</sup> Em pacientes com infecção crônica ativa pelo HBV, deve-se substituir o TDF por outro fármaco ativo contra o HBV.
- <sup>(c)</sup> O ABC deve ser usado com precaução em pessoas com RCV alto (escore de Framingham >20%). A associação ABC + 3TC + EFV também deve ser usada com precaução quando CV >100.000 cópias/mL.



Pacientes coinfectados TB-HIV que iniciaram tratamento com esquema contendo RAL ou EFV (não DTG), após o término do tratamento da tuberculose, poderão realizar a troca do EFV ou do RAL para DTG, seguindo as recomendações gerais de esquema inicial preferencial para adultos. Para que essa troca seja possível, a PVHIV deverá se enquadrar nos seguintes critérios:

- › Estar em seguimento clínico e uso de TARV de forma regular;
- › Estar com CV-HIV indetectável documentada;
- › Ser esclarecida quanto à troca.

Essa troca deverá ser orientada, monitorada e abordada já durante a prescrição do tratamento inicial alternativo.

## Tenofovir + lamivudina (TDF/3TC):

A associação de tenofovir com lamivudina (TDF/3TC) além de estar disponível em coformulação e permitir tomada única diária, apresenta um perfil favorável em termos de toxicidade, supressão virológica, resposta de LT-CD4+, lipoatrofia e toxicidade hematológica quando comparada ao AZT<sup>85,86</sup>. Aparentemente apresenta um perfil favorável em termos de eficácia virológica quando comparada ao ABC, em especial quando a CV >100.000 cópias/mL<sup>87-89</sup>.

**A associação TDF/3TC é recomendada para os casos de coinfeção HIV-HBV<sup>57,90</sup>.**

O TDF é um análogo de nucleotídeo (ITRNt) e sua maior desvantagem é a nefrotoxicidade, particularmente em diabéticos, hipertensos, negros, idosos, pessoas com baixo peso corporal (especialmente mulheres), doença pelo HIV avançada ou insuficiência renal pré-existente e no uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos<sup>91-95</sup>. Novo aparecimento ou agravamento da insuficiência renal tem sido associado ao uso de TDF<sup>96,97</sup>. Porém, disfunções graves são muito raras<sup>98,99</sup>. **Pacientes com doença renal preexistente devem usar preferencialmente outra associação de ITRN** (Quadro 14).

A diminuição da densidade óssea tem sido relacionada ao uso de TDF<sup>100,101</sup>.

Dados sobre o uso do TDF durante o primeiro trimestre de gestação não demonstraram aumento em defeitos congênitos quando em comparação com a população geral. Além disso, esse ARV é bem tolerado durante a gestação<sup>102,103</sup>.

## Abacavir + lamivudina (ABC/3TC):

*A combinação abacavir com lamivudina (ABC/3TC) é alternativa para os pacientes com contraindicação aos esquemas com TDF/3TC.*

Reações de hipersensibilidade (RHS) estão relacionadas ao início do tratamento com ABC<sup>105</sup>. O risco de RHS está altamente associado à presença do alelo HLA-B\*5701. Aproximadamente 50% dos pacientes positivos para o HLA-B\*5701 que fizeram uso de ABC terão uma RHS<sup>106,107</sup>. O teste HLA-B\*5701 deve preceder o uso do ABC.

*O ABC não deve ser administrado a pacientes que apresentem um resultado positivo para HLA-B\*5701.*

Pacientes com teste para HLA-B\*5701 negativo são muito menos propensos a apresentarem uma RHS. O paciente que descontinuar ABC por suspeita de RHS não deverá receber ABC, independentemente do status do teste para HLA-B\*5701.

**O ABC deve ser usado com precaução em pessoas com RCV alto (escore de Framingham >20%).**

## Zidovudina + lamivudina (AZT/3TC):

A associação zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) é uma das mais estudadas em ensaios clínicos randomizados: apresenta eficácia e segurança equivalentes a outras combinações de dois ITRN/ITRNt, sendo habitualmente bem tolerada. Está disponível em coformulação, o que contribui para maior comodidade posológica. Os ITRN estão mais associados a toxicidade mitocondrial, hiperlactatemia e acidose láctica. A toxicidade hematológica é um dos principais efeitos adversos do AZT, o que pode resultar na sua substituição. Recomenda-se evitar o uso desse medicamento em casos de anemia (Hb abaixo de 10g/dL) e/ou neutropenia (neutrófilos abaixo de 1.000 céls/mm<sup>3</sup>). Em pacientes com anemia secundária à infecção pelo HIV, o uso do AZT pode reverter esse quadro laboratorial; porém, os índices hematimétricos devem ser monitorados até a estabilização da anemia. Outro efeito adverso do AZT a ser considerado é a lipotrofia. As causas são multifatoriais e de difícil manejo. Esse evento pode comprometer a adesão à TARV.

## Dolutegravir (DTG):

O DTG é um ARV da classe dos INI<sup>121-123</sup>. Esse ARV tem as vantagens de alta potência, alta barreira genética, administração em dose única diária e poucos eventos adversos, garantindo esquemas antirretrovirais mais duradouros e seguros<sup>124-128</sup>.

As MVHIV devem ser informadas quanto à contraindicação do uso do DTG no momento da pré-concepção, pelo risco de má formação congênita<sup>a</sup>. O DTG pode ser indicado como parte da TARV para mulheres em idade fértil, desde que antes do início do seu uso seja descartada a possibilidade de gravidez e que a mulher esteja em uso regular de método contraceptivo eficaz<sup>b</sup>, preferencialmente os que não dependam da adesão (DIU ou implantes anticoncepcionais), ou que a mulher não tenha a possibilidade de engravidar (método contraceptivo definitivo ou outra condição biológica que impeça a ocorrência da gestação). MVHIV em início de tratamento devem usar esquemas preferencialmente contendo efavirenz (EFZ) e realizar genotipagem pré-tratamento.

*A combinação abacavir com lamivudina (ABC/3TC) é alternativa para os pacientes com contraindicação aos esquemas com TDF/3TC.*

O DTG não é recomendado em PVHIV em uso de fenitoína, fenobarbital, oxcarbamazepina, carbamazepina, dofetilida e pilsicainida. Pacientes devem ser avaliados quanto à possibilidade de troca dessas medicações a fim de viabilizar o uso do DTG.

Antiácidos contendo cátions polivalentes (ex.: Al/Mg), quando prescritos, devem ser tomados seis horas antes ou duas horas depois da tomada do DTG.

Suplementos de cálcio ou ferro devem ser tomados seis horas antes ou duas horas depois da tomada do DTG. Quando acompanhado de alimentos, o DTG pode ser administrado ao mesmo tempo que esses suplementos<sup>129</sup>.

O DTG aumenta a concentração plasmática da metformina. Não é necessário o ajuste de dose do DTG. Para manter o controle glicêmico, recomenda-se um ajuste na dose da metformina (dose máxima: 1g/dia) e acompanhamento clínico/laboratorial da DM. É aconselhável monitorização dos efeitos adversos da metformina.

O DTG é geralmente bem tolerado. As reações adversas mais frequentes de intensidade moderada a grave foram insônia e cefaleia. Os casos de RHS foram relatados em <1% dos pacientes. Aos pacientes com insônia em uso de DTG, recomenda-se utilizá-lo pela manhã.

<sup>a</sup> [http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement\\_on\\_DTG\\_18May\\_2018final.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf)  
Divulgado em 18 de maio de 2018

<sup>b</sup> <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-102018-diahvsms>

O DTG diminui a secreção tubular de creatinina sem afetar a função glomerular, com possível aumento na creatinina sérica observado nas primeiras quatro semanas de tratamento. A elevação da creatinina e a redução da TFGe (10%–15%) ocorrem devido à inibição não patológica do transportador de cátions orgânicos tipo 2 (OCT2) nos túbulos renais proximais. Entretanto, não há redução do *clearance* medido por iomalato ou inulina (padrão-ouro para avaliar filtração glomerular). Não há dados que contraindiquem uso de DTG em casos de insuficiência renal, nem tampouco que o DTG a cause, não havendo necessidade de ajuste de dose do medicamento.

Pacientes já em uso de TARV com indicação de uso de DTG por falha virológica ou substituição de esquemas (*switch*) de terapia podem necessitar de ajuste de dose, conforme esquema ARV associado – consultar o Capítulo 13 – Substituição de esquemas (*switch*) de TARV no contexto de supressão viral.

## Efavirenz (EFV):

O EFV pertence à classe de ARV dos ITRNN. Apresenta posologia confortável (um comprimido ao dia), facilitando a adesão ao tratamento<sup>131,132</sup>. Promove supressão da replicação viral por longo prazo e possui perfil de toxicidade favorável<sup>133</sup>.

As principais desvantagens do EFV e de outros ITRNN são a prevalência de resistência primária em pacientes virgens de tratamento<sup>134</sup> e a baixa barreira genética para o desenvolvimento de resistência. Resistência completa a todos os ITRNN (exceto ETR) pode ocorrer com apenas uma única mutação viral para a classe<sup>135</sup>.

Seus efeitos adversos mais comuns – tonturas, alterações do sono, sonhos vívidos e alucinações – costumam desaparecer após as primeiras duas a quatro semanas de uso. A indicação do EFV deve ser avaliada criteriosamente em pessoas com depressão ou que necessitam ficar em vigília durante a noite. Esquemas com EFV, possuem melhor perfil de toxicidade, maior comodidade posológica, maiores taxas de adesão ao tratamento em longo prazo, elevada potência de inibição da replicação viral, maior efetividade e maior durabilidade da supressão viral quando comparados a esquemas estruturados com IP. Quando comparado aos INI, o EFV apresentou alguns resultados desfavoráveis em relação à supressão viral, especialmente relacionados a descontinuidade por eventos adversos<sup>136–139</sup>.

A longa meia-vida do EFV permite a manutenção da supressão da replicação viral caso ocorra irregularidade no horário de tomada de doses, embora possa haver maior risco de falha quando há perda de doses. Recomenda-se orientar ao paciente a tomada do medicamento logo antes de deitar-se para dormir e preferencialmente duas horas após o jantar.

## Raltegravir (RAL):

Deve ser administrado duas vezes ao dia, o que representa uma potencial desvantagem em relação a esquemas de tomada única diária. Entretanto, o RAL apresenta excelente tolerabilidade, alta potência, poucas interações medicamentosas, eventos adversos pouco frequentes e segurança para o uso em coinfeções como hepatites e tuberculose<sup>126,140-143</sup>. Apresenta barreira genética superior quando comparado aos ITRNN, mas não aos IP/r e ao DTG<sup>143-145</sup>.

## 10.2 Genotipagem pré-tratamento

*A genotipagem pré-tratamento está indicada nas seguintes situações:*

- > *Pessoas que tenham se infectado com parceiro (atual ou progresso) em uso de TARV – casais sorodiferentes*
- > *Gestantes infectadas pelo HIV*
- > *Crianças infectadas pelo HIV*
- > *Coinfecção TB-HIV*

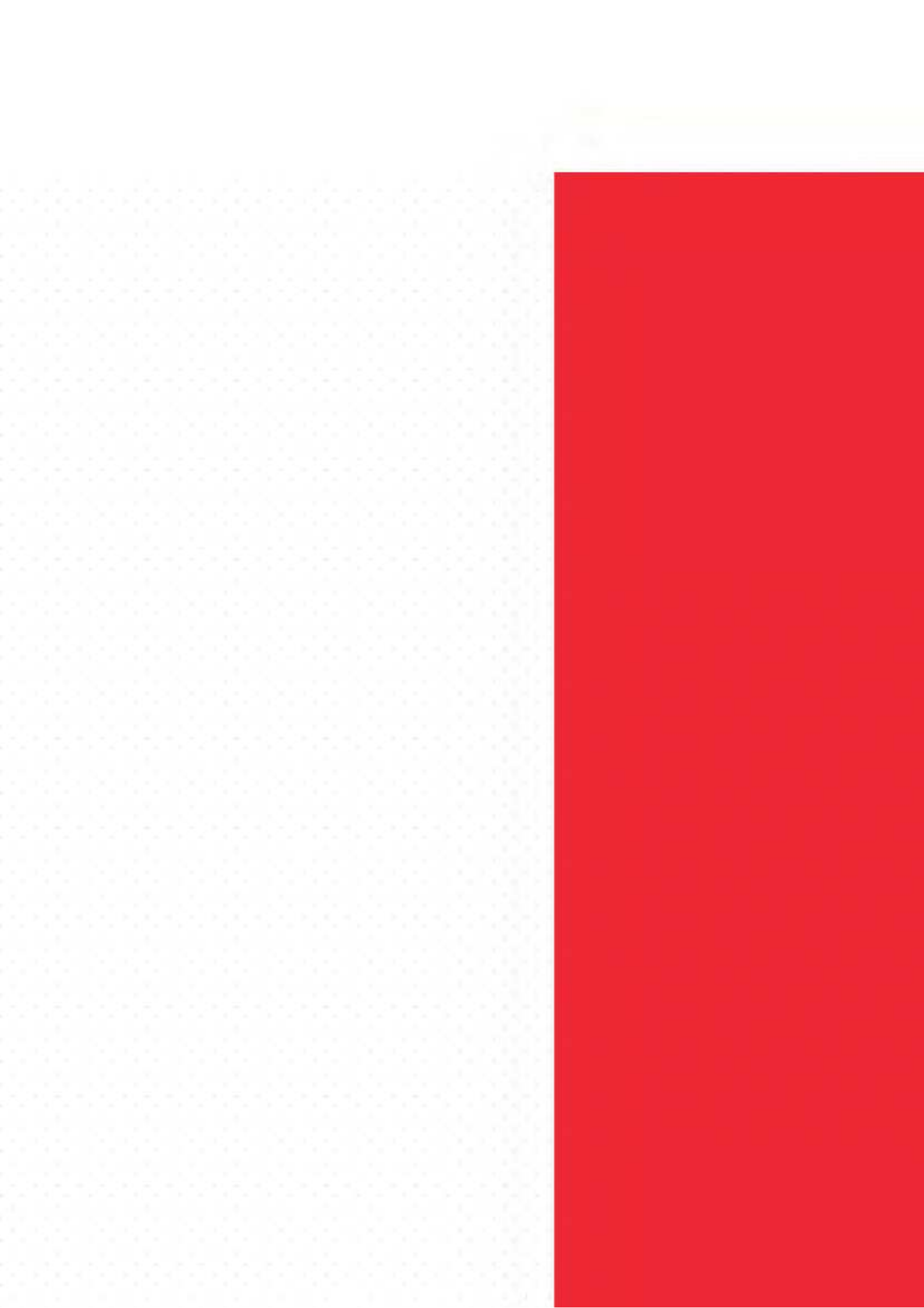
A indicação da genotipagem pré-tratamento baseia-se na efetividade e custo-efetividade do teste, de acordo com a prevalência da resistência primária ou transmitida do HIV-1 na população.

Visando monitorar a transmissão de linhagens do HIV resistentes aos antirretrovirais, o Ministério da Saúde implementou a Rede Nacional de Vigilância de Resistência aos Antirretrovirais<sup>146,147</sup>. No último estudo, conduzido em 2015, as cinco regiões brasileiras foram devidamente representadas, segundo o Protocolo de Vigilância da Resistência aos Antirretrovirais em Adultos Iniciando a Terapia Antirretroviral (Resistência Pré-Tratamento aos Antirretrovirais), da Organização Mundial da Saúde<sup>148</sup>. A prevalência nacional de mutações de resistência primária aos IP e à transcriptase reversa (análogos e não análogos de nucleosídeos/nucleotídeos) descrita foi de 9,5%. Ao considerar isoladamente os ITRNN, a prevalência nacional de mutações que conferem resistência a essa classe de antirretrovirais foi de 5,8%, variando de 4,5%, no Norte e Nordeste, a 7%, no Sul<sup>135</sup>.

Outro aspecto importante a ser considerado é que, a realização do exame de genotipagem requer um serviço laboratorial centralizado, que utilize metodologia *in-house*, associado à avaliação pós-teste por um médico referência em genotipagem (MRG). Esse profissional, então, indicará a recomendação terapêutica para cada paciente.

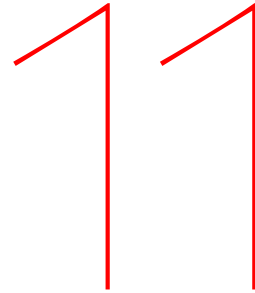
Assim, recomenda-se a realização de **genotipagem pré-tratamento (em PVHIV virgens de tratamento com TARV)** para:

- › **Pessoas que tenham se infectado com um parceiro em uso atual ou prévio de TARV**, uma vez que a possibilidade de detecção de mutações de resistência transmitida é mais provável nessa situação;
- › **Gestantes infectadas pelo HIV**, de forma a orientar o esquema terapêutico inicial se houver necessidade de mudança deste e obter dados epidemiológicos a respeito de resistência transmitida;
- › **Indivíduos coinfectedados TB-HIV**, de forma a orientar o esquema terapêutico inicial se houver necessidade de mudança deste (avaliação de resistência primária transmitida aos ARV do esquema inicial); e
- › **Crianças infectadas pelo HIV.**









## FALHA AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

Na última década, avanços na TARV levaram a um aumento progressivo nas taxas de resposta terapêutica. Com os esquemas antirretrovirais modernos, pelo menos 80% dos pacientes apresentam CV-HIV inferior a 50 cópias/mL após um ano de tratamento e a maioria mantém a supressão viral nos anos seguintes. Para a minoria que apresenta falha ao tratamento inicial, novos medicamentos e novas estratégias para instituição de uma terapia de resgate têm sido testados, com resultados de eficácia e durabilidade igualmente animadores.

O sucesso da TARV de resgate depende do reconhecimento precoce da falha virológica e da escolha cuidadosa da estratégia e dos medicamentos a serem utilizados no novo esquema.

*O reconhecimento precoce da falha virológica e a escolha adequada e oportuna do novo tratamento são fundamentais para evitar graves consequências, como uma maior progressão de doença e, principalmente, o acúmulo de mutações de resistência aos ARV e perda de futuras opções terapêuticas.*

### 11.1 Caracterização de falha virológica

O principal parâmetro para caracterizar a falha da TARV é a **falha virológica**, isto é, **CV-HIV detectável após seis meses** do início ou da modificação do tratamento, ou rebote da CV-HIV em indivíduos que haviam atingido supressão viral sob tratamento.

Em todos os casos, a CV-HIV detectável deve ser confirmada em coleta consecutiva após intervalo de quatro semanas do exame anterior.

A falha virológica prejudica a recuperação imunológica, aumenta o risco de progressão da doença e leva à emergência de cepas resistentes aos ARV. A supressão parcial e a persistência de CV-HIV detectável, mesmo em níveis baixos, levam ao acúmulo de mutações que conferem resistência não só aos medicamentos em uso, mas também a outros da mesma classe, o que, conseqüentemente, resulta em perda de opções terapêuticas.

*A falha virológica é caracterizada por:*

- > CV-HIV detectável após seis meses do início ou modificação da TARV;
- ou
- > CV-HIV detectável em indivíduos em TARV que mantinham CV-HIV indetectável.

A despeito da supressão viral máxima (CV-HIV indetectável), 15% a 30% das pessoas que iniciam TARV se comportam como não respondedores imunológicos, isto é, apresentam deficiência na recuperação dos níveis de LT-CD4+. A ausência de resposta imunológica ocorre mais frequentemente no início tardio de TARV, quando a contagem de LT-CD4+ inicial é muito baixa, e em idade avançada. Entretanto, mesmo na ausência de benefício imunológico pleno, a supressão viral completa constitui um fator protetor contra IO<sup>149</sup>.

A ocorrência de IO na ausência de falha virológica não indica falha da TARV, mas pode refletir recuperação imunológica insuficiente, falha da profilaxia para IO ou SIR.

*A falha virológica é o principal parâmetro para a caracterização de falha ao tratamento.*

Assim, na presença de supressão viral máxima, tanto a falha imunológica como a falha clínica não são expressões de falha do tratamento e raramente indicam necessidade de mudança do esquema antirretroviral.

## 11.2 Causas de falha virológica

Inúmeros fatores podem contribuir para falha aos ARV, devendo ser considerados na investigação (Quadro 15).

A principal causa de falha da TARV é a **má adesão** do paciente ao tratamento. Fatores psicossociais, como depressão, uso de substâncias psicoativas, dificuldade de acesso e comorbidades, além de fatores relacionados aos medicamentos, como efeitos adversos e posologia complexa, contribuem para a má adesão<sup>150</sup>.

Durante os períodos de adesão irregular, níveis séricos baixos dos medicamentos, insuficientes para suprimir completamente a replicação viral, exercem pressão seletiva sobre a população viral e promovem a emergência de subpopulações resistentes aos medicamentos. A **resistência viral adquirida**, consequência imediata da má adesão, passa a ser causa da falha virológica. De fato, mutações de resistência aos ARV são detectadas em até 90% dos casos de falha virológica.

A transmissão de vírus resistentes (**resistência transmitida**) é causa menos comum de falha virológica. Entretanto, na última década, um aumento progressivo da taxa de resistência transmitida aos ITRNN tem sido documentado. Os INI como base do esquema de tratamento inicial contorna a questão da resistência transmitida, já que a transmissão de vírus com mutações de resistência no gene da integrase continua a ser rara<sup>151</sup>.

**Esquemas inadequados**, seja pela potência insuficiente, seja pela baixa barreira genética (terapia dupla, terapia tripla com três ITRN, monoterapia com IP/r, IP sem potencialização pelo ritonavir), seja por **interações medicamentosas**, são associados a maior risco de falha da TARV. **Comorbidades** resultando em vômitos ou diarreia podem impedir a absorção adequada dos medicamentos e contribuir para a falha do tratamento.

#### Quadro 15 – Fatores associados à falha virológica

##### Baixa adesão ao tratamento

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

##### Esquemas inadequados

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

##### Fatores farmacológicos

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

##### Resistência viral

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

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## 11.3 Teste de genotipagem

Uma vez detectada e confirmada a falha virológica, recomenda-se a pesquisa de resistência viral aos ARV, cujo resultado auxilia na elaboração de um esquema de resgate com maior chance de supressão viral.

Dessa forma, indica-se o exame de genotipagem para o HIV disponível no SUS na Rede Nacional de Genotipagem (Renageno).

Entre suas principais vantagens, destacam-se:

- › Possibilita escolha de esquemas antirretrovirais com maior chance de supressão viral, com base na identificação de mutações de resistência;
- › Propicia o uso de medicamentos ativos por períodos mais prolongados;
- › Previne trocas desnecessárias de ARV;
- › Previne toxicidade de medicamentos inativos;
- › Melhora a relação de custo-efetividade do tratamento.

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

Critérios para realização do teste de genotipagem pela Renageno:

- › Falha virológica confirmada em dois exames consecutivos de CV-HIV, com intervalo de quatro semanas entre eles;
- › CV-HIV superior a 500 cópias/mL;
- › Uso regular de TARV por pelo menos seis meses.

Nas situações de CV-HIV baixa, os testes de genotipagem podem ser menos eficazes, pois a amplificação das sequências pode ser frustrada. Além disso, subpopulações minoritárias portadoras de mutações de resistência podem não ser detectadas. Assim, no sistema Renageno, estabeleceu-se o limite de viremia de 500 cópias/mL, a partir do qual o teste pode ser solicitado.

**Recomenda-se que os testes de genotipagem sejam realizados o mais precocemente possível em relação ao diagnóstico da falha virológica.** A CV persistente, mesmo baixa, leva a acúmulo de mutações e resistência cruzada nas classes dos medicamentos em uso. Cerca de 60% dos pacientes mantidos com supressão viral parcial desenvolvem novas mutações de resistência após 18 meses. Após um ano sob viremia persistente, há perda de uma opção de medicamento em cerca de um terço dos casos.

O Quadro 16 destaca as indicações para o teste de genotipagem e considerações relevantes para a interpretação dos resultados.

**Quadro 16 – Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência aos antirretrovirais**

| CRITÉRIOS DE SOLICITAÇÃO                                                                                       |                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Falha virológica confirmada em dois exames consecutivos de CV-HIV, com intervalo de quatro semanas entre eles; |                                                                                                                                                                                         |
| Carga viral superior a 500 cópias/mL;                                                                          |                                                                                                                                                                                         |
| Uso regular de TARV por pelo menos seis meses.                                                                 |                                                                                                                                                                                         |
| Genotipagem convencional (transcriptase reversa e protease)                                                    | Solicitar em toda situação de falha virológica                                                                                                                                          |
| Integrase                                                                                                      | Solicitar em caso de falha atual ou prévia a esquema incluindo inibidor da integrase                                                                                                    |
| Genotropismo (alça V3 GP120, MVC)                                                                              | Solicitar na suspeita de resistência nas 3 classes. Será realizada automaticamente pelo laboratório se a genotipagem convencional detectar resistência nas 3 classes (ITRN, ITRNN e IP) |
| GP41 (T20/ENF)                                                                                                 | Solicitar quando há falha na vigência do uso de T20/ENF. Não é útil nos casos de uso prévio, pois as mutações de resistência "desaparecem" rapidamente na ausência de pressão seletiva  |
| CONSIDERAÇÕES                                                                                                  |                                                                                                                                                                                         |
| O teste de genotipagem deve ser realizado com CV-HIV detectável                                                | Quanto maior a CV-HIV do paciente em TARV, maior o número de mutações. Entretanto, CV elevada na ausência de resistência pode indicar falta de adesão à TARV                            |
| O exame deve ser coletado na vigência do TARV                                                                  | As mutações podem persistir até 2 semanas após a interrupção do tratamento, mas algumas podem desaparecer rapidamente na ausência de medicação                                          |

Continua

Conclusão

| INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| O teste de genotipagem pode apresentar valor preditivo positivo alto                                                                 | Uma vez detectadas mutações de resistência, é muito provável que o medicamento não apresente ação ou tenha ação reduzida in vivo<br><br>Vale ressaltar que os ITRN têm importante atividade residual, isto é, mantêm atividade antiviral mesmo na presença de mutações de resistência                       |
| O teste de genotipagem pode apresentar valor preditivo negativo baixo                                                                | A ausência da detecção da resistência não significa necessariamente que o medicamento esteja ativo. Na ausência de pressão seletiva (suspensão do medicamento para o qual há resistência), ou em situações de CV baixa, subpopulações virais portadoras de mutações de resistência podem não ser detectadas |
| A exposição aos ARV, as falhas virológicas e as genotipagens prévias devem ser consideradas                                          | Mutações selecionadas no passado podem desaparecer na ausência do medicamento; contudo, reaparecem rapidamente quando o medicamento é reintroduzido. A resistência é cumulativa; portanto, todas as mutações detectadas em diferentes testes de um mesmo paciente devem ser somadas                         |
| Os resultados devem ser considerados "atuais" até 6 meses após a coleta de amostra para o teste                                      | Considerando-se o ritmo médio de acúmulo de novas mutações na vigência de falha, após um período de 6 meses podem surgir novas mutações e ocorrer perda adicional de opções de tratamento                                                                                                                   |
| A interpretação do teste e a escolha do melhor esquema de resgate são complexas e demandam experiência no manejo da falha virológica | Recomenda-se que os esquemas de resgate sejam estruturados a partir da orientação de MRG, capacitados e atualizados periodicamente pelo MS                                                                                                                                                                  |

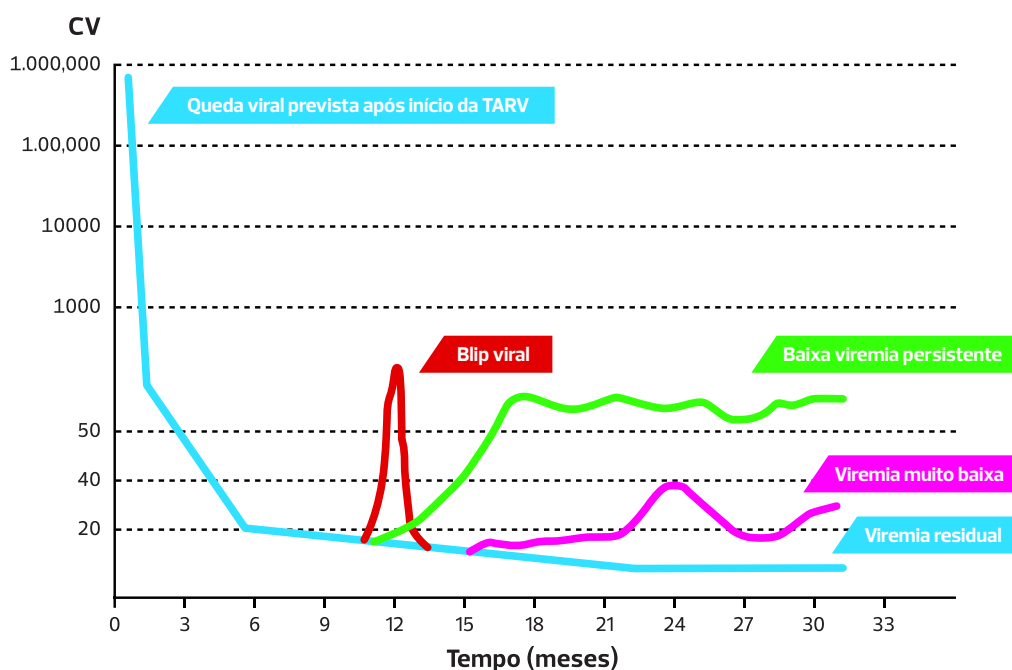
Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## 11.4 Falha virológica com CV-HIV abaixo de 500 cópias/mL

Na prática clínica, observa-se que uma proporção de pacientes apresenta níveis detectáveis de CV-HIV após seis meses de TARV. A primeira suspeita diagnóstica deve ser de falha virológica e, se confirmada, um teste de genotipagem deve ser solicitado. Entretanto, os casos de falha virológica com carga viral abaixo de 500 cópias/mL podem representar um desafio no manejo do tratamento das PVHIV.

A detecção esporádica de viremia baixa (inferior a 200 cópias/mL) representa, na maior parte dos casos, replicação de vírus selvagens a partir de células latentes infectadas. Uma medida isolada de CV-HIV detectável entre medidas indetectáveis, definida como *blip* viral, não configura falha virológica – *blips*, em geral, não estão associados a falha subsequente<sup>152</sup>. Entretanto, viremias baixas persistentes podem ser resultado de emergência de resistência e prenunciar falha da TARV. Viremias persistentes com mais de 200 cópias/mL em geral representam falha virológica<sup>153</sup> (Figura 5).

Figura 5 – Padrão de queda da CV após o início da TARV



Fonte: Adaptado de Dahl, 2010 e Palmer, 2008.

O manejo de viremias baixas persistentes é especialmente complicado na impossibilidade de realização de genotipagem. Os testes de genotipagem atualmente disponíveis para uso no Brasil foram validados para valores de CV acima de 500 cópias/mL, de modo que, para todos os casos, sugere-se inicialmente corrigir e/ou excluir falhas atuais na adesão e interações farmacológicas que levem à diminuição da concentração dos antirretrovirais e, na necessidade de realizar a troca do esquema antirretroviral, que seja consultado um especialista em resistência – MRG (Quadro 17).

Quadro 17 – Conduta frente a baixos níveis de viremia com CV &lt;500 cópias/mL

| VALOR DE BAIXA VIREMIA   | CONDUTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CV <200 cópias/mL        | <ul style="list-style-type: none"> <li>› Confirmar com nova CV em 4 semanas para excluir <i>blip</i>;</li> <li>› Reavaliar a adesão e interações farmacológicas;</li> <li>› Manter o esquema antirretroviral;</li> <li>› Realizar uma nova CV-HIV em 12 semanas, com o objetivo de avaliar a permanência de baixa viremia e a necessidade de troca futura da TARV (considerar discutir caso com MRG).</li> </ul> |
| CV ≥200 e <500 cópias/mL | <ul style="list-style-type: none"> <li>› Confirmar com nova CV-HIV em 4 semanas para excluir <i>blip</i>;</li> <li>› Reavaliar a adesão e interações farmacológicas;</li> <li>› Considerar troca do esquema antirretroviral baseado no histórico de tratamento, genotipagens existentes e discussão do caso com MRG.</li> </ul>                                                                                  |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## 11.5 Princípios gerais da terapia de resgate

A disponibilidade de cinco classes de ARV e o surgimento, dentro dessas classes, de medicamentos ativos contra vírus resistentes e, ao mesmo, bem tolerados, possibilitam hoje a elaboração de esquemas terapêuticos de resgate altamente eficazes. Taxas de resposta superiores a 80% têm sido atingidas em estudos clínicos e na vida real<sup>154-156</sup>.

A combinação criteriosa de medicamentos com alta barreira genética de classes distintas permite supressão viral máxima e duradoura mesmo no contexto desafiador da multirresistência<sup>157,158</sup>.

A composição e a complexidade do esquema de resgate necessárias à obtenção de supressão viral máxima dependem do tipo de falha (falha inicial vs. falhas múltiplas; resistência restrita vs. resistência ampla, incluindo a IP), além dos níveis de CV-HIV e da contagem de LT-CD4+ no momento da falha. Falha prolongada, falhas múltiplas, resistência genotípica ampla (incluindo mutações no gene da protease), CV-HIV alta e contagens de LT-CD4+ baixas são fatores associados a menores taxas de resposta e podem demandar esquemas ARV mais complexos.

O Quadro 18 resume os passos do manejo falha da TARV.



**Quadro 18 – Princípios gerais do manejo da falha antirretroviral**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Identificar precocemente a falha virológica</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>› CV detectável após 6 meses do início ou troca do tratamento, ou</li> <li>› CV detectável em pacientes que já estavam em tratamento, e que vinham mantendo CV-HIV indetectável.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>2. Solicitar precocemente o teste de genotipagem</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Critério: CV-HIV &gt;500 cópias/mL, falha virológica confirmada, uso regular de TARV por 6 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Se falha com INI, solicitar genotipagem da integrase.</li> <li>› Se expectativa de resistência em 3 classes, solicitar genotipagem (para considerar uso de MVC).</li> </ul>                                                                                                                                                                          |
| <b>3. Rever o esquema ARV vigente</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>› Adesão, uso/administração, tolerância, interações, potência.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>4. Rever o histórico de ARV e de resposta à TARV</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>› Se falha prévia com EFV ou NVP, presumir que há resistência a ambos medicamentos, ainda que não detectada no teste.</li> <li>› Se falha prévia ao 3TC, presumir a presença da mutação M184V e o comprometimento da atividade do 3TC e ABC, ainda que não detectados no teste.</li> <li>› Se falha prolongada, pressupor acúmulo de mutações.</li> <li>› Se nunca houve falha prévia a <b>IP sem ritonavir</b>, pressupor atividade plena dos IP/r.</li> </ul> |
| <b>5. Considerar todos os testes de genotipagem já realizados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>› Mutações previamente detectadas podem “desaparecer” na ausência de pressão seletiva (suspensão do ARV que selecionou a resistência), mas devem ser consideradas arquivadas, pois reemergem rapidamente quando o ARV é reintroduzido.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                               |
| <b>6. Incluir IP/r ativo no esquema de resgate</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>› Além da atividade, considerar o perfil de tolerância e a posologia do IP/r, de modo a favorecer a adesão.</li> <li>› Consultar o <b>Quadro 19 – Esquemas para resgate da falha inicial</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>7. Avaliar a necessidade de esquemas de ARV mais complexos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>› Considerar nível de CV-HIV, contagem de LT-CD4+ e perfil de resistência à protease para avaliar a necessidade de adição de novos medicamentos e/ou novas classes de antirretrovirais.</li> <li>› Consultar o <b>Quadro 21 – Antirretrovirais de uso restrito</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                   |
| <b>8. Discutir casos complexos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>› Casos de falhas múltiplas e/ou resistência ampla devem ser discutidos com especialistas (MRG) ou encaminhados a centros de referência.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## 11.5.1 Resgate de falha ao primeiro esquema ARV

O Quadro 19 destaca a abordagem da falha ao primeiro esquema de TARV, recomendando o uso de TARV de resgate – a qual deve sempre ser guiada pelo resultado do teste de genotipagem.

### Quadro 19 – Esquemas para resgate da falha inicial

| FALHA INICIAL                                                                                                                | OPÇÕES DE ESQUEMA DE RESGATE                     | COMENTÁRIOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 ITRN + ITRNN                                                                                                               | 2 ITRN + IP/r                                    | Os esquemas LPV/r + RAL e 2 ITRN + LPV/r apresentam eficácia alta e duradoura, independentemente do nível de resistência aos ITRN. É provável que esquemas semelhantes contendo DRV/r e DTG tenham a mesma eficácia                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                              | IP/r + INI                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                              | 1 ou 2 ITRN + IP/r + INI                         | Esquemas incluindo pelo menos 2 medicamentos ativos têm sido recomendados para terapia de resgate em geral. Podem ser preferidos nos casos de resistência ampla aos ITRN, LT-CD4+ baixo e CV-HIV alta                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 2 ITRN + IP/r                                                                                                                | 2 ITRN + IP/r                                    | Em geral, a falha dos esquemas iniciais baseados em IP/r não está associada a acúmulo de mutações na protease ou resistência aos IP/r. Na ausência de mutações principais na protease, a correção da adesão, a substituição por IP/r mais bem tolerado e a revisão de interações medicamentosas são medidas suficientes para adequar o esquema e atingir a supressão viral. Deve-se considerar que a adição de novos medicamentos pode tornar o esquema mais complexo e desfavorecer a adesão |
|                                                                                                                              | 1-2 ITRN + IP/r + INI                            | Esquemas contendo pelo menos 2 medicamentos ativos e uma nova classe de ARV podem ser preferidos nos casos de resistência ampla a ITRN, LT-CD4+ baixo e CV-HIV alta, sendo recomendados em caso de presença de mutações principais na protease, com comprometimento da classe                                                                                                                                                                                                                 |
| 2 ITRN + INI                                                                                                                 | 2 ITRN + IP/r                                    | Não há dados de estudos clínicos sobre o resgate de esquema inicial baseado em INI; porém, a eficácia de 2 ITRN + IP/r em pacientes virgens de IP foi demonstrada em estudos de resgate de esquemas baseados em ITRNN                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                              | 1 ou 2 ITRN + IP/r + droga ativa de outra classe | Esquemas incluindo pelo menos 2 medicamentos ativos têm sido recomendados para terapia de resgate. Podem ser preferidos nos casos de resistência ampla, LT-CD4+ baixo e CV-HIV alta. DTG na dose de 50mg 2x/dia pode ser ativo contra vírus resistente a RAL; o uso de DTG nesses casos deve ser baseado nos resultados do teste de genotipagem, inclusive da integrase                                                                                                                       |
| <b>A composição dos esquemas de resgate deve ser baseada na genotipagem e nos princípios gerais enunciados no Quadro 18.</b> |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

O Quadro 20 destaca a escolha dos medicamentos para resgate após primeira falha.

**Quadro 20 – Medicamentos de escolha para resgate de primeira falha**

| CLASSE                  | MEDICAMENTOS | COMENTÁRIOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inibidores da protease  | ATV/r        | Primeira opção na classe dos IP.<br>Dose única diária de 300mg associado a 100mg de ritonavir.<br>Posologia única diária favorece a adesão.                                                                                                                                                                                                          |
|                         | DRV/r        | Apresentação de 600mg, associado a 100mg de ritonavir em duas doses diárias.<br>Alternativa para contraindicação, intolerância ou toxicidade comprovada ao ATV.                                                                                                                                                                                      |
|                         | LPV/r        | Comprimidos de 200mg de LPV coformulado com 50mg de ritonavir. Dose de 400mg/100mg duas vezes ao dia.                                                                                                                                                                                                                                                |
| Inibidores da integrase | DTG          | Dose única diária de 50mg, na ausência de mutações ou falha prévia a INI.<br>Primeira opção na classe, devido à posologia favorável e barreira genética.<br>Seu uso em MVHIV com possibilidade de engravidar deve ser associado a método contraceptivo eficaz, preferencialmente os que não dependam da adesão (DIU ou implantes anticoncepcionais). |
|                         | RAL          | Dose de 400mg duas vezes ao dia.<br>Restrito a situações nas quais DTG não é recomendado, como gestantes, uso concomitante de rifampicina ou anticonvulsivantes sem possibilidade de troca (fenobarbital, fenitoína, oxacarbazepina, carbamazepina).                                                                                                 |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

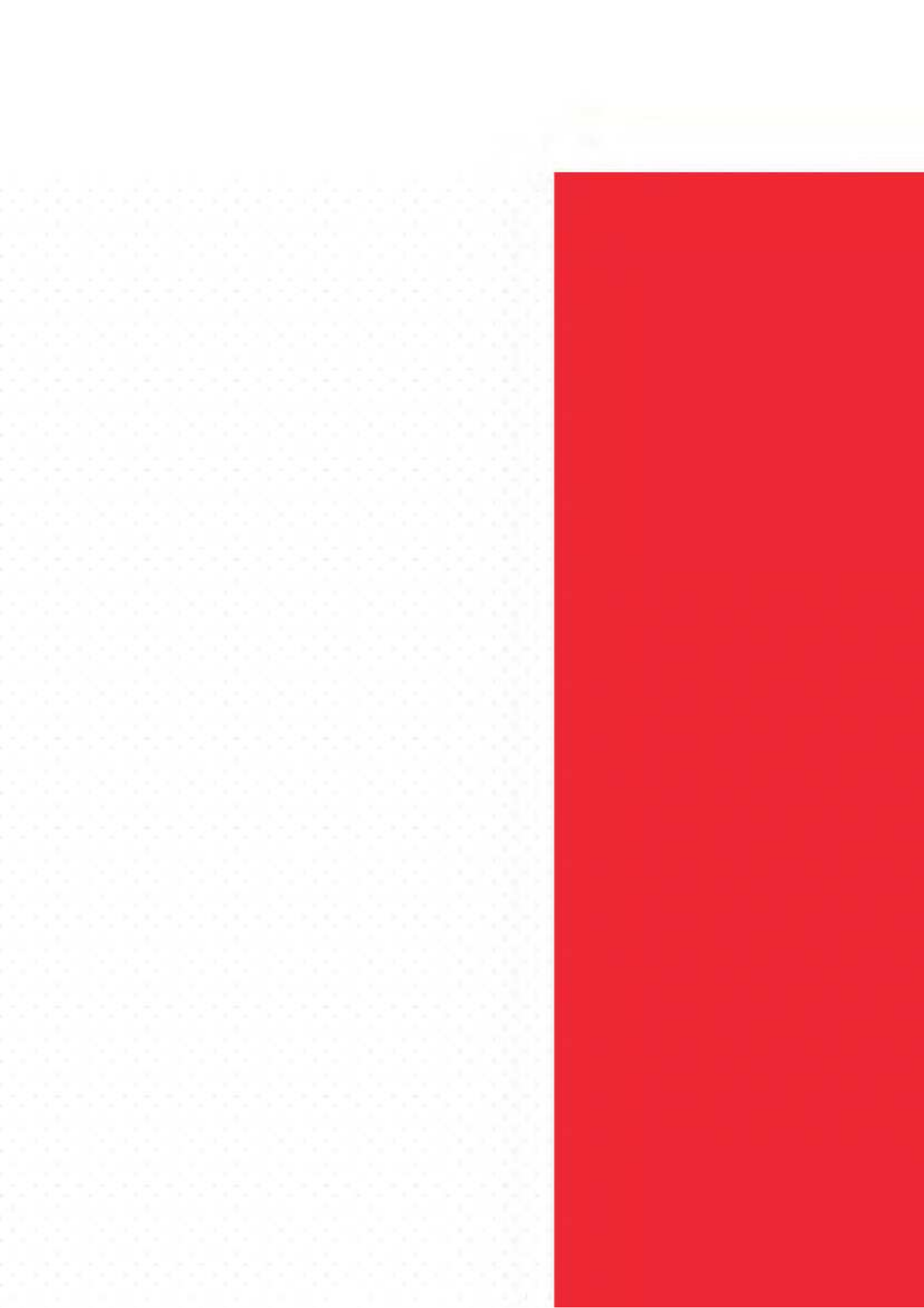
## 11.5.2 Resgate após múltiplas falhas aos ARV

O Quadro 21 aborda a escolha dos medicamentos para compor esquemas de resgate após múltiplas falhas aos ARV.

### Quadro 21 – Medicamentos para esquemas de resgate após múltiplas falhas – ARV de uso restrito

| CLASSE/<br>MEDICAMENTO                                                                                                       | INDICAÇÃO                                                                                                                                   | COMENTÁRIOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inibidores de protease</b>                                                                                                |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| DRV/r                                                                                                                        | IP/r preferencial quando há mutações na protease, devido à alta barreira genética e boa tolerância.                                         | Na presença de mutações de resistência para DRV/r, deve ser usado sempre em duas doses diárias.<br>Não pode ser coadministrado com rifampicina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| TPV/r                                                                                                                        | Alternativa ao DRV/r. Reservado para casos de resistência ao DRV/r e susceptibilidade ao TPV/r.                                             | Há necessidade de potencialização com dose maior de RTV (200mg 2x/dia). Contraindicado em combinação com ETR e, em caso de mutações na integrase, com DTG.<br>Não pode ser coadministrado com rifampicina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Inibidores da Integrase</b>                                                                                               |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| DTG                                                                                                                          | INI preferencial, exceto para gestantes ou pacientes em uso de rifampicina.                                                                 | Nos casos de resistência comprovada ao RAL ou coadministração de EFV ou TPV, deve ser usado em dose dobrada (50mg 2x/dia). Se houver resistência ao RAL, não pode ser combinado com EFV ou TPV.<br>Há poucos dados sobre a coadministração com rifampicina, particularmente na situação de resistência na integrase.<br>Seu uso em MVHIV com possibilidade de engravidar deve ser associado a método contraceptivo eficaz, preferencialmente os que não dependam da adesão (DIU ou implantes anticoncepcionais). |
| RAL                                                                                                                          | Restrito a casos de susceptibilidade ao RAL associada a situações em que o DTG não é recomendado.                                           | Pode ser coadministrado com rifampicina sem ajuste de dose.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos</b>                                                      |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ETR                                                                                                                          | Recomendado para compor esquema de resgate quando o IP/r e o INI são considerados insuficientes para garantir a supressão viral.            | Indicado em caso de sensibilidade plena à ETR e resistência ou contra-indicação aos ITRNN de primeira geração (EFV e NVP).<br>Em situações de falta de opções terapêuticas, pode compor o esquema de resgate, mesmo se a atividade prevista pela genotipagem for intermediária. Ressalta-se que o teste de genotipagem pode subestimar a resistência à ETR em casos de falha prévia a EFV e, principalmente, a NVP.<br>Não pode ser coadministrado com rifampicina.                                              |
| <b>Inibidores de entrada</b>                                                                                                 |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Antagonista de CCR5 – maraviroque (MVC)                                                                                      | Recomendado para compor esquema de resgate quando DRV/r, DTG e ETR são considerados insuficientes para garantir a supressão viral.          | Somente indicado se houver teste de genotipagem recente (6 meses) evidenciando presença exclusiva de vírus R5.<br>Pode ser coadministrado com rifampicina; porém, há necessidade de ajuste de dose do MVC, conforme a composição restante do esquema ARV (ver Anexo A).                                                                                                                                                                                                                                          |
| Inibidor de fusão – ENF/T20                                                                                                  | Medicamento injetável, restrito a pacientes portadores de vírus multirresistentes sem outras opções terapêuticas para compor o esquema ARV. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>A composição dos esquemas de resgate deve ser baseada na genotipagem e nos princípios gerais enunciados no Quadro 18.</b> |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.





# 12

## EVENTOS ADVERSOS DOS ARV

Os benefícios globais da supressão viral e a melhora na função imunológica como resultado da TARV superam largamente os riscos associados aos efeitos adversos de alguns ARV.

Os novos esquemas de ARV estão associados a menos efeitos adversos graves ou intoleráveis que os esquemas utilizados no passado, e as descontinuidades do tratamento têm sido menos frequentes<sup>162,163</sup>.

Uma vez que a TARV é agora recomendada para todas as PVHIV, independentemente da contagem de LT-CD4+, e a terapia não deve ser interrompida, o tratamento da PVHIV deve ser individualizado, evitando efeitos adversos em longo prazo, tais como toxicidade óssea ou renal, dislipidemia, resistência à insulina ou doença cardiovascular.

*Para conseguir uma supressão viral sustentada ao longo da vida, tanto as toxicidades de longo prazo quanto as de curto prazo devem ser antecipadas e superadas. Devem-se considerar os possíveis efeitos adversos ao selecionar a TARV, bem como as comorbidades, o uso de medicamentos concomitantes e a história prévia de intolerância ou hipersensibilidade às medicações.*

Vários fatores podem predispor os indivíduos a efeitos adversos de medicamentos ARV, tais como:

- › Comorbidades que aumentam o risco de efeitos adversos ou os exacerbam (ex.: etilismo ou coinfeção com hepatites virais podem aumentar o risco de hepatotoxicidade; distúrbios psiquiátricos podem ser exacerbados por EFV; disfunção renal aumenta o risco de nefrotoxicidade por TDF).
- › Interações medicamentosas que podem aumentar a toxicidade dos ARV ou de outros fármacos em uso concomitante (ver Capítulo 16 – Interações medicamentosas).
- › Fatores genéticos (ex.: reação de hipersensibilidade a ABC, toxicidade neuropsiquiátrica por EFV, hiperbilirrubinemia associada a ATV)<sup>106,107,164,165</sup>.

Em geral, no caso de efeito adverso grave ou potencialmente fatal, ou, ainda, hipersensibilidade, a TARV deve ser descontinuada até que os sintomas se resolvam e um esquema de substituição possa ser iniciado com segurança.

Os efeitos adversos associados a cada ARV estão resumidos no Quadro 22<sup>57</sup>. O Quadro 23 traz os eventos adversos mais comuns e/ou graves conhecidos e associados aos ARV, por classe de medicamento<sup>63</sup>.

**Para substituições de ARV, consultar também o Capítulo 13 – Substituição de esquemas (*switch*) de TARV no contexto de supressão viral.**



Quadro 22 – Eventos adversos associados aos ARV

| ARV   | EFEITOS ADVERSOS DE RELEVÂNCIA CLÍNICA                                            | FATORES DE RISCO                                                                                                                                                                 | RECOMENDAÇÕES DE MANEJO <sup>(d)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABC   | Reação de hipersensibilidade                                                      | Presença do alelo HLA-B*5701                                                                                                                                                     | Não usar se teste para HLA-B * 5701 positivo.<br>Avaliar substituição por TDF. Se TDF contraindicado, avaliar uso de AZT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ATV/r | Anormalidades eletrocardiográficas (prolongamento do intervalo QRS e PR)          | Pessoas com doença pré-existente do sistema de condução<br>Uso concomitante de outros medicamentos que podem prolongar os intervalos PR ou QRS<br>Síndrome do QT longo congênito | Usar com precaução em pessoas com doença pré-existente de condução ou que estejam tomando medicamentos concomitantes que possam prolongar os intervalos PR ou QRS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|       | Hiperbilirrubinemia indireta (icterícia clínica)                                  | Presença de alelo difosfato de uridina (UDP) – glucuronosiltransferase 1A1*28 (UGT1A1*28)                                                                                        | Fenômeno clinicamente benigno, mas potencialmente estigmatizante.<br>A ocorrência de icterícia pode afetar a imagem e a autoestima da PVHIV, devendo, portanto, ser cuidadosamente avaliada, considerando-se a substituição do medicamento quando houver desconforto para o paciente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|       | Nefrolitíase                                                                      | História de nefrolitíase                                                                                                                                                         | Avaliar substituição por DRV/r ou LPV/r. Se os IP/r estiverem contraindicados e houver resistência documentada aos ITRNN (EFV e NVP), considerar a substituição por INI (INI deverão ser solicitados à Câmara Técnica, com justificativa de indicação)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| AZT   | Anemia e neutropenia grave                                                        | LT-CD4+ $\leq 200$ céls/mm <sup>3</sup>                                                                                                                                          | Substituir se Hb <10,0g/dL e/ou neutrófilos <1.000 céls/mm <sup>3</sup> Avaliar substituição por TDF ou ABC <sup>(a)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|       | Acidose láctica ou hepatomegalia grave com esteatose<br>Lipodistrofia<br>Miopatia | IMC >25 (ou peso corporal >75 kg)<br>Exposição prolongada a ITRN                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| DTG   | Insônia (<3%), cefaleia (<2%), náuseas e vômitos (<1%)                            |                                                                                                                                                                                  | Se DTG tiver sido usado como esquema inicial preferencial ("primeira linha") e se houver intolerância/toxicidade, avaliar substituição por EFV <sup>(b)</sup> . Se contraindicação ao uso do EFV, avaliar substituição por ATV/r (se impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r ou LPV/r)<br><br>Quando utilizado como TARV de uso restrito ("terceira linha"), opções disponíveis limitadas – avaliar genotipagem<br><br>Seu uso em MVHIV com possibilidade de engravidar deve ser associado a método contraceptivo eficaz, preferencialmente os que não dependam da adesão (DIU ou implantes anticoncepcionais) |
|       | Reação de hipersensibilidade<br>Hepatotoxicidade                                  | Coinfecção hepatite B ou C<br>Doença hepática                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Continua

Continuação

| ARV   | EFEITOS ADVERSOS DE RELEVÂNCIA CLÍNICA                                                                                                                               | FATORES DE RISCO                                                                                    | RECOMENDAÇÕES DE MANEJO <sup>(d)</sup>                                                                                                                                                                                                    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DRV/r | Hepatotoxicidade                                                                                                                                                     | Doença hepática prévia<br>Coinfecção HBV e/ou HCV<br>Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos | Avaliar substituição por ATV/r. Se ATV/r contraindicado, avaliar LPV/r<br>Quando utilizado como TARV de uso restrito ("terceira linha"), opções disponíveis limitadas – avaliar genotipagem                                               |
|       | Reações de hipersensibilidade e cutâneas graves                                                                                                                      | Alergia às sulfonamidas                                                                             | Para reações de hipersensibilidade, substituir por outra classe terapêutica                                                                                                                                                               |
| EFV   | Toxicidade persistente no SNC (tonturas, sonolência, insônias, sonhos vívidos, "sensação de embriaguez") ou sintomas mentais (ansiedade, depressão, confusão mental) | Depressão ou outro transtorno mental (anterior ou no início)                                        | Orientar sobre tais eventos e informar que normalmente desaparecem ao final das primeiras semanas de tratamento<br>Orientar tomada da medicação ao dormir. Avaliar substituição por NVP ou IP/r se persistirem os sintomas neurológicos.  |
|       | Convulsões                                                                                                                                                           | Histórico de convulsões                                                                             | Os efeitos adversos neurológicos podem ser exacerbados com o uso concomitante de álcool. É necessário que abordar o uso recreativo de álcool e outras drogas, aconselhando o paciente para que o uso do medicamento não seja interrompido |
|       | Hepatotoxicidade                                                                                                                                                     | Doença hepática prévia<br>Coinfecção HBV e/ou HCV<br>Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos | Se hepatotoxicidade grave, reações de hipersensibilidade ou intolerância/toxicidade, avaliar substituição por ATV/r (na impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r)                                                                          |
|       | Reações de hipersensibilidade e cutâneas graves                                                                                                                      | Fator(es) de risco desconhecido(s)                                                                  | Avaliar substituição por NVP ou ATV/r (na impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r)                                                                                                                                                        |
| ETV   | Reações de hipersensibilidade e cutâneas graves                                                                                                                      | Fator(es) de risco desconhecido(s)                                                                  | Opções disponíveis limitadas – avaliar genotipagem                                                                                                                                                                                        |

Continua

Continuação

| ARV   | EFEITOS ADVERSOS DE RELEVÂNCIA CLÍNICA                                                                                 | FATORES DE RISCO                                                                                                                                                                                           | RECOMENDAÇÕES DE MANEJO <sup>(d)</sup>                                                                                                                                                                                                                                |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LPV/r | Anormalidades eletrocardiográficas (prolongamento do intervalo QRS e PR, torsades de pointes)                          | Pessoas com doença pré-existente do sistema de condução<br>Uso concomitante de outros medicamentos que podem prolongar os intervalos PR ou QRS<br>Síndrome do QT longo congênito Hipocalcemia              | Usar com precaução em pessoas com doença pré-existente de condução ou que estejam tomando medicamentos concomitantes que possam prolongar os intervalos PR ou QRS                                                                                                     |
|       | Hepatotoxicidade                                                                                                       | Doença hepática prévia<br>Coinfecção HBV e/ou HCV<br>Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos                                                                                                        | Substituir por EFV (se sensível) ou ATV/r (na impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r)<br>Se falha terapêutica com ITRNN (EFV, NVP), e demais IP/r contraindicados, considerar INI (INI deverão ser solicitados à Câmara Técnica, com justificativa de indicação)     |
|       | Pancreatite                                                                                                            | Aids avançada, abuso de álcool                                                                                                                                                                             | Substituir por ATV/r (na impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r)<br>Se falha terapêutica com ITRNN (EFV, NVP), e demais IP/r contraindicados, considerar INI (INI deverão ser solicitados à Câmara Técnica, com justificativa de indicação)                          |
|       | Dislipidemia                                                                                                           | Fatores de risco para doença cardiovascular, como obesidade e diabetes                                                                                                                                     | Estimular a adoção de um estilo de vida saudável, incluindo alimentação equilibrada, prática de atividade física e redução do tabagismo <sup>(f)</sup><br>Considerar uso de fibratos e estatinas<br>Substituir por ATV/r (na impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r) |
|       | Diarreia                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                            | A diarreia pode ser manejada com adequações de dieta e medicamentos sintomáticos, como a loperamida<br>Substituir por ATV/r (na impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r)                                                                                              |
| NVP   | Hepatotoxicidade<br>Erupção cutânea (rash) grave e reação de hipersensibilidade, incluindo síndrome de Stevens-Johnson | Doença hepática prévia<br>Coinfecção HBV e/ou HCV<br>Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos<br>LT-CD4+ inicial alto (>250 céls/mm <sup>3</sup> em mulheres ou >400 céls/mm <sup>3</sup> em homens) | Se hepatotoxicidade leve, considerar a substituição por EFV<br>Se hepatotoxicidade grave e hipersensibilidade, avaliar substituição por ATV/r (na impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r ou LPV/r)                                                                   |

Continua

Conclusão

| ARV                | EFEITOS ADVERSOS DE RELEVÂNCIA CLÍNICA                                          | FATORES DE RISCO                                                                                                                                                                                                            | RECOMENDAÇÕES DE MANEJO <sup>(d)</sup>                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RAL                | Rabdomiólise, miopatia, mialgia                                                 | Uso concomitante de outras drogas que aumentam o risco de miopatia e rabdomiólise, incluindo estatinas                                                                                                                      | Opções disponíveis limitadas<br>– avaliar histórico de uso e genotipagem                                                                                                                                                                                          |
|                    | Hepatotoxicidade<br>Erupção cutânea (rash) grave e reação de hipersensibilidade | Fator(es) de risco desconhecido(s)                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| TDF <sup>(c)</sup> | Risco de toxicidade renal<br>Lesão renal aguda e síndrome de Fanconi            | Doença renal prévia<br>Mais de 50 anos<br>IMC <18,5 ou baixo peso corporal (<50 kg), especialmente em mulheres<br>Diabetes não tratada<br>Hipertensão não tratada<br>O uso concomitante de fármacos nefrotóxicos ou de IP/r | Avaliar substituição por ABC <sup>(a)</sup> ou AZT<br><br>Não iniciar TDF se doença renal prévia, TFGe <60 mL/min ou insuficiência renal. Usar com precaução quando hipertensão não controlada, diabetes não tratada, idoso ou baixo peso corporal <sup>(e)</sup> |
|                    | Diminuição da densidade mineral óssea                                           | História de osteomalácia ou fratura patológica<br>Fatores de risco para osteoporose ou perda de densidade mineral óssea<br>Deficiência de vitamina D                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                    | Acidose láctica ou hepatomegalia grave com esteatose                            | Exposição prolongada a ITRN<br>Obesidade<br>Doença hepática                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Fonte: Adaptado de OMS Guidelines 2016.

<sup>(a)</sup> ABC deve ser utilizado apenas em PVHIV sabidamente negativas para HLA-B\*5701.

<sup>(b)</sup> Realizar exame de genotipagem pré-substituição pelo EFV, de forma a orientar o esquema terapêutico posteriormente, se houver necessidade da mudança deste (não postergar a troca pela indisponibilidade imediata do resultado do exame).

<sup>(c)</sup> Em PVHIV com infecção crônica ativa pelo HBV, deve-se substituir o TDF por outro fármaco ativo contra o HBV.

<sup>(d)</sup> Ver Capítulo 13 – Substituição de esquemas (**switch**) de TARV no contexto de supressão viral.

<sup>(e)</sup> Ver Capítulo 21 – Alterações renais relacionadas ao HIV.

<sup>(f)</sup> Ver Capítulo 17 – Avaliação e manejo das alterações metabólicas em PVHIV.

**Quadro 23 – Eventos adversos mais comuns e/ou graves por classe de ARV**

| EVENTO ADVERSO                         | ITRN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ITRNN                                                                     | IP                                                                                                                                                                                              | INI | IE  |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| <b>Acidose láctica</b>                 | Relatada com ITRN, especialmente d4T, AZT e ddl. Início insidioso com pródromo gastrointestinal, perda de peso e fadiga. Pode progredir rapidamente com taquicardia, taquipneia, icterícia, fraqueza, alterações no estado mental, pancreatite e falência de órgãos. Mortalidade alta se lactato sérico >10mmol/L.<br><br>Mulheres e pacientes obesos têm risco aumentado | S/D                                                                       | S/D                                                                                                                                                                                             | S/D | S/D |
| <b>Alteração de DMO</b>                | TDF: associado a maior perda de DMO que outros ITRN. Osteomalácia pode estar associada a tubulopatia renal e perda de fosfato urinário                                                                                                                                                                                                                                    | Diminuição da DMO é observada após o início de qualquer esquema de TARV.. |                                                                                                                                                                                                 |     | S/D |
| <b>Colelitíase</b>                     | S/D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | S/D                                                                       | ATV: colelitíase e cálculos renais                                                                                                                                                              | S/D | S/D |
| <b>Diabetes/resistência insulínica</b> | AZT, d4T e ddl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | S/D                                                                       | Relatado para alguns (IDV, LPV/r), mas não todos os IP                                                                                                                                          | S/D | S/D |
| <b>Dislipidemia</b>                    | d4T > AZT > ABC: ↑TG e LDL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | EFV: ↑TG, ↑LDL, ↑HDL                                                      | Todos os IP/r: ↑TG, ↑LDL, ↑HDL<br>LPV/r = FPV/r e LPV/r > DRV/r e ATV/r: ↑TG                                                                                                                    | S/D | S/D |
| <b>Doença cardiovascular</b>           | ABC e ddl: associados a um aumento do risco de IAM em alguns estudos de coorte.<br><br>Risco absoluto maior em pacientes com fatores de risco tradicionais de DCV                                                                                                                                                                                                         | S/D                                                                       | Associado com IAM e AVC em algumas coortes.<br><br>SQV/r, ATV/r e LPV/r: prolongamento PR (os riscos incluem doença cardíaca préexistente, outros medicamentos).<br><br>SQV/r: prolongamento QT | S/D | S/D |

Continua

Continuação

| EVENTO ADVERSO                                                  | ITRN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ITRNN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | IP                                                                                                                                                                                                                                                                                      | INI                                                                           | IE                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Eventos gastrointestinais</b>                                | ddl e AZT > outros ITRN: náusea e vômitos<br>ddl: pancreatite                                                                                                                                                                                                                                                                                 | S/D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Intolerância gastrointestinal (ex.,<br>diarreia, náusea, vômitos)<br><br>Comum e mais frequente com<br>LPV/r que com DRV/r e ATV/r;<br>diarreia                                                                                                                                         | S/D                                                                           | S/D                                                                              |
| <b>Eventos hepáticos</b>                                        | Relatos com a maioria do ITRN<br><br>AZT, d4T ou ddl: mais comum esteatose<br>ddl: exposição prolongada associada a<br>hipertensão portal não cirrótica e varizes<br>esofágicas<br><br>Quando TDF e 3TC são retirados ou quando<br>HBV desenvolve resistência: pacientes<br>coinfetados HIV/HBV podem desenvolver<br>fiares hepáticos graves. | NVP > outros ITRNN<br><br>NVP: hepatotoxicidade grave<br>associada a erupção cutânea<br>(rash) ou hipersensibilidade. O<br>aumento progressivo da dose<br>em 2 semanas pode reduzir<br>o risco. O risco é maior para<br>mulheres com contagem de<br>LT-CD4+ "pré-NVP" >250 céls/<br>mm <sup>3</sup> e homens com contagem<br>"pré-NVP" LT-CD4+ >400 céls/<br>mm <sup>3</sup><br><br>A NVP está contraindicada em<br>pacientes com insuficiência<br>hepática (Child-Pugh B ou C) | Todos os IP: hepatite induzida<br>por drogas e descompensação<br>hepática; maior frequência com<br>TPV/r.<br><br>IDV, ATV: icterícia devido a<br>hiperbilirrubinemia indireta<br>benigna<br><br>TPV/r: contraindicado em<br>pacientes com insuficiência<br>hepática (Child-Pugh B ou C) | S/D                                                                           | MVC:<br>hepatotoxicidade<br>com ou sem<br>rash e reação de<br>hipersensibilidade |
| <b>Eventos renais/ urolitíase</b>                               | TDF: ↑Cr, proteinúria, hipofosfatemia, perda<br>de fosfato urinário, glicosúria, hipocalcemia,<br>acidose metabólica                                                                                                                                                                                                                          | S/D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ATV e LPV/r: aumento do risco<br>de doença renal crônica em um<br>grande estudo de coorte<br><br>IDV: ↑Cr, piúria, atrofia renal ou<br>hidronefrose<br><br>IDV, ATV: litíase renal. Hidratação<br>adequada pode reduzir o risco                                                         | DTG: inibe a<br>secreção de Cr<br>sem reduzir a<br>função renal<br>glomerular | S/D                                                                              |
| <b>Lipodistrofia</b>                                            | Lipoatrofia: d4T > AZT. Pode ser mais<br>provável quando os ITRN são combinados<br>com EFV que com um IP/r.                                                                                                                                                                                                                                   | Lipo-hipertrofia: aumento de gordura em tronco observado em esquemas com EFV, IP<br>e RAL; entretanto, a relação causal não foi estabelecida.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                               | S/D                                                                              |
| <b>Miopatia/elevação de<br/>creatina fosfoquinase<br/>(CPK)</b> | AZT: miopatia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | S/D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | S/D                                                                                                                                                                                                                                                                                     | RAL: ↑CPK,<br>fraqueza e<br>rabdomiólise                                      | S/D                                                                              |

Continua

Continuação

| EVENTO ADVERSO                                                                         | ITRN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ITRNN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | IP                                                                                                                                                                                                                                | INI                                                                                                                                                                                                             | IE                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rash</b>                                                                            | FTC: hiperpigmentação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Todos os ITRNN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ATV, DRV, FPV, LPV/r, TPV                                                                                                                                                                                                         | RAL                                                                                                                                                                                                             | MVC                                                                     |
| <b>Reação de hipersensibilidade, exceto rash isolado e síndrome de Stevens-Johnson</b> | <p>ABC: contraindicado se HLA-B*5701 positivo. Início médio de 9 dias; 90% das reações ocorrem nas primeiras 6 semanas de tratamento</p> <p>Sintomas de RHS (por ordem de frequência decrescente): febre, erupção cutânea (<i>rash</i>), mal-estar, náuseas, cefaleias, mialgia, calafrios, diarreia, vômitos, dor abdominal, dispneia, artralgia e sintomas respiratórios</p> <p>Os sintomas pioram com a continuação do ABC.</p> <p>Os pacientes, independentemente do status do HLAB*5701, não devem reiniciar com ABC se houver suspeita de RHS</p> | <p>NVP: síndrome de hipersensibilidade por hepatotoxicidade e erupção cutânea (<i>rash</i>) que pode ser acompanhada por febre, mal-estar geral, fadiga, mialgias, artralgias, bolhas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, eosinofilia, disfunção renal, granulocitopenia ou linfadenopatia. Risco é maior para mulheres com contagem de LT-CD4+ "pré-NVP" &gt;250 céls/mm<sup>3</sup> e homens com contagem "pré-NVP" LT-CD4 &gt;400 céls/mm<sup>3</sup>. Em geral, o risco é maior para as mulheres que para os homens.</p> <p>O escalonamento de duas semanas da NVP reduz o risco (iniciar com 1 comprimido de 200mg 1x/dia durante 14 dias e após aumentar para 1 comprimido de 12/12h)</p> | S/D                                                                                                                                                                                                                               | <p>RAL: RHS relatada quando RAL administrado em combinação com outros fármacos conhecidos por causar RHS. Todos os ARV devem ser interrompidos se RHS ocorrer.</p> <p>DTG: relatado em &lt;1% dos pacientes</p> | MVC: relatada como parte de uma síndrome relacionada à hepatotoxicidade |
| <b>Sangramentos</b>                                                                    | S/D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | S/D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Hemorragia espontânea e hematuria na hemofilia</p> <p>TPV: hemorragia intracraniana associada a lesões do SNC, trauma, abuso de álcool, hipertensão, coagulopatia, agentes anticoagulantes ou antiplaquetários, vitamina E</p> | S/D                                                                                                                                                                                                             | S/D                                                                     |
| <b>Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica</b>                         | ddl, AZT: relato de casos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NVP > EFV, ETR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | FPV, DRV, IDV, LPV/r, ATV: relato de casos                                                                                                                                                                                        | RAL                                                                                                                                                                                                             | S/D                                                                     |

Continua

Eventos adversos dos ARV

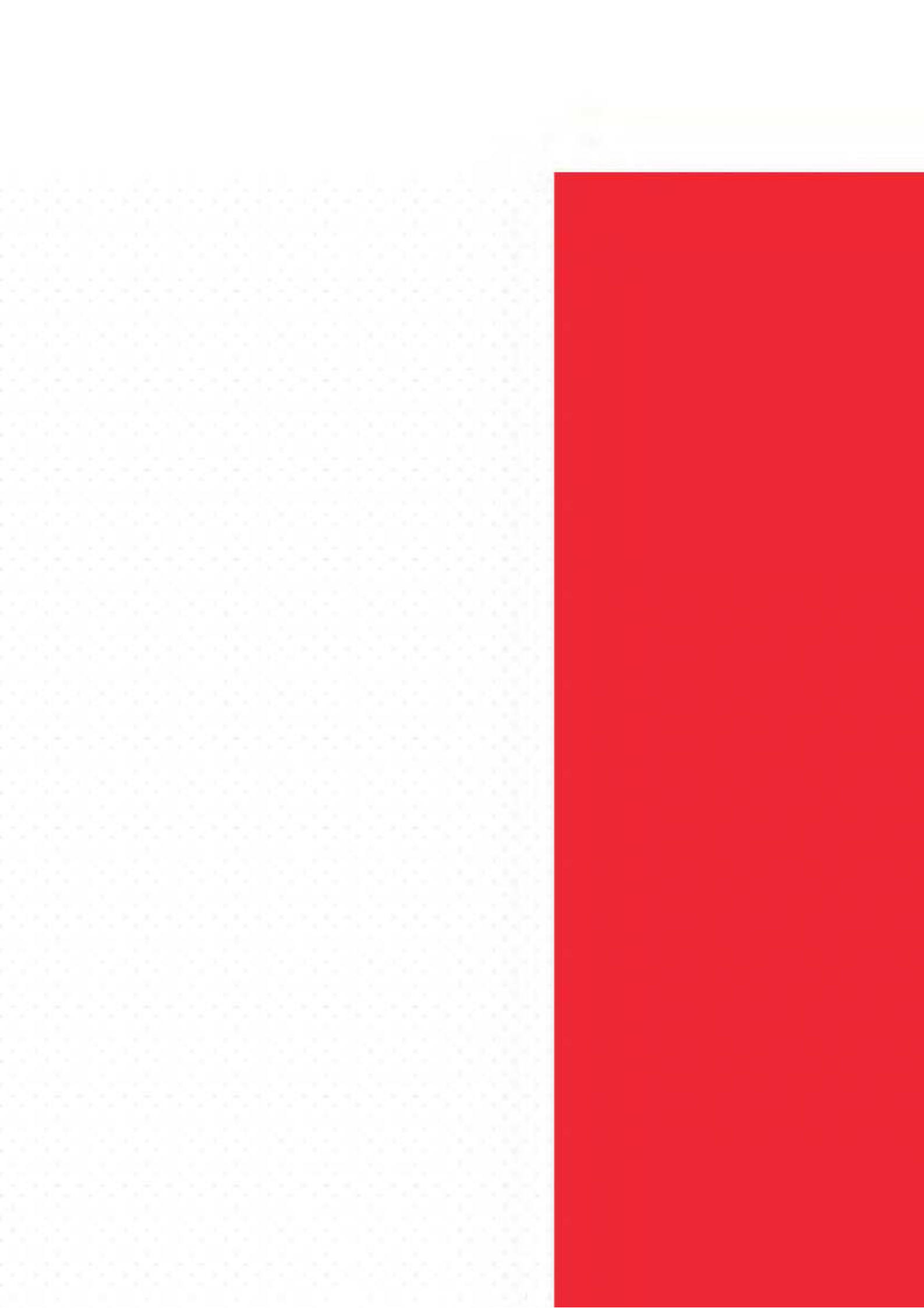
## Conclusão

| EVENTO ADVERSO                                    | ITRN                                                                                                                                                                            | ITRNN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | IP  | INI                                                                                                                                                   | IE  |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Sistema nervoso/<br/>eventos psiquiátricos</b> | d4T > ddl: neuropatia periférica (pode ser irreversível)<br><br>d4T: Associado a fraqueza neuromuscular progressiva ascendente, semelhante à síndrome de Guillain-Barré (rara). | EFV: sonolência, insônia, sonhos anormais, tontura, diminuição da concentração, depressão, psicose e ideação suicida. Os sintomas geralmente desaparecem ou diminuem após 2 a 4 semanas. A tomada da medicação ao dormir pode reduzir os sintomas. Os riscos incluem doença psiquiátrica prévia não controlada, uso concomitante de agentes com efeitos neuropsiquiátricos e concentrações aumentadas de EFV por predisposição genética ou ingestão com alimentos. Foi encontrada associação entre EFV e ideação suicida, suicídio e tentativa de suicídio (especialmente entre pacientes mais jovens e com história de doença mental ou abuso de substâncias). | S/D | Todos os INI: Insônia, depressão e suicídio foram relatados raramente com INI, principalmente em pacientes com condições psiquiátricas preexistentes. | S/D |
| <b>Supressão de medula óssea</b>                  | AZT: anemia, neutropenia                                                                                                                                                        | S/D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | S/D | S/D                                                                                                                                                   | S/D |

S/D = indica que não há relatos de casos para o efeito adverso ou que não há dados disponíveis para a classe de ARV.

Fonte: Adaptado de NIH Guidelines 2016.







# 13

## SUBSTITUIÇÃO DE ESQUEMAS (*SWITCH*) DE TARV NO CONTEXTO DE SUPRESSÃO VIRAL

O uso racional de ARV, considerando sua eficácia, efetividade, toxicidade e comodidade posológica, é uma das diretrizes das indicações para TARV.

Sendo assim, é possível considerar a mudança de um esquema eficaz para um esquema alternativo em algumas situações.

A TARV é trocada principalmente por:

- › Efeitos adversos agudos/subagudos;
- › Prevenção de toxicidade em longo prazo;
- › Falha virológica à TARV;
- › Comorbidades associadas;
- › Prevenção de interações medicamentosas graves;
- › Planejamento de gravidez.

*O princípio fundamental da mudança da TARV é manter a supressão viral sem comprometer futuras opções de tratamento.*

Se uma interrupção de esquema resultar em falha virológica com o surgimento de novas mutações de resistência, o paciente pode necessitar de esquemas mais complexos.

*A revisão do histórico completo de ARV do paciente – incluindo resposta virológica, toxicidades associadas e resultados de genotipagens anteriores (se disponíveis) – é fundamental antes de qualquer troca de tratamento.*

O histórico de dispensação de TARV e os resultados de genotipagens realizadas, bem como o histórico de exames de LT-CD4+ e CV-HIV, podem ser acessados na plataforma <<https://laudo.aids.gov.br/>>, pelos profissionais cadastrados.

Há a possibilidade de que mutações de resistência à(s) TARV anteriormente utilizada(s) tenha(m) sido "arquivada(s)", mesmo se não detectada(s) no teste de genotipagem mais recente. Se houver incerteza quanto à resistência prévia, não é aconselhável mudar o esquema de TARV em sucesso supressor, a menos que o novo esquema seja provavelmente tão ativo contra o vírus potencialmente resistente. A consulta às Câmaras Técnicas e aos MRG é recomendada quando se contempla uma mudança de esquema para um paciente com histórico de resistência a uma ou mais classes de ARV.

Algumas estratégias de substituição apresentam boa segurança para a troca. Substituições dentro da mesma classe de ARV, seja por eventos adversos ou por ARV que oferecem um perfil de segurança e posologia melhores, são capazes de manter a supressão viral desde que haja boa adesão e ausência de resistência ao novo ARV<sup>166-171,172-174</sup>. No entanto, tais trocas devem ser evitadas se houver qualquer dúvida sobre a atividade dos outros ARV que compõem o esquema da TARV.

Um monitoramento mais intensivo deve ser feito após a troca da TARV, com o objetivo de avaliar a tolerabilidade, a resposta virológica e a adesão do paciente. Um retorno deve ser agendado entre sete a 15 dias e uma CV-HIV deverá ser solicitada após oito semanas da troca (**ver itens 7.4 – Periodicidade de consultas, 7.5 – Monitoramento laboratorial da infecção pelo HIV utilizando contagem de LT-CD4+ e CV-HIV e 7.6 – Exames complementares e avaliações de seguimento clínico**).

**Ressalta-se que pacientes em falha virológica devem ter a substituição da TARV guiada por exame de genotipagem (ver Capítulo 11 – Falha ao tratamento antirretroviral).**

## 13.1 Substituição de esquemas (switch) em virtude de eventos adversos dos antirretrovirais

*Nem todos os efeitos adversos requerem uma modificação imediata da TARV.*

Náusea leve ou diarreia no início do tratamento não são eventos incomuns, podendo ser manejados clinicamente. Os efeitos adversos gastrointestinais que ocorrem durante as primeiras semanas muitas vezes melhoram espontaneamente ou podem ser tratados sintomaticamente. O mesmo se aplica a algumas reações alérgicas e a sintomas leves do SNC.

*Comunicar-se com o paciente, aconselhando-o sobre como tolerar ou diminuir certos sintomas e informando que estes não irão continuar indefinidamente, tende a ajudar.*

No entanto, alguns eventos adversos à TARV quase sempre requerem descontinuação e conseqüente substituição da terapia (**ver Capítulo 12 – Eventos adversos dos ARV**, para maiores orientações).

## 13.2 Substituição de esquemas (switch) em PVHIV em uso de raltegravir pelo dolutegravir

As PVHIV em uso de RAL (exceto gestantes, crianças menores de 12 anos e casos graves de coinfeção TB-HIV) deverão ter esse medicamento substituído por DTG 50mg 1x/dia. Algumas situações exigem ajuste de dose do DTG ou manutenção do uso do RAL, conforme descrito a seguir.

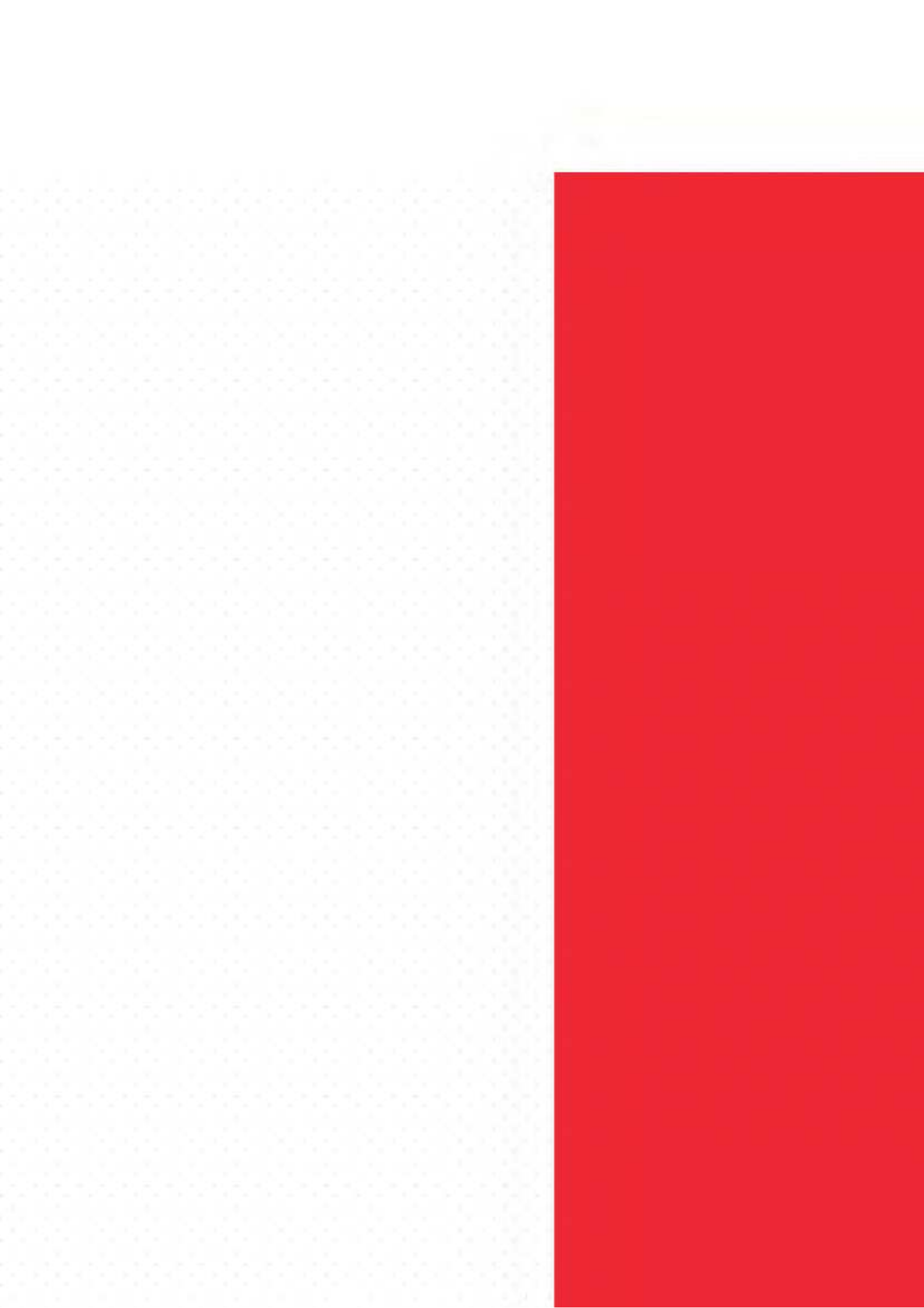
### **Situações de dose dobrada do DTG autorizadas no Siclom:**

- › Pacientes com resistência comprovada por genotipagem ao RAL: o DTG está indicado na dose de 50mg 2x/dia.

- › Pacientes com coadministração de EFV: o DTG está indicado na dose de 50mg 2x/dia (o EFV diminui a concentração plasmática do DTG). Avaliar histórico de uso de ARV e genotipagens prévias quanto à necessidade da manutenção do EFV na TARV.
- › Pacientes com coadministração de TPV/r: o DTG está indicado na dose de 50mg 2x/dia (o TPV/r diminui a concentração plasmática do DTG). Na presença de resistência comprovada aos INI, a associação DTG+TPV/r deve ser evitada.

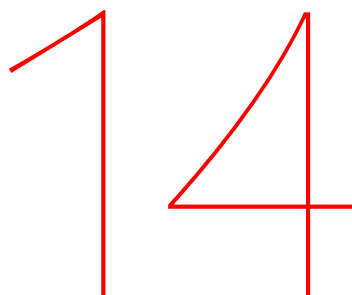
#### **Situações de manutenção do uso do RAL:**

- › Pacientes em esquema de resgate contendo ETV, sem IP/r. A coadministração do DTG com ETV está indicada somente em combinação com IP/r (ATV/r ou DRV/r ou LPV/r). O uso de dose dobrada do DTG em associação com ETV sem IP/r não é recomendado. A ETV diminui a concentração plasmática do DTG, o que pode causar perda da resposta virológica e possível resistência ao DTG.
- › Pacientes em uso de anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, oxicarbamazepina e carbamazepina) em esquemas que não permitam a troca ou suspensão destes e que necessitem de inibidor de integrase. As PVHIV em uso desses anticonvulsivantes e RAL deverão passar por avaliação quanto à possibilidade de suspensão ou troca dos anticonvulsivantes, para que seja viável a troca do RAL pelo DTG.
- › MVHIV em esquema de resgate, sem possibilidade de troca por outro ARV, que necessitem fazer uso de INI (RAL e DTG) e que tenham possibilidade de engravidar devem ser advertidas quanto ao risco de malformação congênita devido ao uso desses ARV no período pré-concepção. Essas MVHIV devem ser orientadas a usarem um método contraceptivo eficaz, preferencialmente os que não dependam da adesão (DIU ou implante anticoncepcional).









## SÍNDROME INFLAMATÓRIA DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

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

Ainda que a TARV diminua a mortalidade, os níveis desta são maiores nos primeiros três meses de tratamento, principalmente em pacientes que iniciam o tratamento com doença avançada e imunodeficiência grave (**contagem de LT-CD4+ <100 céls/mm<sup>3</sup>**), na presença de coinfeções e/ou comorbidades, anemia, baixo IMC ou desnutrição.

A reconstituição imune é uma das metas da TARV. Em algumas situações, observa-se um quadro clínico de caráter inflamatório exacerbado, chamado de **SIR**, associada ao início da TARV. Essa síndrome se manifesta como piora "paradoxal" de doenças preexistentes, geralmente autolimitadas, mas que podem assumir formas graves. São descritas reações inflamatórias relacionadas a infecções fúngicas, virais e bacterianas, além de neoplasias e fenômenos autoimunes.

É importante diferenciar as infecções subclínicas que aparecem pela primeira vez em pacientes em TARV ("SIR desmascarada") e infecções clinicamente evidentes já existentes no início da terapia, que muitas vezes, paradoxalmente, pioram durante a terapia ("SIR paradoxal").

*O início da TARV não deve ser postergado por receio de ocorrência da SIR, uma vez que os benefícios da TARV superam enormemente seus riscos.*

O início da TARV em pacientes com baixas contagens de LT-CD4+ é um fator preditor para ocorrência de SIR, especialmente havendo história pregressa ou atual de coinfeções ou de IO.

## 14.1 Diagnóstico da SIR

*O diagnóstico da SIR é clínico e deve ser considerado quando sinais ou sintomas inflamatórios ocorrem entre quatro a oito semanas após o início da TARV, na reintrodução de um esquema interrompido ou na modificação para um esquema mais eficaz após a falha virológica. Observa-se, em geral, aumento na contagem de LT-CD4+ e redução na CV-HIV, o que demonstra a efetividade do tratamento.*

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

Uma vez que não existem critérios bem estabelecidos para o diagnóstico da SIR, normalmente é necessária uma combinação de achados para orientar a suspeita clínica (Quadro 24).

### Quadro 24 – Critérios para suspeita clínica de SIR

- › Piora de doença reconhecida ou surgimento de nova manifestação após início da TARV.
- › Contagem de LT-CD4+ <100 céls/mm<sup>3</sup> antes do início ou modificação do esquema.
- › Relação temporal entre o início da TARV e o aparecimento das manifestações inflamatórias (geralmente dentro de quatro a oito semanas do início da TARV).
- › Presença de resposta imune, virológica ou ambas após início da TARV.
- › Exclusão de falha ao tratamento, reação adversa ou superinfecção.

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

O Quadro 25 resume as principais apresentações de SIR conforme as IO.

**Quadro 25 – Apresentação da SIR conforme as infecções oportunistas**

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

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## 14.2 Tratamento da SIR

A prevenção das complicações associadas à SIR envolve identificação e manejo precoce.

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

A terapia com corticosteroides para supressão da resposta inflamatória deve ser utilizada nos casos graves. Pode ser necessário o uso de prednisona 1–2 mg/kg, ou equivalente, durante uma a duas semanas, com posterior e gradual retirada.



# 15

## INFECÇÃO PELO HIV-2

A infecção pelo HIV-2 é endêmica em países da África Ocidental. A transmissão do HIV-2 é atualmente baixa em outros países do Ocidente; porém, diante da crescente circulação de pessoas entre os diversos continentes, **a presença de infecção deve ser considerada em pessoas originárias da África Ocidental ou naquelas que tiveram contato sexual ou compartilhamento de agulhas e seringas com pessoas originárias dessa região**<sup>181</sup>.

Assim como na infecção pelo HIV-1, a infecção pelo HIV-2 também pode progredir para aids e, portanto, a TARV é importante durante o curso da infecção<sup>182</sup>.

### 15.1 Transmissão do HIV-2

Os modos de transmissão da infecção pelo HIV-2 são os mesmos da infecção pelo HIV-1, isto é, contato sexual e exposição a sangue (transfusão de sangue e hemoderivados, compartilhamento de agulhas). Entretanto, o HIV-2 apresenta menor infecciosidade que o HIV-1. A baixa infecciosidade do HIV-2 relaciona-se com níveis mais baixos de CV-HIV<sup>183,184</sup>.

### 15.2 Quadro clínico da infecção pelo HIV-2

A infecção pelo HIV-2 caracteriza-se por uma fase assintomática mais longa e progressão mais lenta para aids que a infecção pelo HIV-1. Além disso, a taxa de progressão para a aids em pacientes infectados pelo HIV-2 é bastante variável. Alguns pacientes infectados pelo HIV-2 desenvolvem imunodeficiência avançada e complicações de maneira semelhante aos infectados pelo HIV-1; outros parecem ter sobrevida normal ou progredir mais lentamente.

Além disso, a infecção pelo HIV-2 é caracterizada por uma contagem de LT-CD4+ maior e quantificação menor de CV-HIV que a observada em pacientes com HIV-1. Entretanto, uma vez que a imunodeficiência avançada se desenvolve, os indivíduos infectados pelo HIV-2 apresentam maior mortalidade.

*A possibilidade de infecção pelo HIV-2 deve ser considerada de acordo com o vínculo epidemiológico em pacientes com confirmação sorológica de infecção pelo HIV-1, mas com CV-HIV baixa ou indetectável ou naqueles com queda progressiva de LT-CD4+, apesar do uso de TARV.*

As IO decorrentes da infecção pelo HIV-2 são semelhantes àsquelas associadas ao HIV-1<sup>185</sup>.

## 15.3 Diagnóstico de infecção pelo HIV-2

Não existem testes comerciais amplamente disponíveis para avaliar CV para o HIV-2.

Sempre que houver suspeita epidemiológica de infecção pelo HIV-2, deve-se proceder à solicitação da testagem para HIV-2<sup>188</sup>.

**Para mais informações sobre o diagnóstico e fluxo de amostras para HIV-2, consultar o “Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV”, disponível em <<http://www.aids.gov.br/biblioteca>>.**

## 15.4 Tratamento da infecção pelo HIV-2

Várias peculiaridades terapêuticas devem ser consideradas em pacientes com infecção pelo HIV-2:

- › Alguns ARV são intrinsecamente ineficazes: todos os ITRNN disponíveis e muitos IP (nelfinavir, ritonavir, indinavir, fosamprenavir, atazanavir, tipranavir), bem como o ENF/ T-20.
- › A resistência aos ARV ocorre mais rapidamente, mesmo na presença de CV indetectável, e pode apresentar outras vias de resistência (ITRN, IP).
- › A SIR com a TARV é mais lenta e menos intensa em comparação com a infecção pelo HIV-1.

Estudos mostraram que a recuperação da contagem de LT-CD4+ é menor e mais lenta em indivíduos com infecção pelo HIV-2 que naqueles com infecção pelo HIV-1 e, dessa maneira, deve-se iniciar a TARV precocemente, antes das manifestações de imunodeficiência avançada.

### 15.4.1 Esquemas antirretrovirais

*O HIV-2 é amplamente resistente aos ITRNN e inibidores de fusão (IF)<sup>192,193</sup>.*

**Vários IP licenciados para o tratamento da infecção pelo HIV-1 mostram atividade fraca ou ausente contra o HIV-2. O DRV, o LPV são mais ativos contra o HIV-2 que outros IP<sup>194-197</sup>. Os inibidores de integrase (INI) também são eficazes contra o HIV-2. O raltegravir e dolutegravir apresentam atividade potente contra o HIV-2<sup>198-201</sup>.**

O tratamento inicial da infecção pelo HIV-2 consiste na combinação de dois ITRN e um IP/r eficaz ou um INI<sup>57,182,191,202,203</sup>.

O Quadro 26 apresenta as opções de esquemas antirretrovirais iniciais preferencial e alternativo no tratamento da infecção pelo HIV-2.

**Quadro 26 – Esquemas antirretrovirais no tratamento da infecção pelo HIV-2**

| ESQUEMA INICIAL PREFERENCIAL |       | ESQUEMA INICIAL ALTERNATIVO |     |
|------------------------------|-------|-----------------------------|-----|
| ITRN                         | IP    | ITRN                        | INI |
| TDF + 3TC                    | DRV/r | TDF + 3TC                   | DTG |

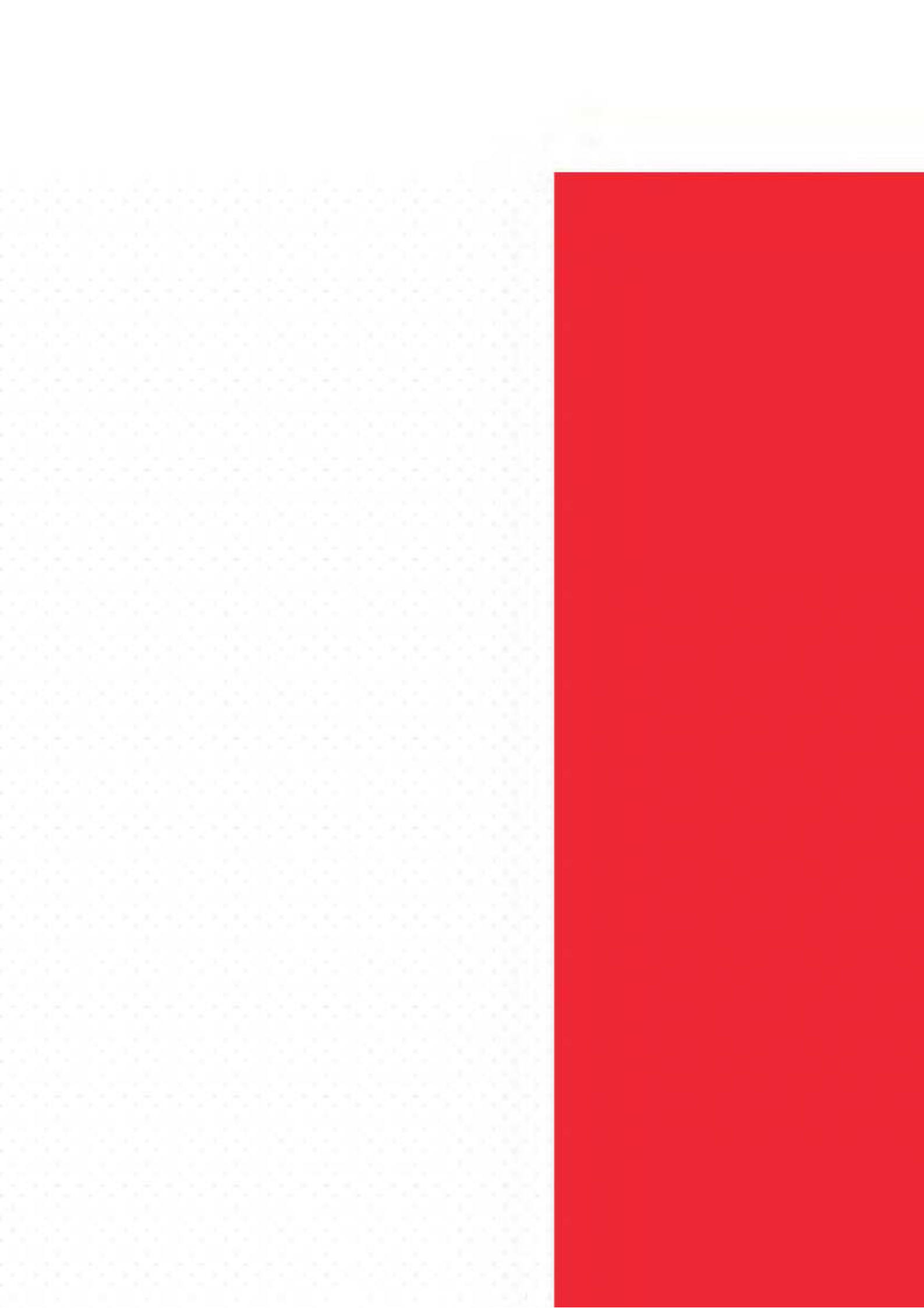
*As contraindicações ao uso dos ARV propostos acima e suas respectivas substituições devem seguir as recomendações presentes na Parte III – Tratamento antirretroviral deste PCDT, ressaltando-se que o uso de ITRNN, IF e ATV não devem compor os esquemas de TARV.*

Em caso de falha virológica, imunológica ou clínica, o tratamento de resgate deve ser instituído em consulta com um especialista no manejo da infecção pelo HIV-2.

Comparado ao HIV-1, o monitoramento do tratamento da infecção pelo HIV-2 apresenta dificuldades. A principal razão é a indisponibilidade de exame padronizado de CV do HIV-2.

No seguimento clínico do paciente, deve ser solicitada contagem de LT-CD4+ a cada seis meses, em caso de paciente estável, ou a cada três ou quatro meses, se houver presença de algum evento clínico importante, como diagnóstico de hepatites virais, TB pulmonar ou extrapulmonar e toxicidade aos ARV.







# 16

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

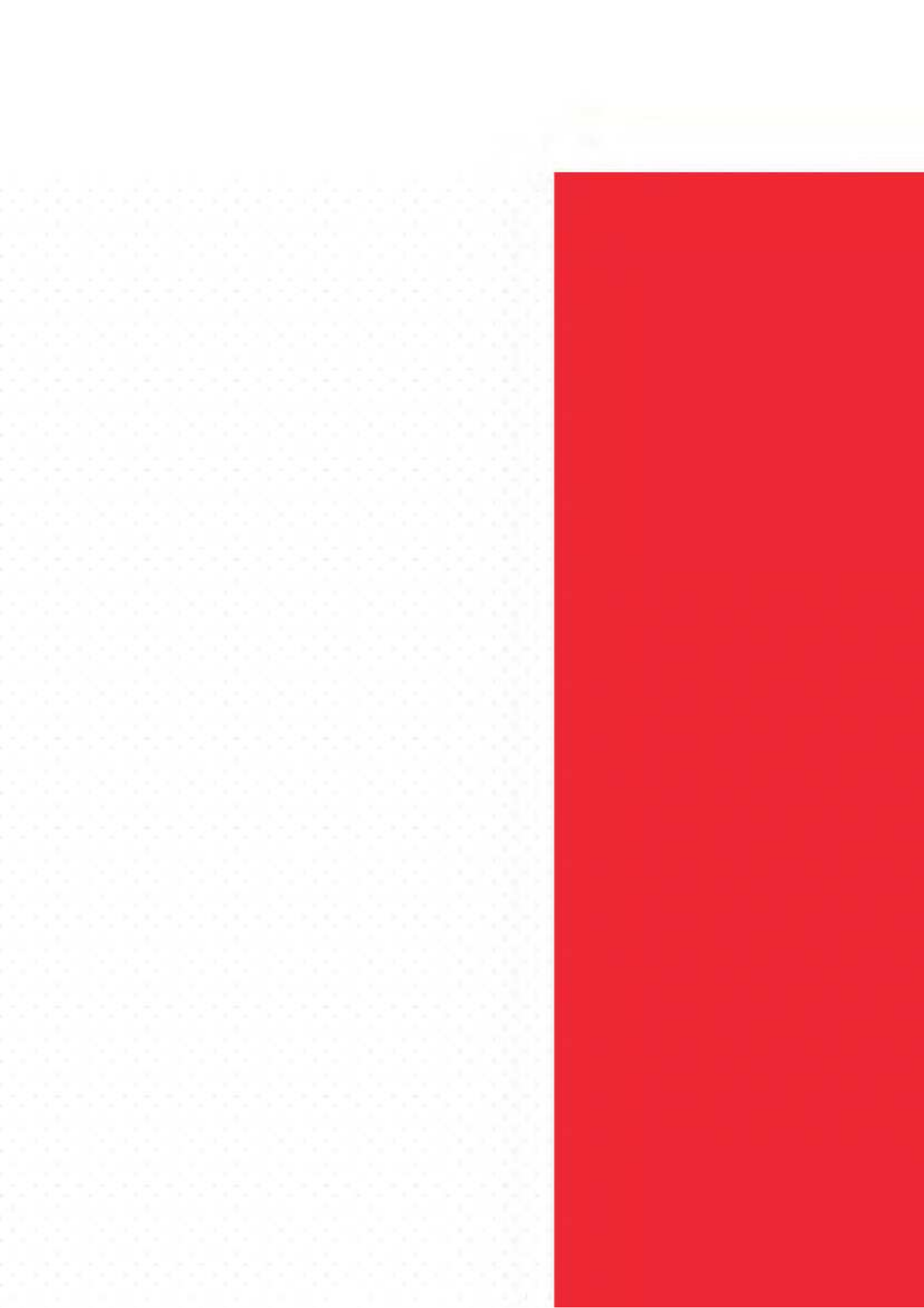
As interações farmacocinéticas entre ARV e outros medicamentos concomitantes são comuns e podem levar ao aumento ou diminuição da exposição aos fármacos, reduzindo a eficácia da TARV ou aumentando sua toxicidade.

*Ao prescrever ou trocar um ou mais medicamentos em um esquema de TARV, devem-se considerar todos os medicamentos em uso, incluindo produtos e medicamentos à base de plantas e suplementos dietéticos.*

Alguns grupos de medicamentos devem receber especial atenção quando prescritos em associação à TARV, seja pela sua alta frequência na prática clínica, importante interação e/ou necessidade de ajuste de dose:

- › Contraceptivos hormonais;
- › Medicações antituberculosas, em especial a rifampicina;
- › Estatinas;
- › Inibidores da bomba de próton (IBP) e antiácidos;
- › Anticonvulsivantes e antidepressivos;
- › Medicações para hepatite C;
- › Antimaláricos.

**Para mais informações sobre interações medicamentosas entre os ARV, contraceptivos hormonais, antitubercúlicos, antidepressivos, anti-hipertensivos, analgésicos, antimaláricos e outros medicamentos, consultar o Anexo B – Interações medicamentosas.**





# PARTE IV

# COMORBIDADES NÃO INFECCIOSAS

# RELACIONADAS AO HIV

# 17

## AVALIAÇÃO E MANEJO CLÍNICO DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PVHIV

### 17.1 Papel do HIV no risco cardiovascular

A ativação imune persistente, associada à infecção pelo HIV, gera um processo inflamatório crônico.

*Indivíduos infectados pelo HIV apresentam níveis mais elevados de marcadores de inflamação, associados ao aumento do risco cardiovascular.*

A ação aterogênica do HIV também se manifesta por alterações no metabolismo do colesterol. A translocação bacteriana a partir do intestino, devido à perda de tecido linfóide pela depleção de células T, libera lipopolissacarídeos na circulação, os quais funcionam como potentes imunógenos, desencadeando inflamação crônica. A supressão de genes necessários à interrupção da inflamação é outro mecanismo pelo qual a infecção pelo HIV promove a desregulação da resposta inflamatória.

### 17.2 Síndrome metabólica

A SMet compreende um conjunto de fatores de risco para doença cardiovascular e diabetes, que incluem hiperglicemia, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, redução

dos níveis do HDL colesterol e obesidade (em especial a obesidade central). Indivíduos com SMet parecem ser mais susceptíveis a uma série de outras condições, como algumas neoplasias, síndrome do ovário policístico e asma.

#### Quadro 27 – Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica

| CRITÉRIO OBRIGATÓRIO                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Obesidade visceral (circunferência abdominal) <sup>(a)</sup>                                                               |
| MAIS DE DOIS CRITÉRIOS                                                                                                     |
| TGL $\geq$ 150mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia                                                                |
| HDL $<$ 40mg/dL (H); 50mg/dL (M)                                                                                           |
| PAs $\geq$ 130mmHg ou PAD $\geq$ 85mmHg ou tratamento para hipertrigliceridemia                                            |
| Glicemia de jejum $>$ 99mg/dL; o teste de tolerância a glicose é recomendado, mas não necessário para diagnóstico de SMet. |

Fonte: Diretrizes Brasileiras de Obesidade, ABESO, tabela 5, pg 17; 2016.

<sup>(a)</sup> Medidas de circunferência abdominal conforme etnia (cm) para homens (H) e mulheres (M): europeus (caucasoides):  $\geq$ 94cm (H),  $\geq$ 80cm (M); sul-americanos e centro-americanos:  $\geq$ 90 cm (H),  $\geq$ 80cm (M); sul-asiáticos e chineses:  $\geq$ 90cm (H),  $\geq$ 80cm (M); japoneses:  $\geq$ 90cm (H),  $\geq$ 85cm (M).

## 17.3 Avaliação do risco cardiovascular

Recomenda-se que o risco cardiovascular seja avaliado em todas as PVHIV na abordagem inicial e a cada mudança na TARV, por meio da escala de risco de Framingham (**ver item 7.8 – Avaliação do risco cardiovascular**).

Pacientes infectados pelo HIV possuem um risco aumentado de doença cardiovascular, quando comparados à população geral. A ativação imune persistente, promovida pela infecção, com inflamação e lesão endotelial, colaboram para o aumento do RCV.

*Embora alguns ARV possam aumentar o RCV (pela dislipidemia, toxicidade mitocondrial e aumento da agregação plaquetária), os benefícios da TARV superam o pequeno risco observado com seu uso.*

Pacientes em TARV com CV-HIV indetectável apresentam proteção para DCV quando comparados a pacientes sem TARV ou com CV-HIV detectável. As PVHIV que mais se beneficiam do início precoce de TARV como fator protetor para DCV são as com mais de 50 anos de idade, CV-HIV  $>$ 50.000 cópias/mL pré-TARV e aquelas com elevado escore de Framingham ( $>$ 20%). É importante ressaltar que as ferramentas utilizadas na prática clínica para estimar o RCV em pacientes com HIV foram desenhadas para a população geral. Como o próprio HIV é um fator de risco para doença cardiovascular, estas



ferramentas podem subestimar o risco real de DCV nas PVHIV. Ainda não há estudos conclusivos sobre qual ferramenta confere a melhor estimativa de risco nesta população. Escores de avaliação para risco cardiovascular para PVHIV estão disponíveis em <http://www.chip.dk/tools>.

O **Quadro 28** resume a indicação e a periodicidade dos principais parâmetros a serem observados para avaliação de RCV.

#### Quadro 28 – Avaliação de risco cardiovascular

| TANTO NA ABORDAGEM INICIAL, QUANTO NAS OCASIÕES DE MUDANÇA NA TARV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>› Escala de risco de Framingham</li> <li>› Níveis de lipídios</li> <li>› Presença de diabetes mellitus/resistência insulínica<sup>(a)</sup></li> <li>› Tabagismo</li> <li>› Hábitos alimentares</li> <li>› Atividade física</li> <li>› Pressão arterial basal</li> <li>› Circunferência abdominal</li> <li>› Índice de massa corpórea</li> </ul> |
| <b>Avaliar história familiar de doença coronariana ou doença vascular, hipertensão ou diabetes mellitus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> A dosagem da hemoglobina glicosilada (HbA1c) pode estar subestimada em até 1 ponto percentual na PVHIV. Por esse motivo, uma meta terapêutica mais baixa desse parâmetro é desejável, desde que o paciente não experimente hipoglicemia associada.

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

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

## 17.4 Manejo clínico da dislipidemia

O tratamento da dislipidemia tem por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares (incluindo mortalidade), bem como a prevenção de pancreatite aguda (associada a hipertrigliceridemia grave).

O tratamento da dislipidemia compreende duas condutas principais: não medicamentosa e medicamentosa.

*O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas "Dislipidemia: Prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite vigente", disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l3-cgceaf/11646-pcdt>>, apresenta informações detalhadas sobre diagnóstico, tratamento, critérios de inclusão para terapia, situações especiais, monitoramento e outros subsídios relevantes para o manejo dessa condição no Brasil.*

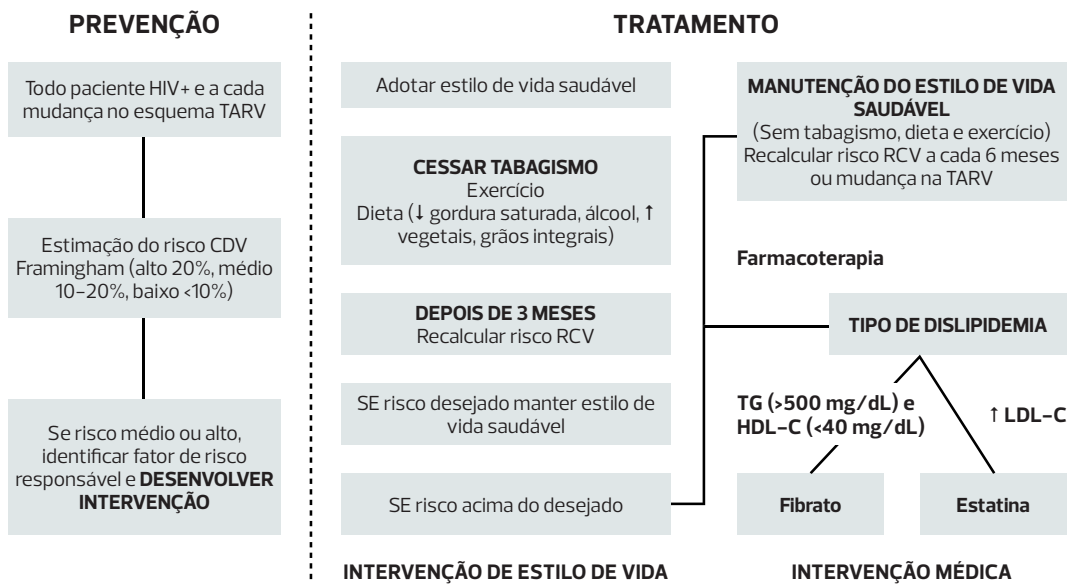
A seguir, apresentam-se algumas particularidades adicionais para o cuidado das PVHIV.

### 17.4.1 Manejo não farmacológico

A estratégia de prevenção às doenças cardiovasculares em PVHIV é semelhante à recomendada para a população em geral. Deve-se estimular a adoção de um estilo de vida saudável, incluindo alimentação equilibrada, prática de atividade física, perda de peso e interrupção do tabagismo.

O sumário das recomendações está esquematizado na 6.

Figura 6 – Esquema de prevenção cardiovascular em PVHIV



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## Orientação nutricional

Em pacientes com dislipidemia leve a moderada, as metas recomendadas podem ser atingidas com a utilização de medidas não farmacológicas simples, como mudança nos hábitos alimentares, prática de exercício físico e manutenção do peso ideal.

- › Limitar a ingestão de gorduras saturadas, colesterol e carboidratos refinados.
- › Limitar a ingestão total de gordura a <30% e o colesterol dietético a <300 mg/dia.
- › Reduzir o consumo de bebidas e alimentos açucarados.
- › Priorizar a ingestão de vegetais, frutas e grãos com fibras.
- › Priorizar o consumo de peixe, aves (sem pele) e carne magra.
- › Escolher e preparar alimentos com pouco ou nenhum sal. O objetivo é ingerir menos de 1.500mg de sódio por dia.

O Quadro 29 resume algumas recomendações dietéticas para pacientes com dislipidemia.

## Quadro 29 – Hipercolesterolemia: recomendações dietéticas

|                                                                                                                                             | PREFERIR                                       | CONSUMIR COM MODERAÇÃO                                                                     | EVITAR                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Cereais                                                                                                                                     | Grãos integrais (aveia, cevada, linhaça etc.)  | Pão refinado, arroz e massas, biscoitos, cereais açucarados                                | Pães doces, bolos, tortas, croissants                                 |
| Vegetais                                                                                                                                    | Vegetais crus e cozidos                        |                                                                                            | Vegetais preparados na manteiga ou creme                              |
| Legumes                                                                                                                                     | Todos, incluindo soja e proteína de soja       |                                                                                            |                                                                       |
| Frutas                                                                                                                                      | Frutas frescas ou congeladas                   | Frutas secas, geleia, compotas, sorvetes                                                   |                                                                       |
| Doces e adoçantes                                                                                                                           | Adoçantes não calóricos                        | Mel, chocolates (dar preferência a maior teor de cacau e evitar chocolate ao leite), doces | Bolos e sorvetes                                                      |
| Carnes e peixes                                                                                                                             | Peixes magros e oleosos, frango sem a pele     | Cortes de carne bovina magra, carne de porco, frutos do mar                                | Salsichas, salames, toucinho, costelas, vísceras                      |
| Alimentos lácteos e ovos                                                                                                                    | Leite e iogurte desnatados, clara de ovos      | Leite semidesnatado, queijos brancos e derivados magros                                    | Queijos amarelos e cremosos, gema de ovo, leite e iogurte integrais   |
| Molhos para temperar e cozinhar                                                                                                             | Vinagre, ketchup, mostarda, molhos sem gordura | Óleos vegetais, margarinas leves, molhos de salada, maionese                               | Manteiga, margarinas sólidas, gorduras de porco e trans, óleo de coco |
| Nozes e sementes                                                                                                                            |                                                | Todas                                                                                      | Coco, dendê                                                           |
| Preparo dos alimentos                                                                                                                       | Grelhados, cozidos e no vapor                  | Assados e refogados                                                                        | Fritos                                                                |
| <b>HIPERTRIGLICERIDEMIA</b>                                                                                                                 |                                                |                                                                                            |                                                                       |
| Evitar carboidratos refinados, <b>tais como pães brancos, arroz branco, biscoitos, bolachas, doces, bolos, açúcar e bebidas alcoólicas.</b> |                                                |                                                                                            |                                                                       |

Fonte: V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2013.

## Prática de atividade física

exercício aeróbio regular é uma intervenção eficaz no estilo de vida para melhorar a saúde e reduzir o RCV. O profissional de saúde deve incentivar a atividade física em todas as consultas, procurando identificar situações de exercício em que a PVHIV demonstre interesse e prazer e construindo um plano objetivo de realização em conjunto com o paciente. Atividades físicas não convencionais devem ser consideradas e sugeridas (ex.: danças, trilhas, artes marciais, jogos em grupo etc.).

A atividade física regular constitui medida auxiliar para o controle das dislipidemias. A prática de exercícios físicos aeróbios promove redução dos níveis plasmáticos de TG e aumento dos níveis de HDL colesterol, porém sem efeitos significativos sobre as concentrações de LDL colesterol. Dados recentes também comprovam que o exercício aeróbio regular (no mínimo cinco vezes na semana por 45 a 60 min, com a meta

de atingir FC máxima de 60% a 75%) melhora a capacidade fibrinolítica endotelial em PVHIV e proporciona uma redução do estresse oxidativo. A combinação de atividade física aeróbica e de resistência demonstra efeitos benéficos sobre a qualidade de vida, capacidade aeróbica e força muscular em pacientes com HIV.

## Interrupção do tabagismo

Uma importante característica observada em PVHIV é a alta prevalência do tabagismo, bem superior à da população geral. O tabagismo é a maior causa isolada evitável de adoecimento e mortes precoces em todo o mundo. É reconhecido como uma doença epidêmica que causa dependência física, psicológica e comportamental semelhante à que ocorre com o uso de outras drogas como álcool, cocaína e heroína. A dependência se dá pela presença da nicotina nos produtos à base de tabaco. O tabagismo também leva à redução na produção da adiponectina, gerando um aumento do risco de disfunção endotelial e de resistência à insulina.

A interrupção do tabagismo constitui medida fundamental e prioritária na prevenção primária e secundária da aterosclerose. Essa medida isolada já reduz consideravelmente o risco cardiovascular.

**O tratamento do tabagismo no Sistema Único de Saúde (SUS) é previsto no Programa Nacional de Controle do Tabagismo. Para mais informações, consultar: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa-nacional-control-tabagismo](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa-nacional-control-tabagismo)>.**

## Seleção do esquema ARV mais adequado

A escolha dos ARV para compor o esquema de tratamento inicial deve levar em conta, sempre que possível, a presença de comorbidades. Em pacientes com RCV pré-existente, não é aconselhável optar por drogas que acentuem a dislipidemia, ou que estejam associadas a maior risco de eventos dessa natureza. O mesmo vale para pacientes com comprometimento renal, diabetes ou alterações do metabolismo ósseo. A utilização de ARV sem impacto metabólico significativo pode minimizar o risco de eventos não infecciosos.

A troca de ARV associados a distúrbios metabólicos por outros metabolicamente neutros é recomendada, desde que essa modificação não aumente o risco de falha virológica (**ver Capítulos 12 – Eventos adversos dos ARV e 13 – Substituição de esquemas (switch) de TARV no contexto de supressão viral**).

## 17.4.2 Manejo farmacológico

Os medicamentos utilizados no tratamento da dislipidemia em PVHIV são os mesmos usados na população geral: **fibratos e estatinas**. Considerando-se que os triglicerídeos isoladamente não representam fator de RCV, o uso de fibratos deve ser instituído somente quando os valores de TG forem superiores a 500mg/dL. Entretanto, quando alterações menos acentuadas forem acompanhadas de DCV pré-existente, histórico familiar precoce de DCV e HDL abaixo de 40mg/dL, seu uso deve ser considerado. Em pacientes com valores baixos de HDL (<40mg/dL) e/ou valores altos de LDL (>130mg/dL), o uso de estatinas deve ser considerado.

O manejo farmacológico da dislipidemia, fármacos disponíveis, doses e monitoramento estão descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas "Dislipidemia: Prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite vigente", disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-pcdt>>.

Entretanto, algumas particularidades em PVHIV devem ser levadas em consideração, em especial as interações medicamentosas com os ARV (Quadro 30). **Ver também Capítulo 16 – Interações medicamentosas.**

**Quadro 30 – Uso de estatinas em pacientes em TARV**

|                                                                                                                                                                                                                        | ARV         | EFEITO NO ARV OU NA ESTATINA                                                           | DOSE E RECOMENDAÇÕES                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| LOVASTATINA                                                                                                                                                                                                            | Todos os IP | Aumento significativo dos níveis de lovastatina                                        | Não usar – CONTRAINDICADO                                                   |
| SINVESTATINA                                                                                                                                                                                                           | Todos os IP | Aumento significativo dos níveis de lovastatina                                        | Não usar – CONTRAINDICADO                                                   |
| ATORVASTATINA                                                                                                                                                                                                          | ATV e ATV/r | ↑possível atorvastatina                                                                | Iniciar com dose baixa (10mg)                                               |
|                                                                                                                                                                                                                        | DRV/r       | DRV/r com atorvastatina 10mg similar a 40mg de atorvastatina administrada isoladamente | Iniciar com dose baixa (10mg) e não exceder 20mg/dia                        |
|                                                                                                                                                                                                                        | LPV/r       | LPV/r ↑atorvastatina                                                                   | Uso com cautela e menor dose possível (não exceder 20mg/dia)                |
|                                                                                                                                                                                                                        | TPV/r       | ↑atorvastatina                                                                         | Não usar – CONTRAINDICADO                                                   |
| PRAVASTATINA                                                                                                                                                                                                           | ATV/r       | Ausência de dados                                                                      | Uso com cautela, menor dose possível. Monitorar eficácia e eventos adversos |
|                                                                                                                                                                                                                        | DRV/r       | ↑pravastatina após única dose de pravastatina                                          | Uso com cautela, menor dose possível. Monitorar eficácia e eventos adversos |
|                                                                                                                                                                                                                        | LPV/r       | ↑pravastatina 33%                                                                      | Não é necessário ajuste de dose                                             |
| Todos os IP/r: contraindicado o uso com lovastatina ou sinvastatina.<br>ITRNN (EFV, ETR, NVP): uso com cautela com sinvastatina, pravastatina ou lovastatina.<br>DTG, RAL: ausência de interações com hipolipemiantes. |             |                                                                                        |                                                                             |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

*A associação de fibrato com estatina aumenta o risco de rabdomiólise e sua utilização deve ser rigorosamente monitorada.*





# 18

## LIPODISTROFIA

*A lipodistrofia é um grupo de desordens do tecido adiposo caracterizadas pela alteração seletiva de gordura de várias partes do corpo. A redistribuição de gordura pode acontecer em conjunto com alterações metabólicas, sendo esse padrão semelhante ao observado na SMet.*

A lipodistrofia tem um impacto importante na qualidade de vida das PVHIV, causando-lhes problemas físicos, psicológicos e sociais. A adesão à TARV tende a diminuir ao longo do tempo, após o diagnóstico de lipodistrofia.

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

### 18.1 Manifestações clínicas

As alterações corporais compreendem:

- › **Lipoatrofia:** redução da gordura em regiões periféricas, como braços, pernas, face e nádegas, podendo apresentar proeminência muscular e venosa relativa (**Fotos A, B, C, E, F, H e K**);

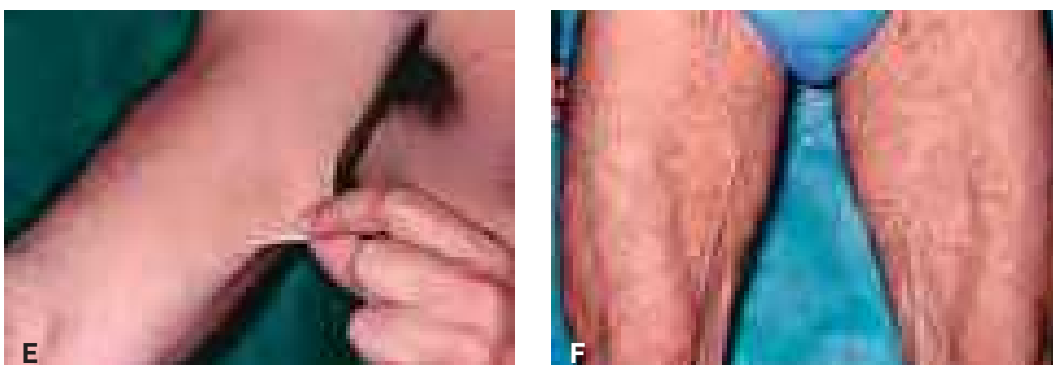
- › **Lipo-hipertrofia ou lipoacumulação:** acúmulo de gordura na região abdominal, presença de gibosidade dorsal, "ginecomastia" nos homens e aumento de mamas em mulheres e acúmulo de gordura em diversos locais do corpo, como as regiões submentoniana e pubiana, entre outras (**Fotos D, G, I, J**);
- › **Forma mista:** associação de lipoatrofia e lipo-hipertrofia.



Fotos A, B e C – Lipoatrofia facial.



Foto D – Lipoacumulação gibocervical (giba).



Fotos E e F – Perda de tecido subcutâneo em membros superiores e inferiores.

Não há consenso na literatura quanto à definição de lipodistrofia em pacientes com HIV. O diagnóstico da lipodistrofia associada ao HIV é baseado na concordância entre as queixas relatadas pelo paciente e a avaliação feita pela equipe de saúde. Além do exame clínico, há algumas ferramentas que podem ser utilizadas no diagnóstico, como a antropometria, a impedância bioelétrica e os exames de imagem: densitometria, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética.

## 18.2 Recomendações em relação ao tratamento da lipodistrofia

Várias opções terapêuticas têm sido exploradas com diversos graus de sucesso:

- › Mudanças no estilo de vida (exercício físico, orientação nutricional);
- › Redução da exposição aos ARV (modificação da TARV: somente indicada para a lipoatrofia associada aos ITRN – AZT);
- › Tratamento farmacológico para as alterações metabólicas;
- › Tratamentos cirúrgicos.

O Brasil foi o primeiro país a oferecer gratuitamente cirurgias reparadoras para portadores de HIV com lipodistrofia. O tratamento cirúrgico ou ambulatorial das alterações corporais decorrentes da lipodistrofia para PVHIV em uso de TARV foi incluído no SUS em 2004 e contempla os seguintes procedimentos:

- › Preenchimento facial com polimetilmetacrilato – PMMA;
- › Lipoaspiração de giba ou região submandibular;
- › Lipoaspiração de parede abdominal ou dorso em pacientes;
- › Lipoenxertia de glúteo;
- › Preenchimento facial com tecido gorduroso;
- › Reconstrução glútea e/ou perianal, com lipoenxertia ou PMMA;
- › Redução mamária;
- › Tratamento da ginecomastia ou pseudoginecomastia.

## 18.2.1 Critérios de inclusão de pacientes para o tratamento cirúrgico ou ambulatorial das alterações corporais da lipodistrofia

- › Paciente com diagnóstico de HIV/aids e lipodistrofia decorrente do uso de ARV; e
- › Pacientes em TARV por pelo menos 12 meses; e
- › Pacientes sem manifestações clínicas sugestivas de imunodeficiência nos últimos seis meses; e
- › Pacientes clinicamente estáveis e controlados do ponto de vista de comorbidades; e
- › Pacientes com os seguintes resultados clínico-laboratoriais:
  - a. LT-CD4+ acima de 200 céls/mm<sup>3</sup>;
  - b. CV-HIV abaixo de 1.000 cópias/mL, em duas medidas consecutivas com intervalo maior ou igual a seis meses;
  - c. Parâmetros clínico-laboratoriais que preencham os critérios necessários e suficientes de segurança para qualquer procedimento cirúrgico.

## 18.2.2 Critérios de exclusão de pacientes para o tratamento cirúrgico ou ambulatorial das alterações corporais da lipodistrofia

### A. Gerais

- a. Qualquer condição clínica ou comorbidade descompensada nos últimos seis meses que confira aumento de risco ao procedimento;
- b. Qualquer tratamento concomitante com anticoagulantes, imunomoduladores, imunossuppressores e/ou quimioterápicos;

- c. Contagem de LT-CD4+ abaixo de 200 céls/mm<sup>3</sup> (exame obtido no máximo em 120 dias anteriores ao procedimento) ou a critério médico;
- d. Estar na vigência de IO, em tratamento de neoplasia ou com doença reumática em atividade, nos últimos 120 dias.

## B. Para o preenchimento facial

- e. Presença de sinais de infecções bacterianas ou virais em qualquer sítio anatômico (face, cavidade oral, trato respiratório superior etc.);
- f. Plaquetas abaixo de 75.000/mL;
- g. Coinfecção por hepatite C em uso ou em programação de uso de interferon;
- h. Gestantes.

### Fotos G, H, I, J e K – Pré e pós-operatório do tratamento da lipo-hipertrofia e lipoatrofia



**Fotos G** – Correção de giba e dorso



Hospital Heliópolis

**Fotos H** - Reconstituição glútea



Hospital Heliópolis

**Fotos I** – Correção submentoniana



Hospital Heliópolis

**Fotos J** – Redução de mamas



**Fotos K** – Preenchimento facial

### 18.2.3 Relação entre lipodistrofia e ARV

Apesar dos relatos iniciais de uma associação entre os IP e a lipodistrofia, não se tardou a observar que outros medicamentos também estavam implicados no desenvolvimento dessa síndrome. Em geral, os análogos timidínicos, especialmente d4T e AZT, estão associados com lipoatrofia e os IP com lipo-hipertrofia.

*Com o decorrer do tempo, tornou-se claro que os componentes da lipodistrofia são resultantes de processos parcialmente independentes. Antirretrovirais diferentes estão associados a vários tipos e graus de toxicidade e a síndrome da lipodistrofia é o resultado de uma complexa interação entre diversos fatores.*

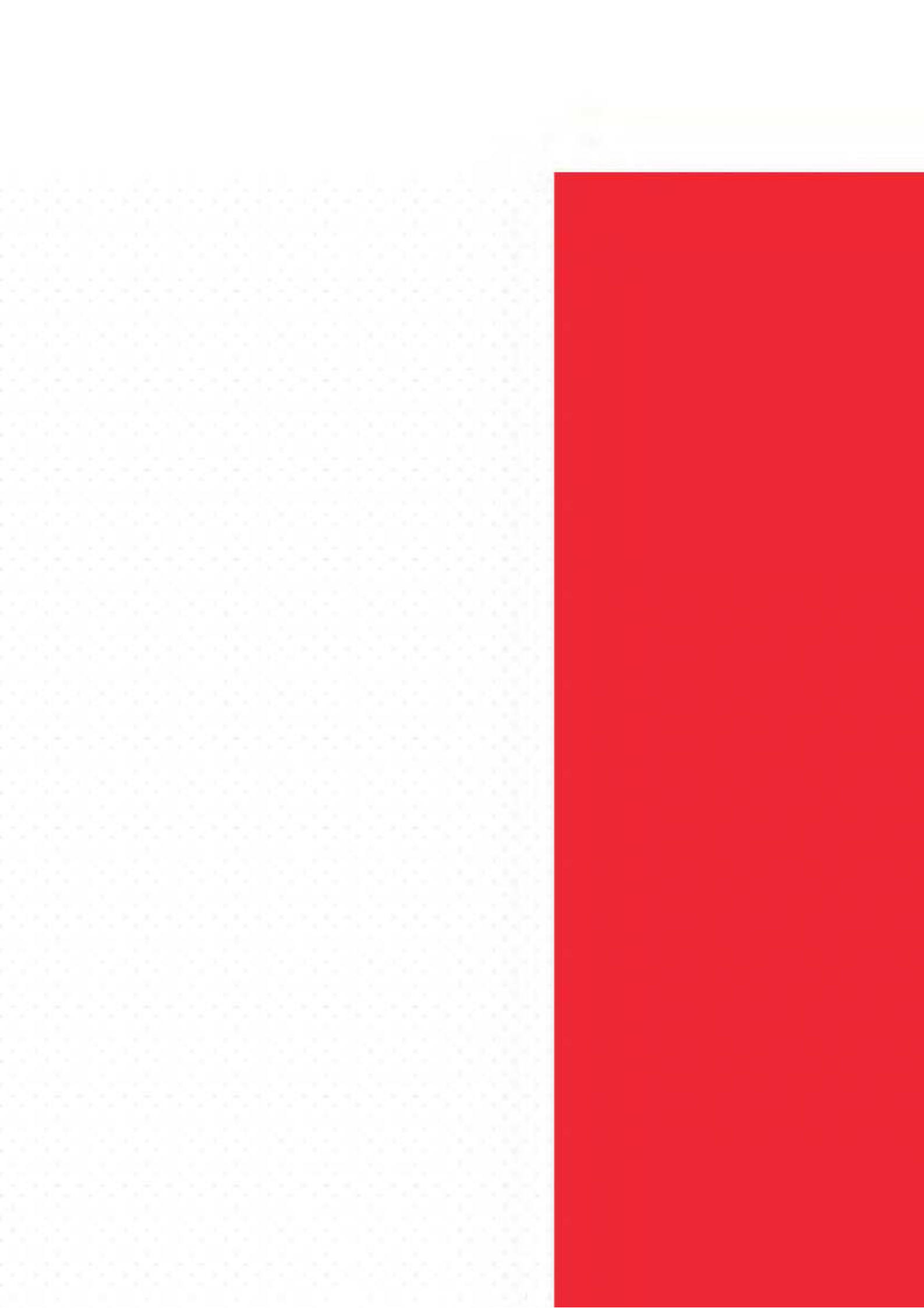
No Quadro 31, apresentam-se as diferentes classes de ARV e seus efeitos sobre o metabolismo e a distribuição de gordura nas PVHIV.

**Quadro 31 – Medicamentos antirretrovirais e seus efeitos metabólicos e na distribuição de gordura**

| CLASSE            | ARV                          | ABREVIATURA | LIPOATROFIA | LIPO-HIPERTROFIA | DISLIPIDEMIA | RESISTÊNCIA À INSULINA |
|-------------------|------------------------------|-------------|-------------|------------------|--------------|------------------------|
| ITRN              | Estavudina                   | d4T         | +++         | ++               | ++           | ++                     |
|                   | Zidovudina                   | AZT         | ++          | +                | +            | ++                     |
|                   | Didanosina                   | ddl         | +/-         | +/-              | +            | +                      |
|                   | Lamivudina                   | 3TC         | 0           | 0                | +            | 0                      |
|                   | Abacavir                     | ABC         | 0           | 0                | +            | 0                      |
|                   | Tenofivir                    | TDF         | 0           | 0                | 0            | 0                      |
|                   | Entricitabina                | FTC         | 0           | 0                | 0            | 0                      |
| ITRNN             | Efavirenz                    | EFV         | +/-         | +/-              | ++HDL↑       | +                      |
|                   | Nevirapina                   | NVP         | 0           | 0                | +HDL↑        | 0                      |
| IP                | Ritonavir                    | RTV         | +/-         | +                | +++          | ++                     |
|                   | Indinavir                    | IDV         | +/-         | +                | +            | +++                    |
|                   | Nelfinavir                   | NFV         | +/-         | +                | ++           | +                      |
|                   | Lopinavir                    | LPV         | +/-         | +                | ++           | ++                     |
|                   | Amprenavir/<br>fosamprenavir | APV/FPV     | +/-         | +                | +            | +/-                    |
|                   | Saquinavir                   | SQV         | +/-         | +                | +/-          | +/-                    |
|                   | Atazanavir                   | ATV         | 0           | ++               | +/-          | 0                      |
|                   | Darunavir                    | DRV         | 0           | +                | +/-          | +/-                    |
| Inibidor de fusão | Enfuvirtida                  | T20         | ?           | ?                | 0            | 0                      |
| Inibidor CCR5     | Maraviroque                  | MVC         | ?           | ?                | 0            | 0                      |
| INI               | Raltegravir                  | RAL         | ?           | ?                | 0            | 0                      |

Fonte: Adaptado de Caron-Debarle et al, 2010.







# 19

## ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS ASSOCIADAS AO HIV/AIDS

### 19.1 Epidemiologia e classificação

A introdução da TARV diminuiu a incidência da maioria das doenças neurológicas oportunistas em pacientes infectados pelo HIV. Entretanto, as alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND), permanecem com prevalência significativa, variando de 30% a 70%, mesmo em indivíduos em uso de ARV. Ao longo dos anos, o perfil clínico das manifestações neurocognitivas mudou, caracterizando-se por uma incidência reduzida de HAD e maior frequência das formas mais brandas, MND e ANI.

A classificação das HAND depende basicamente de duas variáveis: avaliação neuropsicológica e avaliação do impacto da doença nas atividades da vida diária (Quadros 32 e 33).

**Quadro 32 – Classificação das alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND)**

|                                                       |                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| › <b>Alteração neurocognitiva assintomática (ANI)</b> | Alteração em $\geq 2$ domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, sem interferência funcional nas atividades instrumentais da vida diária |
| › <b>Desordem neurocognitiva leve/moderada (MND)</b>  | Alteração em $\geq 2$ domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, com interferência funcional nas atividades instrumentais da vida diária |
| › <b>Demência associada ao HIV (HAD)</b>              | Alterações graves em $\geq 2$ domínios cognitivos, com marcada interferência funcional nas atividades instrumentais da vida diária               |

Fonte: Adaptado de Antinori, A. 2007.

### Quadro 33 – Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária

|                                                |                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>[A] Em relação ao uso de telefone:</b>      | 3 = recebe e faz ligações sem assistência<br>2 = necessita de assistência para realizar ligações telefônicas<br>1 = não tem o hábito ou é incapaz de usar o telefone  |
| <b>[B] Em relação às viagens:</b>              | 3 = realiza viagens sozinho<br>2 = somente viaja quando tem companhia<br>1 = não tem o hábito ou é incapaz de viajar                                                  |
| <b>[C] Em relação à realização de compras:</b> | 3 = realiza compras quando é fornecido transporte<br>2 = somente faz compras quando tem companhia<br>1 = não tem o hábito ou é incapaz de realizar compras            |
| <b>[D] Em relação ao preparo de refeições:</b> | 3 = planeja e cozinha refeições completas<br>2 = prepara somente refeições pequenas ou quando tem ajuda<br>1 = não tem o hábito ou é incapaz de preparar refeições    |
| <b>[E] Em relação ao trabalho doméstico:</b>   | 3 = realiza tarefas pesadas<br>2 = realiza tarefas leves, precisando de ajuda nas pesadas<br>1 = não tem o hábito ou é incapaz de realizar trabalhos domésticos       |
| <b>[F] Em relação ao uso de medicamentos:</b>  | 3 = faz uso de medicamentos sem assistência<br>2 = necessita de lembretes ou de assistência<br>1 = é incapaz de controlar sozinho o uso de medicamentos               |
| <b>[G] Em relação ao manuseio de dinheiro:</b> | 3 = paga contas sem auxílio<br>2 = necessita de assistência para pagar contas<br>1 = não tem o hábito de lidar com dinheiro ou é incapaz de manusear dinheiro, contas |
| <b>Pontuação total:</b>                        |                                                                                                                                                                       |

Fonte: Adaptado de Lopes dos Santos e Virtuoso Junior, 2008.

Nota:

Interpretação da Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária. O escore final consiste na somatória dos itens A–G. O escore máximo é de 21 pontos. Classificação: Dependência total:  $\leq 7$ ; Dependência parcial:  $>7$  a  $<21$ ; Independência: 21. Para pacientes que normalmente não realizam as atividades dos itens D–E, considerar o máximo escore possível de 15 e usar a seguinte classificação: Dependência total:  $\leq 5$ ; Dependência parcial:  $>5$  a  $<15$ ; Independência: 15.

Os principais fatores de risco associados às HAND são:

- › Nadir de LT-CD4+ abaixo de 350 céls/mm<sup>3</sup> ou LT-CD4+ atual abaixo de 350 céls/mm<sup>3</sup>;
- › Idade superior a 50 anos;
- › Coinfecção pelo vírus da hepatite C;
- › Fatores de risco para doença cerebrovascular: diabetes ou resistência à insulina;
- › Hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade;

- › Nível de escolaridade baixo;
- › Comorbidades psiquiátricas: depressão, ansiedade, transtorno bipolar.

## 19.2 História natural das alterações neurocognitivas

As HAND são caracterizadas por evolução progressiva, variando de meses a anos. Na ANI, as alterações são notadas apenas no teste neuropsicológico, sem haver interferência nas atividades da vida diária. Embora pacientes com ANI possam evoluir para formas sintomáticas, o significado clínico dessa categoria ainda é controverso e está geralmente restrito à pesquisa. Já na MND, nota-se alteração nas atividades instrumentais da vida diária, além das alterações no teste neuropsicológico. Em geral, mudanças sutis na função cognitiva são observadas, podendo haver apatia e irritabilidade. A apresentação mais grave da HAND é a HAD, que constitui uma síndrome que engloba sintomas cognitivos mais impactantes e deficiência em habilidades motoras. Classicamente, pacientes com HAD apresentam déficit de atenção, sintomas depressivos e alterações psicomotoras, compostas por lentificação psicomotora, disdiadococinesia, hiperreflexia e marcha espástica. Em estágio avançado da doença, o paciente é incapaz de realizar atividades simples de forma independente e apresenta intensa dificuldade motora, podendo mostrar, concomitantemente, mielopatia e/ou neuropatia periférica.

## 19.3 Impacto da TARV na história natural das alterações neurocognitivas

A TARV mudou o curso da história natural das HAND, estabilizando ou melhorando a maioria dos casos mais graves. O início precoce da TARV constitui a melhor estratégia preventiva, evitando-se o baixo nadir de LT-CD4+ (menor valor da contagem de LT-CD4+ da PVHIV), considerado o principal fator de risco associado às HAND.

## 19.4 Abordagem diagnóstica

### 19.4.1 Triagem das HAND

Recomenda-se o rastreio das alterações cognitivas no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, antes do início da TARV e depois, anualmente (em pacientes com fatores de risco para HAND, a triagem pode ser realizada em intervalos de seis meses):

- › **Alterações de memória** ("Você tem perda de memória frequente? Costuma se esquecer de eventos especiais ou encontros, inclusive os mais recentes?");
- › **Lentificação psicomotora** ("Você sente que está mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas?"); e
- › **Falhas na atenção** ("Você tem dificuldades para prestar atenção, por exemplo, para conversar, ler um jornal ou assistir a um filme?").

A triagem também deve ser realizada caso haja evidência de piora clínica. Se pelo menos uma das respostas às perguntas acima for consistentemente afirmativa, recomenda-se continuar com outras avaliações.

### 19.4.2 Avaliação para depressão

Como a depressão é uma condição bastante prevalente e causadora de impacto na função cognitiva, é fundamental avaliar o paciente quanto à sua presença no momento da investigação das HAND. Contudo, há possibilidade de coexistência dos transtornos (depressão e HAND).

### 19.4.3 Diagnóstico confirmatório





#### Avaliação neuropsicológica

A confirmação do diagnóstico e classificação das HAND é feita por meio de uma avaliação neuropsicológica formal, que deve ser realizada por profissionais treinados, com duração de aproximadamente duas horas. A avaliação neuropsicológica deve ser sempre complementada com ferramentas que avaliam as atividades instrumentais da vida diária (IADL, *instrumental activities of daily living*) (Quadro 33).

Em contextos de impossibilidade de avaliação neuropsicológica formal, sugere-se utilizar a *International HIV Dementia Scale* (IHDS) (Quadro 34). Essa escala é uma ferramenta desenhada inicialmente para a triagem, que pode ser aplicada em poucos minutos, não sofre influência da escolaridade e foi validada transculturalmente. Com nota de corte  $\geq 11$ , pode ser útil no diagnóstico de HAD ou MND. Nesse cenário, a avaliação das IADL é fundamental para complementar a informação proporcionada pela IHDS (Figura 7).

É importante lembrar que o resultado do Mini-Exame do Estado Mental, classicamente utilizado como ferramenta de triagem para demências corticais do tipo Alzheimer, pode ser normal em pacientes com HAND.

#### Quadro 34 – *International HIV Dementia Scale*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Registro de memória: mencione 4 palavras que o paciente deverá recordar (cão, chapéu, feijão, vermelho). Enuncie cada palavra em 1 segundo. Depois, peça para o paciente repetir as 4 palavras que você acabou de mencionar. Repita as palavras que o paciente não lembrou imediatamente. Explique ao paciente que você perguntará por essas palavras alguns minutos depois.                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>1.</b> Rapidez motora: solicite que o paciente bata os dois primeiros dedos da mão não dominante tão ampla e rapidamente quanto possível.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Pontuação:</p> <p>4 = 15 em 5 segundos</p> <p>3 = 11-14 em 5 segundos</p> <p>2 = 7-10 em 5 segundos</p> <p>1 = 3-6 em 5 segundos</p> <p>0 = 0-2 em 5 segundos</p>                                        |                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>2.</b> Rapidez psicomotora: o paciente deverá realizar os seguintes movimentos com a mão não dominante tão rápido quanto possível:</p> <p><b>1)</b> Apertar a mão em punho sobre uma superfície plana;</p> <p><b>2)</b> Colocar a mão sobre uma superfície plana com a palma para baixo; e</p> <p><b>3)</b> Posicionar a mão perpendicularmente à superfície plana, sobre o lado do quinto dedo.</p> <p>Demonstrar e solicitar que o paciente pratique duas vezes esses movimentos.</p> | <p>Pontuação:</p> <p>4 = 4 sequências em 10 segundos</p> <p>3 = 3 sequências em 10 segundos</p> <p>2 = 2 sequências em 10 segundos</p> <p>1 = 1 sequência em 10 segundos</p> <p>0 = incapaz de realizar</p> | <br><br> |
| <p><b>3.</b> Memória: perguntar ao paciente pelas 4 palavras mencionadas ao início dessa parte da avaliação. Para as palavras não recordadas, mencionar uma chave semântica, por exemplo: animal (cão), peça de roupa (chapéu), alimento (feijão), cor (vermelho).</p>                                                                                                                                                                                                                        | <p>Pontuação:</p> <p>1 ponto para cada palavra lembrada espontaneamente</p> <p>0,5 ponto para cada palavra lembrada após a pista semântica (máximo: 4 pontos)</p>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Pontuação total:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Fonte: Adaptado de Sackor et al., 2005.

Nota:

Interpretação da *International HIV Dementia Scale*: o escore final consiste na somatória dos itens 1-3. O escore máximo é de 12 pontos. Pacientes com pontuações  $\leq 11$  podem sugerir HAD ou MND.

## 19.4.4 Avaliação de potenciais fatores de confusão

Os pacientes com infecção pelo HIV apresentam uma alta prevalência de condições ou comorbidades que podem explicar parcial ou completamente o déficit cognitivo e confundir o diagnóstico das HAND. Portanto, é fundamental avaliar possíveis doenças neurológicas e psiquiátricas, uso de medicamentos psicotrópicos, álcool e drogas ilícitas, coinfeção com o vírus da hepatite C e presença de outras doenças vasculares, metabólicas ou degenerativas. Considerar que o antecedente de uma ou mais dessas doenças ou condições pode justificar as alterações neurocognitivas atuais e complicar ou impossibilitar o diagnóstico das HAND.

### Exames de imagem e líquido cefalorraquiano

O exame de imagem (TC de crânio e/ou RM de encéfalo) auxilia no diagnóstico da HAND. Entretanto, nenhum achado é patognomônico dessa condição. O exame de imagem auxilia na avaliação dos casos, excluindo diagnósticos alternativos, além de poder demonstrar as alterações mais comuns das HAND.

O achado radiológico mais frequente é a redução do volume encefálico (atrofia), em especial da substância branca, núcleo caudado e cortical. Alguns indivíduos com HAND, especialmente os que apresentam HAD, podem apresentar, na RM, hiperintensidades difusas nas regiões periventriculares, evidenciadas nas sequências ponderadas em T2 e FLAIR. Essas alterações, apesar de consistentes com o diagnóstico das HAND, não são específicas dessa condição. Os principais padrões de imagem encontrados nas manifestações neurológicas mais comuns associadas ao HIV encontram-se no Quadro 35.

**Quadro 35 – Características neurorradiológicas mais comuns da demência pelo HIV e das principais IO do SNC em PVHIV**

| DOENÇA                                    | PADRÃO                       | EFEITO DE MASSA | REALCE PELO CONTRASTE | LOCALIZAÇÃO CARACTERÍSTICA                    |
|-------------------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------------------------|
| HAND                                      | Difuso, mal definidas        | Ausente         | Ausente               | Substância branca profunda                    |
| Toxoplasmose cerebral                     | Focal ou multifocal          | Presente        | Presente              | Gânglios da base, lobos frontais e parietais  |
| Tuberculomas                              | Focal ou multifocal          | Presente        | Presente              | Base de crânio, transição córtico-subcortical |
| Linfoma primário do SNC                   | Focal ou multifocal          | Presente        | Presente              | Periventricular                               |
| Criptococose                              | Multifocal ("pseudo-cistos") | Ausente         | Ausente               | Gânglios da base                              |
| Leucoencefalopatia multifocal progressiva | Focal ou multifocal          | Ausente         | Ausente               | Substância branca subcortical                 |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.



A análise do LCR constitui uma ferramenta para exclusão de diagnósticos diferenciais, como IO. Adicionalmente, quando indicados e disponíveis, o LCR permite avaliar marcadores virológicos (por exemplo, CV-HIV).

Um cenário que requer destaque são os escapes liquóricos, que podem ser definidos como a presença de CV acima de 50 cópias/mL no LCR e CV plasmática abaixo de 50 cópias/mL, ou tanto CV-HIV liquórica e plasmática acima de 50 cópias/mL, com CV liquórica acima de  $0,5 \log_{10}$  ou o dobro daquela encontrada no plasma. O escape liquórico pode acontecer em três cenários, descritos no Quadro 36. Deles, o mais importante é o escape liquórico neurossintomático.

As manifestações clínicas não são específicas, e incluem alterações neurocognitivas, síndrome cerebelar, déficits focais sensitivos ou motores, crises convulsivas, alterações de comportamento e síndrome meningea ou meningoencefálica. Os fatores de risco para escape liquórico são: história longa de infecção pelo HIV, baixo nadir de LT-CD4+, história de demência, TARV com penetração baixa no SNC, presença de mutações associadas à resistência do HIV aos ARV e problemas de adesão à TARV.

**Quadro 36 – Classificação do escape liquórico**

|                                           | FISIOPATOLOGIA                                                    | APRESENTAÇÃO NEUROLÓGICA                                                 | CV-HIV PLASMÁTICA (CÓPIAS/ML) | CV-HIV LIQUÓRICA (CÓPIAS/ML)                           |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Escape liquórico assintomático</b>     | Equivalente a blips plasmáticos?                                  | Estável ou assintomático; achado incidental em coortes ou outros estudos | <50                           | 50–200 <sup>(a)</sup>                                  |
| <b>Escape liquórico neurossintomático</b> | Falha virológica compartimentalizada no SNC                       | Manifestações neurológicas novas ou progressivas                         | <50 ou 50–500                 | >50 ou $>0,5 \log_{10}$ ou >2 vezes o valor plasmático |
| <b>Escape liquórico secundário</b>        | Replicação viral no SNC associada a outra infecção com inflamação | Infecção causando manifestações neurológicas                             | <50 ou 50–500                 | >50 ou >valor plasmático                               |

Fonte: Adaptado de Ferreti et al., 2015.

<sup>(a)</sup> Ocasionalmente maior.

## 19.5 Tratamento das HAND

A TARV direcionada a pacientes com formas sintomáticas de HAND (MND e HAD) consiste na inclusão de medicamentos potencialmente neuroativos. Podem-se definir esses medicamentos como aqueles que demonstram (i) boa penetração liquórica ou (ii) comprovada eficácia na função cognitiva em curto prazo (três a seis meses) ou queda da CV-HIV liquórica. No Quadro 37, apresentam-se os ARV potencialmente neuroativos. Cabe lembrar que EFV deve ser usado com cautela em pacientes com HAND sintomática já que seus efeitos neuropsiquiátricos podem confundir a avaliação terapêutica.

### Quadro 37 – Antirretrovirais potencialmente neuroativos

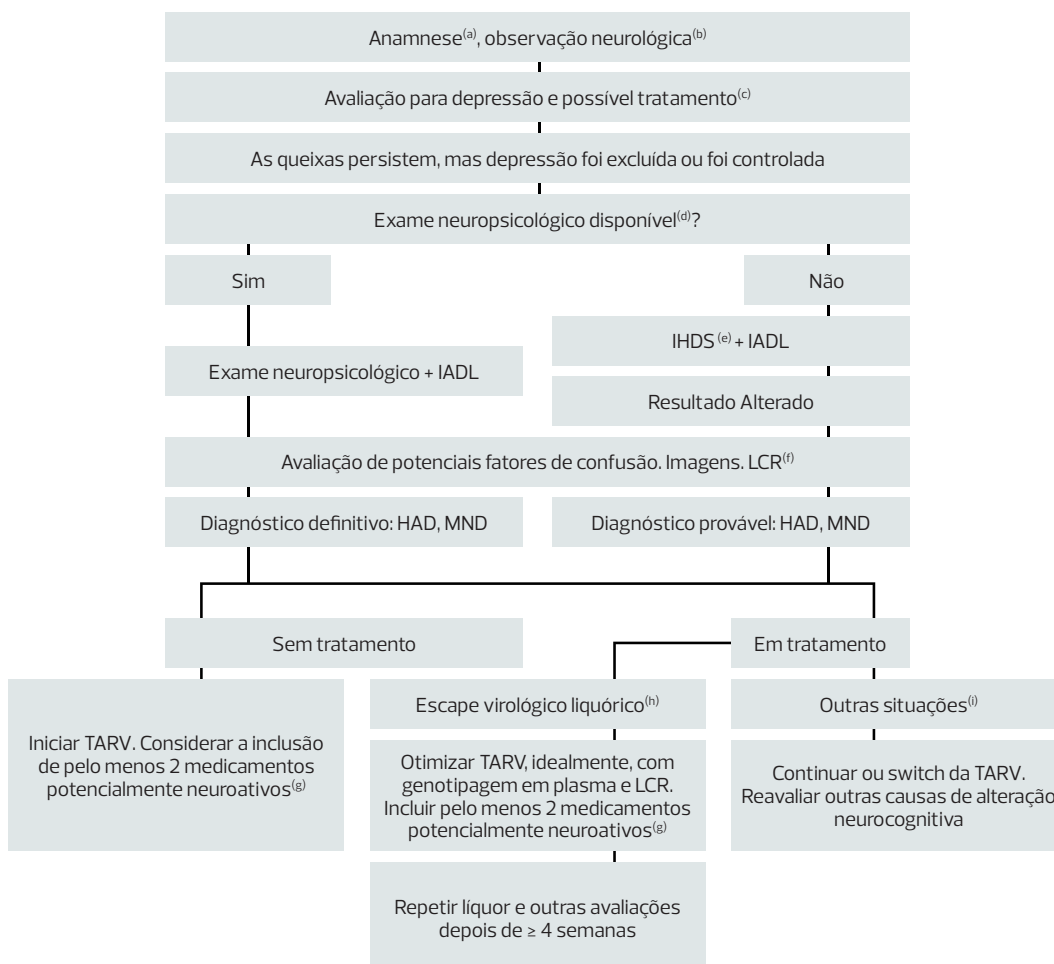
| CLASSE  | DEMONSTRADA PENETRAÇÃO LIQUÓRICA | DEMONSTRADA EFICÁCIA CLÍNICA |
|---------|----------------------------------|------------------------------|
| ITRN    | AZT, ABC                         | AZT, ABC                     |
| ITRNN   | EFV, NVP                         |                              |
| IP/r    | LPV/r, DRV/r                     | LPV/r                        |
| INI     | DTG                              |                              |
| Ant CC5 | MVC                              |                              |

Fonte: Adaptado de Letendre S., 2008.

Recomenda-se que, no tratamento das formas sintomáticas das HAND e no escape liquórico do HIV, a TARV contenha pelo menos dois ARV potencialmente neuroativos. Recomenda-se estruturar esquema de resgate baseado no histórico terapêutico e exames laboratoriais (LT-CD4+ e CV-HIV). Médicos Referência em Genotipagem podem auxiliar na composição do esquema ARV de resgate (Figura 7).

Conduas ativas e eficazes sobre as comorbidades associadas (controle da hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, hepatite C, ansiedade e depressão) e modificações dos fatores ligados ao estilo de vida (dieta, atividade física, tabagismo, consumo de álcool, uso de drogas ilícitas) são benéficos nos pacientes com manifestações neurocognitivas. Para os casos sintomáticos, a reabilitação cognitiva, se disponível, apresenta benefícios promissores.

**Figura 7 – Algoritmo diagnóstico e terapêutico das formas sintomáticas (MND e HAD) das alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND)**



Fonte: Adaptado de *European AIDS Clinical Society*.

<sup>(a)</sup> Tem como objetivo questionar ativamente a presença de alterações de memória ("Você tem perda de memória frequente? Costuma se esquecer de eventos especiais ou encontros, inclusive aqueles mais recentes?"), lentificação psicomotora ("Você sente que está mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas?") e falhas de atenção ("Você tem dificuldades para prestar atenção, por ex., para conversar, ler um jornal ou assistir a um filme?"), caso as queixas não sejam espontâneas no atendimento. As perguntas devem ser formuladas na primeira consulta, antes do início ou troca da TARV e depois, anualmente.

<sup>(b)</sup> Observar possíveis alterações de atenção, concentração, coerência e adequação. Lembrar que o exame neurológico se inicia com *facies*, atitude e marcha.

<sup>(c)</sup> Considerar a depressão como fator das queixas cognitivas, mas prosseguir na investigação. Revisar informação sobre depressão no Capítulo 20 – Avaliação e manejo em saúde mental para PVHIV.

<sup>(d)</sup> A avaliação neuropsicológica (NP) formal deve ser direcionada às alterações neurocognitivas do tipo subcortical.

<sup>(e)</sup> Na impossibilidade de NP formal, uma pontuação  $\leq 11$  na IHDS pode sugerir HAD ou MND (ver Quadro 34). Complementar com a avaliação de atividade de vida diária (ver Quadro 33).

<sup>(f)</sup> Avaliar imagens (RM ou, alternativamente, TC). LCR para excluir IO, segundo o caso e, se disponível, CV do HIV. Excluir condições ou doenças que possam confundir o diagnóstico das HAND.

<sup>(g)</sup> Os ARV potencialmente neuroativos que demonstram clara penetração líquórica são: AZT, ABC, LPV/r, DRV/r, EFV, NVP, DTG, MVC. Os antirretrovirais com eficácia clínica provada são: AZT, ABC e LPV/r.

<sup>(h)</sup> O escape líquórico virológico pode ser definido como a presença de CV  $> 50$  cópias/mL e CV plasmática  $< 50$  cópias/mL ou tanto CV líquórica e plasmática  $> 50$  cópias/mL, com CV líquórica  $> 0,5 \log_{10}$  ou o dobro daquela encontrada no plasma.

<sup>(i)</sup> Incluem todas as situações que não preencham a definição de escape líquórico virológico. Abreviações: IHDS = *International HIV Dementia Scale*; HAD = *HIV-associated dementia*; MND = *mild neurocognitive disorder*; IADL = *instrumental activities of daily living*.



# 20

## AVALIAÇÃO E MANEJO EM SAÚDE MENTAL PARA PVHIV

Sabe-se que a ocorrência de alguns transtornos psíquicos é mais frequente em PVHIV que na população geral. Duas possibilidades importantes podem explicar esse fato: pessoas com transtornos mentais são mais vulneráveis à exposição ao HIV e a infecção pelo HIV ou a aids contribuem para o surgimento ou desencadeamento de problemas psíquicos. Além disso, as PVHIV estão mais vulneráveis a diversos problemas relacionados ao modo de percepção e interpretação das complicações de saúde a que estarão sujeitas. Ao estresse determinado pelos receios de sofrimento, perdas e morte somam-se os efeitos da estigmatização por parte daqueles com quem convivem e da sociedade de modo geral. Ainda há necessidade de ampla divulgação de informações adequadas sobre a infecção, a aids, as doenças decorrentes ou associadas e os riscos reais para as PVHIV.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos psíquicos, estão os efeitos diretos do vírus, as IO que acometem o SNC, a cronicidade e a gravidade da doença, os eventos adversos do tratamento e as limitações sociais e afetivas (como dificuldades relativas às atividades profissionais, aos relacionamentos sexuais/amorosos, à decisão de ter ou não filhos, e outras).

Os transtornos psíquicos em PVHIV podem aumentar a morbidade e mortalidade devida à infecção pelo HIV e seus desdobramentos de diversas maneiras, interferindo ou não na adesão ao tratamento. Ou seja, os problemas de saúde mental em PVHIV podem ter impacto negativo na evolução da infecção/doença, mesmo quando a pessoa acometida adere plenamente ao uso de TARV. Todavia, vale salientar que os potenciais prejuízos na adesão ao tratamento antirretroviral são significativos, podendo implicar pior evolução para o indivíduo e aumento do risco de transmissão da doença.

Nesse contexto, há que se valorizar especialmente os sintomas depressivos e ansiosos. Indivíduos com depressão, ansiedade generalizada, pânico e outros transtornos de ansiedade, além de síndromes psicóticas, apresentam mais chance de não aderirem ao tratamento em relação àqueles que apresentam outros transtornos psiquiátricos.

É muito importante, no tratamento de PVHIV, a investigação da possível existência de transtornos psíquicos previamente existentes à infecção pelo HIV, assim como a ocorrência de problemas de saúde mental na família dos indivíduos. Possivelmente, a infecção e o aparecimento de condições mórbidas relacionadas ao HIV podem desencadear ou fazer recrudescer doenças mentais controladas ou ainda não manifestadas.

*Identificar vulnerabilidades para as doenças mentais e a possibilidade de sua ocorrência, tratá-las ou compartilhar o cuidado com profissional ou equipe de saúde experiente na área, pode ter impacto positivo na saúde das PVHIV.*

Cada medicamento prescrito para tratar um transtorno psiquiátrico deve levar em conta todos os outros utilizados em concomitância, uma vez que algumas interações medicamentosas podem ser clinicamente significativas e colocar o usuário em situações de risco. Vale lembrar que nem toda interação farmacológica tem impacto clínico significativo. Assim, haverá interações em alguns casos, mas é possível usar o medicamento com cautela, observando as respostas positivas e negativas do usuário (ver Capítulo 16 – Interações medicamentosas).

As intervenções psicoterapêuticas, quando disponíveis, podem ser de grande auxílio como tratamento complementar para quase todos os transtornos psíquicos. Também poderão ser importantes para ajudar os usuários a lidarem de modo realista com a infecção pelo HIV, reduzindo o ônus carregado por essas pessoas, seus familiares e amigos. Outras formas de intervenção psicossocial, para além das psicoterapias, assim como atividades que ampliem as boas condições do viver, como exercícios físicos e estímulo para o lazer, podem contribuir para as boas condições de saúde geral, incluindo os aspectos mentais.

## 20.1 Depressão em PVHIV

A depressão é o diagnóstico psiquiátrico mais frequente em pessoas infectadas pelo HIV. Embora haja variação em resultados de estudos epidemiológicos, estima-se que as PVHIV tenham entre duas e sete vezes mais probabilidade de desenvolver depressão que a população geral.

Os sintomas mais comuns são:

|                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>› Tristeza;</li> <li>› Falta de motivação;</li> <li>› Diminuição da capacidade de sentir prazer com eventos anteriormente prazerosos;</li> <li>› Desânimo;</li> <li>› Fadiga;</li> <li>› Dificuldade de concentração;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>› Prejuízos de memória;</li> <li>› Apatia;</li> <li>› Pessimismo exagerado;</li> <li>› Sentimento de culpa;</li> <li>› Baixa autoestima;</li> <li>› Choro fácil, às vezes imotivado;</li> <li>› Alterações do apetite e do sono;</li> <li>› Diminuição da libido.</li> </ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nos casos mais graves, as pessoas desejam a morte, para deixarem de sofrer, ou mesmo podem ter ideação suicida (inclusive com elaboração de planos). Vale mencionar também que, em casos muito graves, as pessoas podem apresentar sintomas psicóticos, como ideação delirante e alucinações, que geralmente são de teor compatível com o rebaixamento do humor.

A presença de sintomas depressivos parece ter relação direta com a progressão da aids, sendo mais comuns em estágios mais avançados da doença. O diagnóstico de depressão nesses pacientes pode ser dificultado pelo fato de que alguns dos sintomas de depressão (anorexia, fadiga, fraqueza e perda de peso) podem coincidir com os da própria evolução da doença pelo HIV. Pessoas idosas e mulheres parecem ter vulnerabilidade maior para os sintomas depressivos entre as PVHIV.

Como regra, a **depressão maior** é uma síndrome que inclui pelo menos cinco sintomas concomitantes por um período de pelo menos duas semanas. Eventualmente, é possível que existam sintomas depressivos numericamente insuficientes para preencher critérios para o diagnóstico de depressão maior. Caso esses sintomas sejam significativamente intensos e sendo afastadas outras possíveis etiologias (hipotireoidismo, eventos adversos de medicamentos), pode-se considerar a possibilidade de tratamento farmacológico antidepressivo específico. Quando se detecta uma doença, uso de medicamento ou outra substância que possam justificar a existência de sintomas depressivos, é possível que o tratamento da condição de base, por si só, seja suficiente para debelar tais sintomas. Caso a única condição patológica em questão seja determinada pela infecção pelo HIV, deve-se considerar o tratamento farmacológico antidepressivo, a depender da quantidade, gravidade e duração dos sintomas.

A detecção e o tratamento adequado da depressão podem ser essenciais para melhorar as condições globais de bem-estar e saúde. A depressão tende a interferir na adesão ao tratamento, reduzindo a habilidade de tolerância a eventos adversos.

## O suicídio e a tentativa de suicídio em PVHIV

O risco de suicídio em PVHIV é maior que na população geral. Pacientes submetidos à TARV têm menor risco de cometer suicídio que aqueles que não fazem uso de ARV.

Os transtornos psiquiátricos mais frequentes associados à ideação e tentativa de suicídio são depressão, transtornos psicóticos, transtornos de personalidade, ansiedade e uso de substâncias psicoativas.

Sabe-se que os transtornos psiquiátricos são comumente subdiagnosticados nessa população. Uma das razões para tanto é a dificuldade em distinguir os sintomas das psicopatologias dos sintomas da aids ou dos efeitos adversos dos ARV.

A ideação suicida, com ou sem plano, tentativas anteriores de suicídio e história anterior de diagnósticos psiquiátricos são bons indicadores para investigar presença de comorbidades psiquiátricas, principalmente depressão.

*Diagnosticar e tratar precocemente os transtornos psiquiátricos é fundamental para garantir a qualidade de vida em PVHIV. Intervenções baseadas em estratégias de manejo e enfrentamento de estresse, busca por atividades prazerosas e planejamento de metas e projetos de vida têm mostrado resultados significativos na redução de sintomas de depressão e ideação suicida nas PVHIV.*

## Princípios do tratamento farmacológico da depressão em PVHIV

*O tratamento farmacológico da depressão deve considerar algumas particularidades nas PVHIV. Como regra, deve ser iniciado com doses baixas para minimizar os efeitos adversos e melhorar a adesão ao tratamento. As baixas doses podem ser eficazes em pacientes com doença avançada. Essas doses poderão ser aumentadas gradualmente, conforme a resposta alcançada e a tolerabilidade.*

Ao prescrever um antidepressivo, assim como outros tipos de medicamentos, deve-se levar em consideração as características associadas à metabolização de todos eles, em especial as enzimas do citocromo P450. De modo geral, os antidepressivos mais modernos são seguros e bem tolerados, embora seja importante avaliar potenciais interações medicamentosas com outras medicações em uso e realizar monitoramento quando necessário.



Atualmente, parte dos antidepressivos ISRS (inibidores da recaptação de serotonina) são considerados como intervenção farmacológica de primeira linha em PVHIV, pela menor interação medicamentosa com os ARV.

O uso de antidepressivos tricíclicos (ex.: clomipramina, amitriptilina ou nortriptilina) é mais tolerado na fase assintomática que na fase avançada da infecção pelo HIV. Entretanto, pessoas infectadas pelo HIV tendem a apresentar com mais frequência os efeitos adversos dos tricíclicos que a população geral, vez que tais efeitos podem ser potencializados quando associados aos antirretrovirais.

Os antidepressivos tricíclicos podem desencadear ou agravar alterações cognitivas e até quadros de delírium. O ressecamento das mucosas provocado por essas medicações pode facilitar o desenvolvimento de candidíase. Por outro lado, seu uso pode melhorar a diarreia e a insônia. Devido aos efeitos adversos, os antidepressivos tricíclicos são hoje considerados como segunda opção. São utilizados nos casos em que os ISRS não estão disponíveis ou não apresentaram resultados eficazes. Entre os antidepressivos tricíclicos, as aminas terciárias (amitriptilina e clomipramina) devem ser usados com cautela. A nortriptilina é potencialmente mais segura.

Os inibidores da MAO devem ser evitados em decorrência do risco de interação medicamentosa grave.

**Para mais informações sobre interações medicamentosas entre antidepressivos e ARV, consultar o Capítulo 16 – Interações medicamentosas e o Anexo B – Interações medicamentosas.**

## 20.2 Transtorno bipolar em PVHIV

O transtorno bipolar caracteriza-se por episódios de mania (ou hipomania) em eventual alternância com episódios de depressão maior.

Os episódios de mania caracterizam-se por exaltação do humor, com autoestima inflada ou sensação de grandeza, irritabilidade, aceleração do pensamento e da fala, compulsão para falar, fuga de ideias, dificuldade de concentração, aumento da atividade motora, dificuldade de organização para realizar tarefas, diminuição da necessidade de sono ou insônia, diminuição do cansaço, redução da capacidade crítica, comportamentos de risco, exacerbação da sexualidade e, mais raramente, presença de ideação delirante e alterações sensorceptivas. Já os episódios de hipomania apresentam os mesmos sintomas com intensidade menor e, geralmente, não impedem a pessoa de manter sua rotina, embora representem alteração objetiva de seu comportamento habitual.

Geralmente, esses episódios alternam-se com outros de depressão maior. Muitas vezes, quando um indivíduo teve somente episódios depressivos, é difícil diferenciar se

estes fazem parte do transtorno bipolar ou se são episódios recorrentes de depressão. Pessoas com transtorno bipolar não tratado correm maior risco de não adesão ao tratamento, bem como de suscetibilidade para o suicídio.

O carbonato de lítio deve ser prescrito com cautela em pacientes com risco de desidratação. Recomenda-se o monitoramento da função tireoidiana e renal ao longo do tratamento, além da verificação frequente das concentrações sanguíneas do lítio.

A carbamazepina deve ser evitada devido à magnitude de suas interações medicamentosas.

O valproato de sódio ou ácido valproico, quando administrados, demandam monitoramento de função hepática e pancreática.

A lamotrigina tem potencial de interação com ARV; entretanto, em princípio, não impede a sua coadministração.

**Para mais informações sobre o manejo dessa condição, consultar o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do Tipo I”, disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>>.**

## 20.3 Transtornos ansiosos em PVHIV

Os transtornos ansiosos incluem o transtorno do pânico, fobias sociais ou específicas, transtorno obsessivo compulsivo (TOC) – atualmente considerado um diagnóstico à parte na DSM-5 –, transtorno do estresse pós-traumático e ansiedade generalizada.

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

Os sintomas de ansiedade nas PVHIV podem ter como temática psicológica as incertezas acerca da progressão da doença e seu curso clínico, bem como temores relacionados à dor, sofrimento, alterações corporais, tratamento e morte. As síndromes de ansiedade também podem ser independentes da condição de preocupação imposta

pelo HIV/aids. Algumas vezes é possível identificá-las como quadros patológicos que antecederam a infecção ou doença. Podem ter cursos variados, constituindo episódios recorrentes ou não, ou podem existir como sintomas crônicos.

Alguns ARV, especialmente o EFV, podem desencadear sintomas de ansiedade (agitação, agressividade e diminuição da atenção).

## Tratamento farmacológico da ansiedade em PVHIV:

O tratamento farmacológico baseia-se no uso de antidepressivos para condições mais graves ou duradouras, e benzodiazepínicos quando se objetiva o controle dos sintomas agudos.

Entretanto, a administração de benzodiazepínicos deve ser cuidadosamente avaliada, tanto por suas interações medicamentosas significativas com alguns ARV, como pelo potencial desenvolvimento de tolerância e dependência. O diazepam e o clonazepam podem ser administrados com cautela. O midazolam deve ser evitado (**ver o Capítulo 16 – Interações medicamentosas e o Anexo B – Interações medicamentosas**).

## 20.4 Episódios psicóticos em PVHIV

Sintomas psicóticos podem estar presentes em diversos transtornos psiquiátricos. Podem ser primários (como nos surtos de esquizofrenia) ou secundários (como os decorrentes de afecções do SNC, de intoxicação por abuso de drogas ou de eventos adversos de medicamentos).

Os sintomas psicóticos não secundários e de curta duração devem ser tratados farmacologicamente. Caso contrário, a desorganização mental do indivíduo pode levá-lo a situações de risco e grande dificuldade para cuidar adequadamente de si mesmo.

Entre os antipsicóticos denominados de primeira geração, o haloperidol tem se mostrado seguro em PVHIV. Doses baixas, em especial no início do tratamento, devem ser consideradas.

Os antipsicóticos de segunda geração são os mais utilizados atualmente. A risperidona tem se mostrado segura para PVHIV. A olanzapina também mostra perfil de segurança, embora devam ser sempre considerados os problemas relativos ao potencial desenvolvimento de síndrome metabólica. A clozapina, devido ao risco de discrasia sanguínea grave, demanda cautela. Deve-se evitar o uso de ziprazidona. A quetiapina pode ter suas concentrações aumentadas em uso com ARV; portanto, recomenda-se que sua dose seja bastante reduzida, evitando-se sua prescrição para pacientes em uso de IP.

## 20.5 Consumo de álcool e outras drogas em PHVA

O uso de substâncias psicoativas, muitas vezes, tem ligação com comportamentos de risco que aumentam a chance de transmissão do HIV. O consumo de álcool e outras drogas em PVHIV tem sido associado com a prática de sexo sem preservativo e a diminuição da adesão ou descontinuidade da TARV. As taxas mais baixas de adesão à TARV são encontradas em usuários de álcool e outras drogas.

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

O uso de álcool pode interferir negativamente, de diversas formas, na efetividade do tratamento: os usuários de álcool tendem a manter estilos de vida mais instáveis, apresentam menor suporte social, seguem com menos regularidade os agendamentos de exames e consultas, utilizam frequentemente serviços de emergência e estão mais vulneráveis a comorbidades clínicas e psiquiátricas.

Trabalhar com a perspectiva da redução de danos, ampliada para além do trabalho de disponibilização de insumos para usuários de drogas, é ferramenta útil e importante para acessar esses grupos e facilitar seu vínculo com os serviços públicos. Além disso, viabiliza-se, assim, a formação de uma rede social capaz de auxiliar o usuário, para que este de fato consiga apropriar-se de sua real condição e possibilite o desenvolvimento de um projeto terapêutico eficaz – auxiliando a si mesmo e permitindo que sua condição de saúde melhore<sup>204</sup>.

### Uso de substâncias psicoativas e ARV

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

Diversas medicações, comumente usadas na prática clínica para o cuidado das PVHIV, podem interagir com o álcool e outras drogas, produzindo diversos efeitos. Entre essas medicações, citam-se os ansiolíticos (potencialização do efeito da embriaguez) e o metronidazol (em associação com o álcool, pode causar uma psicose tóxica aguda).

O **ecstasy**, droga sintética bastante consumida no Brasil, tem importante interação medicamentosa com alguns ARV. Os níveis séricos do ecstasy e de outras anfetaminas modificadas podem aumentar até três vezes quando associados a IP, especialmente RTV. Foram relatados casos fatais atribuídos à inibição da metabolização do MDMA e anfetaminas por RTV.

O consumo de **cocaína** tem sido associado a uma evolução mais rápida da doença, menor adesão ao tratamento e deterioração do sistema imunológico. Há também relatos de potencialização da neurotoxicidade do HIV.

O uso de **tabaco** aumenta o risco de AVC e IAM, sobretudo em pessoas com outros fatores de risco para DCV. O fumo também pode acelerar doenças como a pneumonia e está relacionado a 90% dos casos de câncer de pulmão.

Desse modo, é importante que os profissionais de saúde abordem o consumo de álcool e outras drogas nas consultas. As PVHIV devem receber orientação sobre possíveis riscos de interações com os ARV. Além disso, os usuários devem ser informados sobre os efeitos do álcool na adesão ao tratamento e de potencial hepatotoxicidade do seu uso concomitante aos ARV, particularmente se o paciente for coinfectado com HCV ou HBV.

### Quadro 38 – Principais interações entre ARV e drogas de abuso e psicofármacos

|       |                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABC   | Álcool                                                                                                                                                                                                                       |
| ATV   | Sedativos (midazolam, triazolam)<br>Antidepressivos tricíclicos                                                                                                                                                              |
| EFV   | Álcool<br>Sedativos<br>Barbitúricos                                                                                                                                                                                          |
| LPV/r | Ecstasy<br>Sedativos (midazolam e triazolam)<br>Anfetaminas                                                                                                                                                                  |
| NVP   | Sedativos (clonazepam)                                                                                                                                                                                                       |
| RTV   | Ecstasy<br>Quetaminas<br>Barbitúricos<br>Sedativos (alprazolam, clonazepam, doxepam, lorazepam, temazepam, triazolam, oxazepam, diazepam e proxicam)<br>Antidepressivos (fluoxetina, sertralina e paroxetina)<br>Anfetaminas |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

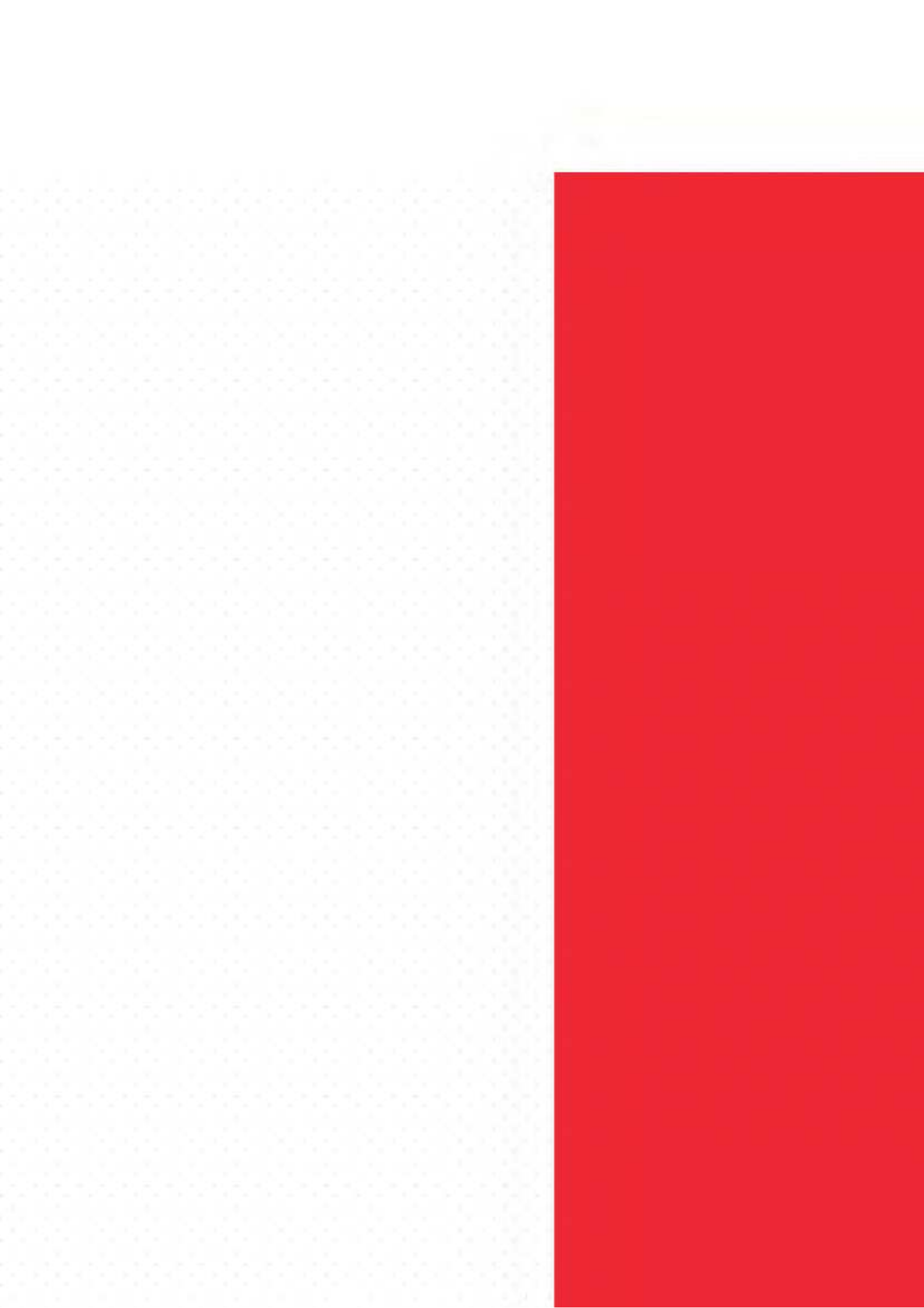
*Os profissionais de saúde devem estar familiarizados com a abordagem do consumo de álcool e drogas, na perspectiva da Redução de Danos (RD). Vale lembrar que, embora a RD tenha inicialmente se destacado a partir da distribuição de agulhas e seringas para usuários de drogas injetáveis, como estratégia para prevenir a transmissão do HIV, hoje é equivocado limitá-la a isso.*

A **Redução de Danos** pode ser entendida tanto como estratégia de saúde pública que visa reduzir os danos sociais e à saúde associados ao uso de álcool e outras drogas, segundo a Portaria GM/MS nº 1.028, de 1º de julho de 2005, mas também como diretriz do cuidado às pessoas que usam álcool e outras drogas, segundo a Política do Ministério da Saúde para Atenção Integral a Usuários de Álcool e outras Drogas. Sendo assim, ela propõe estratégias de intervenções comportamentais, mas também implica um repertório de cuidado integral e intersetorial que inclui um conjunto de estratégias singulares e coletivas voltadas às pessoas que usam, abusam ou dependem de drogas e sua rede social e afetiva, também sendo considerada como uma intervenção estrutural.

A Portaria nº 1.028 também frisa a importância das ações de informação, educação e aconselhamento ao usuário, em relação aos produtos, substâncias ou drogas que causem dependência e às práticas sexuais das pessoas que usam álcool e outras drogas e também suas parcerias, com o objetivo de estimular a adoção de comportamentos mais seguros, tanto no consumo desses insumos como nas suas práticas sexuais.

De forma resumida, trata-se de reduzir os danos à saúde em consequência de práticas de risco<sup>205</sup>. A perspectiva da RD considera que, de uma forma ou de outra, as drogas lícitas e ilícitas fazem parte do mundo, escolhendo-se trabalhar para minimizar seus efeitos danosos, ao invés de simplesmente ignorá-las ou condená-las. O critério de sucesso de uma intervenção não segue a lei do “tudo ou nada”. São aceitos objetivos parciais. As alternativas não são impostas de “cima para baixo”, por leis ou decretos, mas são desenvolvidas com participação ativa da população beneficiária da intervenção. As estratégias de RD evoluíram, não estando mais voltadas somente às drogas ilícitas e aos danos associados ao uso de drogas injetáveis. Também se expandiram, sendo aplicadas a outros contextos que não apenas o médico<sup>206</sup>.

Entretanto, estratégias como disponibilizar agulhas e seringas para UDI, orientar o não compartilhamento de cachimbos, distribuir preservativos e incentivar seu uso ainda são ações que desempenham um importante papel no enfrentamento da transmissão do HIV e outras IST, em especial entre certas populações vulneráveis.







# 21

## ALTERAÇÕES RENAIIS RELACIONADAS AO HIV

A infecção pelo HIV está associada a variadas formas de acometimento renal. Para fins didáticos, estas serão divididas em:

- › Nefrotoxicidade
- › Injúria renal aguda (IRA)
- › Doença renal crônica (DRC)
- › Nefropatia associada ao HIV

Todas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de alterações renais nas PVHIV, sendo importante ressaltar que frequentemente há coexistência de mais de uma situação clínica.

### 21.1 Nefrotoxicidade

Os ARV devem ser considerados como possíveis causas de IRA e de DRC. Além da nefrotoxicidade direta, as alterações metabólicas relacionadas à TARV também podem apresentar impacto potencial sobre a função renal.

## Tenofovir desoxiproxil fumarato – TDF

- › Fatores associados à nefrotoxicidade por TDF são: polimorfismos específicos, uso conjunto com RTV, maior idade, IMC baixo e DRC.
- › Trata-se de uma pró-droga que é filtrada pelo glomérulo, mas também secretada pelos túbulos; o acometimento tubular pode ser frequente, inclusive, com síndrome de Fanconi, manifestada por proteinúria glomerular (não albumina – pode ser mensurada pela alfa 1-microglobulina), acidose metabólica, glicosúria na vigência de normoglicemia e hipofosfatemia associada a hipofosfatúria.

Em pacientes com redução da TFGe em 25% da TFGe basal ou abaixo de 60 mL/minuto/1,73m<sup>2</sup>, recomenda-se a substituição do TDF por outra alternativa, principalmente se houver sinais de disfunção tubular<sup>207</sup>.

## Atazanavir/ritonavir – ATV/r

- › ATV: pouco solúvel na urina, precipita-se em pH alcalino e está associado à nefrolitíase (raro).
- › RTV: aparentemente, seus eventos adversos renais têm relação com sua ação de elevar a concentração intracelular do TDF.

## Dolutegravir – DTG

- › Inibidor do transportador de cátion orgânico 2, presente na membrana basolateral da célula tubular renal.
- › Causa elevação da creatinina e redução da TFGe devido à inibição tubular proximal dos transportadores da creatinina. Entretanto, não há redução do *clearance* medido por iomalato ou inulina (padrão-ouro para avaliar filtração glomerular). Ou seja, eleva a creatinina sem piora da filtração glomerular. Determinar nova meta após um a dois meses.

## Raltegravir – RAL

- › Potencial causa de rabdomiólise.

## 21.2 Injúria renal aguda

As PVHIV têm maior risco de desenvolver IRA quando comparadas à população geral. Sua ocorrência é comum no ambiente hospitalar (18%) e mais ainda em pacientes críticos (66%). A IRA é independentemente associada ao aumento de mortalidade do paciente; além disso, aumenta o risco de doença renal crônica a longo prazo. As principais etiologias da IRA são: sepse, nefrotoxicidade, hipovolemia e uso de contraste.

Recomenda-se a definição de IRA de acordo com o último consenso estabelecido pelo KDIGO (Kidney Disease Improve Global Outcomes), em 2012:

1. Elevação da creatinina em 0,3mg/dL ou mais em 48 horas; **ou**
2. Elevação da creatinina em 1,5 vezes ou mais o valor basal em sete dias; **ou**
3. Débito urinário inferior a 0,5 mL/kg/h por seis horas.

Pode ser classificada em estágios de 1 a 3, conforme sua gravidade.

**Quadro 39 – Classificação da injúria renal aguda (IRA)**

| ESTÁGIOS | CREATININA SÉRICA                                                                                               | DÉBITO URINÁRIO                                       |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1        | 1,5–1,9 vezes o valor basal, ou<br>Aumento de $\geq 0,3$ mg/dL                                                  | $< 0,5$ mg/kg/h em 6–12h                              |
| 2        | 2,3–2,9 vezes o valor basal                                                                                     | $< 0,5$ mg/kg/h $\geq 12$ h                           |
| 3        | 3,0 vezes o valor basal ou<br>Aumento da Cr sérica $\geq 4,0$ mg/dL; ou<br>Início de terapia renal de reposição | $< 0,5$ mg/kg/h $\geq 24$ h ou anúria por $\geq 12$ h |

Fonte: Adaptado de KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012.

Na Figura 8 indica-se o manejo resumido de IRA em cada estágio.

**Figura 8 – Manejo da IRA conforme estágio de gravidade**



Fonte: Adaptado de KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012.

Nota:

O sombreamento de caixas indica prioridade de ação: o sombreamento sólido indica ações igualmente apropriadas em todos os estágios, enquanto o sombreamento graduado indica uma prioridade crescente à medida que a intensidade aumenta.

## 21.3 Doença renal crônica

A DRC é definida como anormalidades na estrutura ou função do rim presentes por mais de três meses, com implicações para a saúde, sendo classificada com base na categoria de causa, TFGe e albuminúria.

Em virtude do maior risco de DRC em PVHIV, recomenda-se que, na abordagem inicial da infecção pelo HIV, todos os pacientes sejam submetidos a avaliação de função renal por meio de:

- › Estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe)<sup>a</sup>
- › Exame do sedimento urinário.

<sup>a</sup> O ajuste da dose dos ARV e outras medicações deve sempre ser realizado em situações de alteração da função renal baseada na estimativa da filtração com uso de equações – CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), <<http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/>> ou pelo cálculo do Clearance de creatinina pela fórmula Cockcroft Gault (**ver Anexo C – Ajuste de ARV para função renal**).

Para pacientes com presença de proteinúria ou hematúria no exame do sedimento urinário, deverá ser solicitada a quantificação de proteinúria e albuminúria (albuminúria de 24h ou relação albumina/creatinina em amostra isolada).

De acordo com esses achados, o paciente será classificado conforme o Quadro 40, devendo ser monitorizado mais frequentemente nos casos de doença renal crônica e/ou de comorbidades ou fatores de risco. Pacientes com estágio avançado de DRC, agravado por albuminúria (em vermelho), deverão ser referenciados para avaliação conjunta com nefrologista.

**Quadro 40 – Prognóstico da DRC por TFGe e albuminúria**

|     |                        |       |  | Categorias dos níveis de albuminúria                                     |                             |                          |
|-----|------------------------|-------|--|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|     |                        |       |  | Descrição e intervalo                                                    |                             |                          |
|     |                        |       |  | A1                                                                       | A2                          | A3                       |
|     |                        |       |  | Normal para ligeiro aumento                                              | Aumento moderado            | Aumento grave            |
|     |                        |       |  | <30 mg/g<br><3 mg/mmol                                                   | 30-300 mg/g<br>3-30 mg/mmol | >300 mg/g<br>>30 mg/mmol |
|     |                        |       |  | Categorias de TFGe (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )<br>Descrição e intervalo | G1                          | Normal ou alto           |
| G2  | Diminuição ligeira     | 60-89 |  |                                                                          |                             |                          |
| G3a | Diminuição moderada    | 45-59 |  |                                                                          |                             |                          |
| G3b | Diminuição pouco grave | 30-44 |  |                                                                          |                             |                          |
| G4  | Diminuição grave       | 15-29 |  |                                                                          |                             |                          |
| G5  | Falência renal         | <15   |  |                                                                          |                             |                          |

Fonte: Adaptado de KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012.

Nota:

Verde: baixo risco (se não houver outros critérios de doença renal ou DRC); amarelo: risco moderado; laranja: risco alto; vermelho: risco muito alto.

Os fatores de risco específicos para o desenvolvimento de doença renal crônica em PVHIV são: etnia negra, presença de proteinúria na análise do sedimento urinário, história familiar de nefropatia, alta CV-HIV, baixa contagem de LT-CD4+, diagnóstico de diabetes e hipertensão, idade avançada, tabagismo e obesidade.

O manejo da DRC em PVHIV deve seguir algumas recomendações:

- › Monitorizar a função renal ao menos anualmente em pacientes estáveis, aumentando a frequência do controle para três a seis meses em caso de uso de TDF ou outras drogas nefrotóxicas, TFGe <60mL/min ou risco aumentado para doença renal (ex.: diabetes, hipertensão);

- › Uso de IECA e BRA em pacientes com nefropatia associada ao HIV ou albuminúria clinicamente significativa (>30 mg/dia em pacientes diabéticos ou >300 mg/dia em pacientes não diabéticos);
- › Pressão arterial alvo <140/90 mmHg para PVHIV com DRC e albuminúria <30 mg/dia;
- › Pressão arterial alvo <130/80 mmHg para PVHIV com DRC e albuminúria >30 mg/dia.

A sobrevida da PVHIV em diálise se assemelha à da população geral, tanto em hemodiálise como em diálise peritoneal. Além disso, deve-se considerar a referência para centros de transplante renal que tenham protocolos específicos para as PVHIV.

## 21.4 Nefropatia associada ao HIV

A NAHIV é a forma clássica de acometimento glomerular pelo HIV e seu diagnóstico definitivo é feito mediante biópsia renal, a qual demonstra a variante colapsante da glomeruloesclerose segmentar e focal. O agravo se manifesta com proteinúria nefrótica e perda de função renal, acometendo frequentemente pacientes negros e aqueles em fases avançadas da infecção. Pode fazer parte da manifestação inicial da infecção, inclusive durante a infecção primária pelo HIV, mas raramente ocorre em pacientes com CV-HIV suprimida.

Apesar do achado comum de proteinúria grave e hipoalbuminemia, a maioria dos pacientes com NAHIV não apresenta edema significativo ou hipertensão. A ausência desses sinais clínicos pode retardar o diagnóstico. Geralmente, o sedimento urinário contém cilindros hialinos e proteinúria, podendo haver leucocitúria e/ou hematuria associadas. A ultrassonografia do aparelho urinário demonstra rins aumentados e hiperecogênicos.

*O principal tratamento da NAHIV é o controle da infecção pelo HIV, com uso efetivo da TARV.*

Também são recomendadas medicações com efeito antiproteinúrico, como IECA ou BRA. Os corticosteroides são considerados terapia de segunda linha, indicados apenas nos pacientes em que não há resposta com a terapia inicial. A dose habitual de prednisona é de 1mg/kg/dia por dois meses, seguida de redução progressiva nos próximos dois a quatro meses. O uso de imunossupressores como a ciclosporina pode induzir remissão da proteinúria, mas ainda faltam dados que permitam sua recomendação na prática clínica.

Outras glomerulopatias, chamadas de doença renal mediada por imunocomplexos relacionada ao HIV ( HIVICD) também podem ocorrer. Sua incidência aumentou em comparação com a NAHIV devido ao advento dos ARV, englobando uma série de padrões de lesões histológicas:

- › Glomerulonefrite mesangioproliferativa;
- › Nefropatia por IgA;
- › Glomerulonefrite similar ao lúpus;
- › Glomerulonefrite pós-infecciosa;
- › Glomerulonefrite membranoproliferativa;
- › Glomerulonefrite membranosa.

Além disso, também podem ocorrer microangiopatia trombótica e formas tradicionais de acometimento glomerular, como as relacionadas ao diabetes e à hipertensão.





# 22

## ALTERAÇÕES HEPÁTICAS RELACIONADAS AO HIV

O manejo das hepatopatias é um componente importante do cuidado das PVHIV. Embora a utilização da TARV tenha acarretado uma redução significativa nas mortes relacionadas às complicações da infecção pelo HIV, as hepatopatias têm aparecido como uma das causas mais comuns de mortalidade em PVHIV, correspondendo a cerca de 15% de todos os óbitos<sup>208</sup>.

Hepatites virais crônicas, toxicidade medicamentosa, abuso de álcool, doença gordurosa não alcoólica do fígado, esteatose e esteatohepatite são fatores importantes da doença hepática nessa população, com desfecho para cirrose hepática. As hepatites virais crônicas C e B são abordadas nos Capítulos 25 e 26.

### 22.1 Toxicidade hepática relacionada à TARV

A toxicidade hepática é um dos efeitos adversos graves mais comumente associados aos ARV.

A apresentação clínica da hepatotoxicidade pode variar de elevação assintomática de transaminases até falência hepática grave (Quadro 41).

#### Quadro 41 – Classificação da hepatotoxicidade de acordo com os níveis de transaminases

| VALOR DE TRANSAMINASES | GRAU DE TOXICIDADE            |
|------------------------|-------------------------------|
| 1–3x LSN               | Grau I (toxicidade leve)      |
| 3–5x LSN               | Grau II (toxicidade moderada) |
| 5–10x LSN              | Grau III (toxicidade grave)   |
| >10x LSN               | Grau IV (toxicidade grave)    |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Alguns fatores são comumente associados a risco elevado de hepatotoxicidade relacionada aos ARV em PVHIV, tais como:

|                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>› Coinfecção com HBV ou HCV</li><li>› Presença de fibrose hepática avançada</li><li>› Elevação de AST e ALT pré-tratamento</li><li>› Abuso de álcool</li><li>› Uso de cocaína</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>› Idade avançada</li><li>› Sexo feminino</li><li>› Primeira exposição à TARV</li><li>› Tratamento concomitante para tuberculose</li></ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Há quatro mecanismos principais de lesão hepática associada aos ARV: reações de hipersensibilidade, toxicidade direta do fármaco e/ou seu metabólito, toxicidade mitocondrial e SIR.

Alguns mecanismos de toxicidade relacionados às principais classes de ARV serão apresentados a seguir (Quadro 42).

#### 1. Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)

Os ITRN são associados com toxicidade mitocondrial ARV já em desuso (d4T e ddI) e AZT são os mais frequentemente implicados e podem causar esteatose hepática e acidose láctica após semanas ou meses do início da TARV. O uso prolongado de ddI tem sido associado a doença hepática criptogênica e, recentemente, a hipertensão portal não cirrótica e varizes de esôfago. Nos coinfectados HIV–HBV, a suspensão de 3TC ou TDF ou a ocorrência de resistência a 3TC sem uso concomitante de TDF pode levar à reativação/exacerbação da hepatite B.

#### 2. Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)

Os ITRNN podem causar hepatotoxicidade por reação de hipersensibilidade ou por toxicidade direta dos medicamentos. A NVP é o ITRNN mais associado a hepatotoxicidade, na maioria das vezes por hipersensibilidade. O EFV também pode causar hepatotoxicidade por ação direta, porém menos frequentemente. Reações de hipersensibilidade resultando em falência hepática podem ocorrer com ETR.

#### 3. Inibidores de protease (IP)

A hepatotoxicidade associada aos IP geralmente ocorre após semanas ou meses do início da medicação. Doses baixas de RTV, usadas para reforço farmacocinético dos outros IP, não parecem aumentar o risco de hepatotoxicidade. Entretanto, hepatite e

falência hepática têm sido relatadas com TPV em combinação com RTV. O ATV causa comumente hiperbilirrubinemia indireta (não associada a injúria hepática) e, normalmente, não necessita descontinuação do tratamento.

#### 4. Antirretrovirais de uso restrito

O ENF/T20 e o MVC têm sido raramente associados a reações de hipersensibilidade.

**Quadro 42 – Apresentação clínica e manejo da hepatotoxicidade associada aos ARV**

| MEDICAMENTOS ASSOCIADOS                                                                                                                                                                                                                                              | INSTALAÇÃO                                                                                           | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS                                                                                                                     | MANEJO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reação de hipersensibilidade                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                      |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| NVP, ETR, RTV, ENF/T20, MVC                                                                                                                                                                                                                                          | <p>Maior risco nas primeiras 6 semanas</p> <p>Pode ocorrer até 18 semanas após início da terapia</p> | Início abrupto de sintomas semelhantes a gripe, dor abdominal, icterícia, e febre, com ou sem farmacodermia                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>› Suspender TARV e todos os fármacos potencialmente hepatotóxicos</li> <li>› Descartar diagnósticos alternativos (hepatite viral aguda, abuso de álcool, drogas etc.)</li> <li>› Tratamento de suporte</li> <li>› Não se sabe se outros ITRNN podem ser utilizados com segurança após hepatotoxicidade a NVP</li> <li>› Hepatotoxicidade associada ao ABC: trocar o ABC e não reintroduzir esse medicamento.</li> </ul>                                                                                |
| Medidas de prevenção de toxicidade a NVP: (1) evitar em mulheres com LT-CD4+ >250 céls/mm <sup>3</sup> e homens com LT-CD4+ >400 céls/mm <sup>3</sup> ; (2) iniciar com 1 comprimido de 200 mg 1x/dia durante 14 dias e depois aumentar para 1 comprimido de 12/12h. |                                                                                                      |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Toxicidade direta do fármaco e/ou seu metabólito                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                      |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Todos os ITRNN, todos os IP, maioria dos ITRN, MVC                                                                                                                                                                                                                   | Semanas a meses                                                                                      | Elevação assintomática de transaminases ou hepatite clínica (anorexia, perda de peso, fadiga, icterícia, dor abdominal, náuseas e vômitos) | <ul style="list-style-type: none"> <li>› Descartar outras causas de hepatopatia subjacente, incluindo hepatite viral aguda ou reativação de hepatite B</li> <li>› Elevação discreta das transaminases é geralmente autolimitada e não necessita interrupção do tratamento.</li> <li>› Se ALT &gt;5-10x LSN e bilirrubina direta elevada, suspender a TARV</li> <li>› Se ALT &gt;10x LSN, suspender a TARV</li> <li>› Reiniciar TARV após melhora clínica e normalização das provas hepáticas, suspendendo-se o agente hepatotóxico</li> </ul> |

Continua

Conclusão

| MEDICAMENTOS ASSOCIADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | INSTALAÇÃO                                                                                                                                                                                                  | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | MANEJO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Toxicidade mitocondrial</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ITRN: AZT > 3TC = ABC = TDF                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Semanas ou meses                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>› Anorexia, dor abdominal, náusea, vômitos, perda de peso, fadiga</li> <li>› Pode progredir para taquicardia, taquipneia, icterícia, miastenia, confusão mental e falência de múltiplos órgãos</li> <li>› Anormalidades laboratoriais incluem: aumento de lactato, baixo pH arterial, baixo bicarbonato, alargamento do ânion gap</li> </ul> | <p><b>Sintomas discretos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Trocar ITRN por outro com menor risco de toxicidade mitocondrial</li> <li>› Monitoramento frequente do lactato após o reinício de um novo ITRN</li> </ul> <p><b>Sintomas graves:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Suspender TARV</li> <li>› Cuidados de suporte, incluindo hemodiálise ou hemofiltração e ventilação mecânica se necessário</li> <li>› Tiamina intravenosa</li> </ul> |
| <b>Síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIR)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Qualquer ARV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Primeiros 2 meses do início de TARV                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>› Sintomas inespecíficos (febre, sudorese noturna, fadiga, icterícia, náusea)</li> <li>› Pode ser difícil distinguir hepatite viral aguda de SIR, sem biópsia. Na SIR, há necrose com infiltração de LT-CD8+</li> </ul>                                                                                                                      | <p><b>Pacientes sintomáticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Interromper TARV</li> </ul> <p><b>Pacientes assintomáticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Descontinuar TARV se AST/ALT &gt;10x LSN</li> <li>› Monitorar regularmente pacientes com elevação menos intensa de transaminases.</li> </ul>                                                                                                                                         |
| Medidas de prevenção e monitoramento de SIR: (1) rastrear hepatites virais B e C antes do início de TARV; (2) compor o esquema ARV com medicamentos ativos contra HBV nos coinfectados HIV-HBV; (3) na presença de coinfeção com hepatites virais, monitorar provas de função hepática mensalmente durante os 3 primeiros meses da TARV |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Reativação da hepatite B</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| TDF e 3TC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Tipicamente, após 12 a 16 semanas da interrupção das medicações com atividade anti-HBV ou resistência do HBV ao 3TC sem uso do TDF concomitante</p> <p>Geralmente, após meses ou anos de tratamento.</p> | Quadro clínico variável, desde elevação assintomática de transaminases até hepatite fulminante                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Utilizar tratamento efetivo contra o HBV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Medidas de prevenção de reativação da hepatite B: compor o esquema ARV com medicamentos ativos contra HBV nos coinfectados HIV-HBV.                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## 22.2 Hepatotoxicidade relacionada aos medicamentos não ARV

Pacientes infectados pelo HIV, frequentemente, recebem prescrição de vários medicamentos que não os ARV, os quais podem ter efeitos adversos hepáticos, isoladamente ou em combinação. Deve-se evitar, sempre que possível, a adição de medicações hepatotóxicas ao esquema de ARV (Quadro 43).

**Quadro 43 – Medicamentos com potencial hepatotóxico comumente prescritos para PVHIV**

| MEDICAMENTO                                  | PADRÃO DE INJÚRIA HEPÁTICA                       |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Antifúngicos</b>                          |                                                  |
| Cetoconazol, fluconazol, anfotericina B      | Hepatocelular                                    |
| <b>Antibióticos</b>                          |                                                  |
| Ciprofloxacina                               | Hepatocelular                                    |
| Azitromicina, dapsona, SMX-TMT               | Hepatocelular, colestática ou ambas              |
| <b>Tuberculostáticos</b>                     |                                                  |
| Isoniazida, rifampicina, pirazinamida        | Hepatocelular                                    |
| Etambutol                                    | Colestática                                      |
| <b>Antivirais</b>                            |                                                  |
| Ganciclovir, aciclovir                       | Hepatocelular                                    |
| <b>Esteroides androgênicos/anabolizantes</b> |                                                  |
| Testosterona, nandrolona, oxandrolona        | Colestática, tumores hepáticos, peliose hepática |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

### Ajuste de antirretrovirais na doença hepática

Para ajuste dos ARV para função hepática, consultar o **Anexo D – Ajuste de ARV para função hepática**.

## 22.3 Doença hepática alcoólica

O uso de álcool é mais frequente em PVHIV que na população geral. O uso excessivo de álcool está associado a esteatose hepática, a qual, se persistente, pode levar a esteato-hepatite, fibrose hepática e cirrose hepática.

Dados relativos aos mecanismos fisiopatogênicos da doença hepática induzida pelo álcool sugerem que a infecção pelo HIV pode exacerbar essa doença, uma vez que tanto

o vírus quanto o álcool atuam em alvos comuns, alterando a permeabilidade intestinal e elevando os níveis séricos de lipopolissacarídeos, o que determina um agravamento na progressão da doença hepática.

A suspeita de doença hepática alcoólica normalmente deriva da observação clínica e dos hábitos do paciente. Deve-se investigar rotineiramente a quantidade e o padrão de ingestão de álcool.

Os testes de lesão e função hepática podem ser úteis na investigação. A maioria dos pacientes apresenta elevação da GGT e dos níveis de enzimas hepáticas, frequentemente, AST superior a ALT. A biópsia hepática pode auxiliar no diagnóstico diferencial dessas lesões.

## 22.4 Doença gordurosa não alcoólica do fígado

A doença gordurosa não alcoólica do fígado se refere a um grande espectro de doenças hepáticas. Pode ser caracterizada por infiltração gordurosa em mais de 5% do tecido hepático, com ou sem inflamação leve (esteatose hepática), inflamação hepática associada à presença de gordura (NASH ou esteatohepatite não alcoólica), esteatose/necroinflamação, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.

Entre as causas de doença gordurosa não alcoólica, destacam-se distúrbios metabólicos (obesidade, DM, dislipidemias), medicamentos (antibióticos, ARV, glicocorticoides, estrógenos, tamoxifeno), hepatite crônica C e nutrição parenteral. Os fatores de risco para desenvolvimento da NASH incluem obesidade, DM tipo 2, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e perda rápida de peso, como nas cirurgias bariátricas.

As PVHIV frequentemente apresentam distúrbios metabólicos, tais como resistência à insulina e lipodistrofia, geralmente associados à presença de NASH. Além disso, alguns ARV, particularmente os ITRN, causam esteatose hepática. Outros fatores preditores de esteatose são idade e infecção pelo genótipo 3 do HCV.

A presença de doença gordurosa não alcoólica tem sido associada a maior risco de doença cardíaca e diminuição de sobrevivência na população geral. Além disso, a esteatose hepática está relacionada a uma progressão mais acelerada de fibrose hepática.

O diagnóstico definitivo fundamenta-se na investigação de marcadores séricos indiretos de fibrose hepática (TGO, TGP, albumina, INR, plaquetas) e de biópsia hepática, considerada o padrão-ouro. Outros métodos que podem ser utilizados são a ultrassonografia, com sensibilidade moderada (60% a 94%) e especificidade alta (84% a 95%); o fibroscan; e a RM.

Não há tratamento medicamentoso específico para essa condição, devendo-se instituir, sempre que possível, medidas gerais que possam contribuir para a modificação dos fatores preditivos. O tratamento da NASH se baseia no controle das condições associadas – perda de peso, atividade física, tratamento do DM e mudança nos hábitos alimentares, com redução da ingestão de açúcares/carboidratos. Por isso, é importante o acompanhamento regular das provas de função hepática, bem como o perfil metabólico, com o objetivo de avaliar a evolução da doença hepática não alcoólica.

## 22.5 Hiperplasia nodular regenerativa

A HNR é uma condição rara, caracterizada por múltiplos e pequenos nódulos regenerativos no parênquima hepático. A HNR tem sido reconhecida em pacientes infectados pelo HIV com doença hepática criptogênica. Apesar de a etiologia ainda ser pouco clara, o uso prolongado de ddl e trombofilia têm sido associados à doença. A HNR deve ser considerada em portadores do HIV com hipertensão portal de causa inaparente, especialmente naqueles que fizeram uso de ddl.

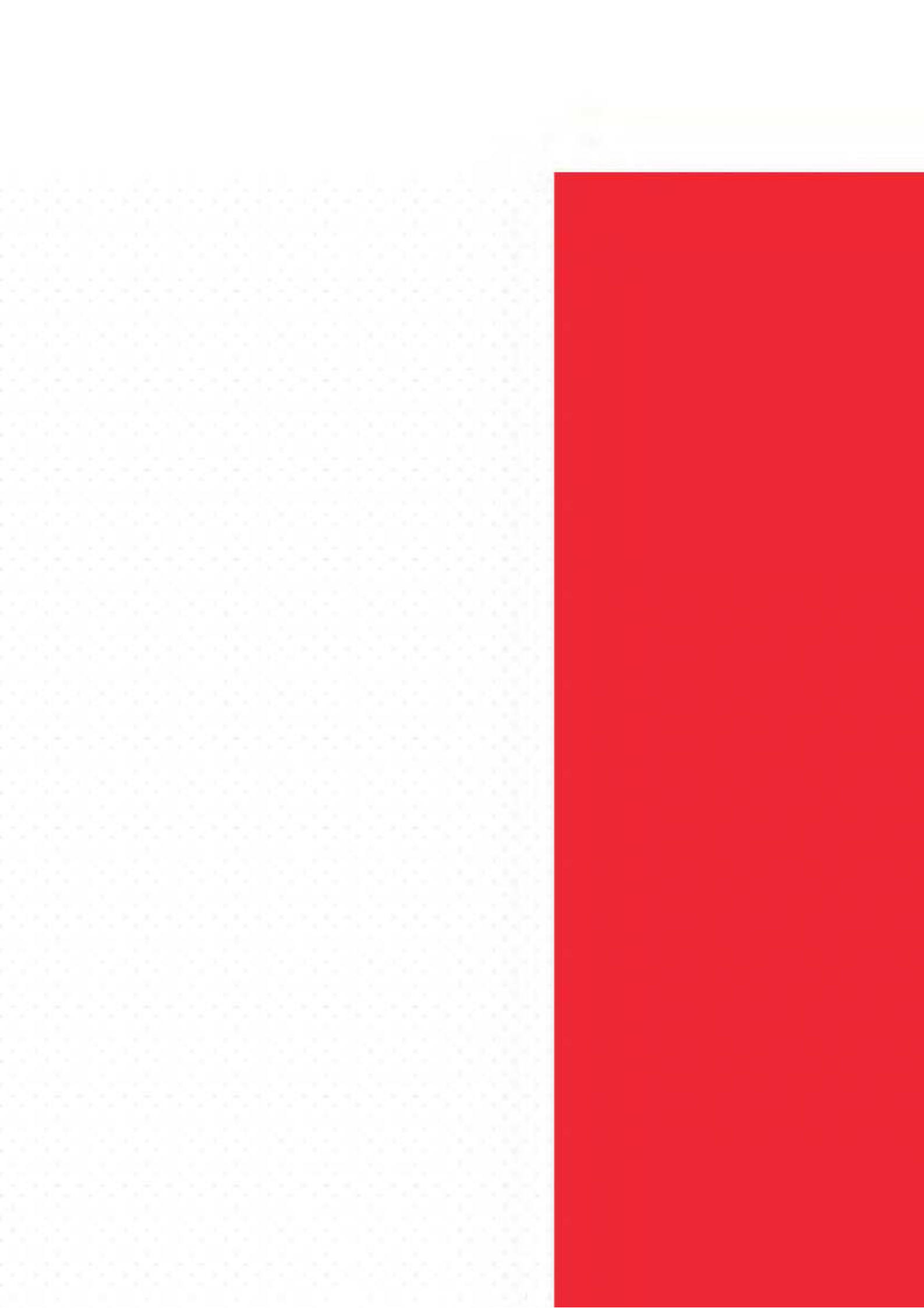
No Quadro 44 são citadas hepatopatias que, embora menos comuns, devem fazer parte do diagnóstico diferencial em PVHIV.

#### Quadro 44 – Diagnóstico diferencial de hepatopatias em portadores do HIV

| DOENÇA HEPÁTICA PARENQUIMATOSA                                                                                                                                                                             | DOENÇA BILIAR                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hepatites virais</b><br>Hepatite C<br>Hepatite B e B/D<br>HAV, HEV,<br>Citomegalovírus<br>Epstein–Baar<br>Varicela zoster<br>Herpes vírus humano 6                                                      | <b>Colangiopatia relaciona à aids</b><br><i>Cryptosporidium sp</i><br>Citomegalovírus<br>Microsporídio<br><i>Cyclospora cayetanensis</i><br><i>Mycobacterium avium intracellulare</i><br><i>Histoplasma capsulatum</i>                                                                  |
| <b>Infecção oportunista</b><br><i>Complexo Mycobacterium avium</i><br><i>Cryptococcus sp</i><br>Microsporídio<br><i>Pneumocystis jiroveci</i><br>Peliose hepática bacilar<br><i>Histoplasma capsulatum</i> | <b>Colecistite acalculosa</b><br><i>Cryptosporidium</i><br>Citomegalovírus<br>Isospora sp<br>Microsporídio<br>Cirrose biliar primária<br>Síndrome da ductopenia biliar<br>Colangite esclerosante primária<br>Epstein–Barr<br>Herpes vírus humano 6<br>Herpes simples<br>Varicela zoster |
| <b>Esteato–hepatite não alcoólica</b>                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Toxicidade medicamentosa</b>                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Doença hepática pelo álcool</b>                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Drogas ilícitas</b><br>Cocaína<br>Metilendioximetamfetamina (ecstasy)                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Neoplasia</b><br>Linfoma<br>Sarcoma de Kaposi<br>Carcinoma hepatocelular                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Hiperplasia nodular regenerativa</b>                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Hepatite autoimune</b>                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Hemocromatose</b>                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Doença de Wilson</b>                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Deficiência de alfa 1–antitripsina</b>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.







# 23

## ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES RELACIONADAS AO HIV

Pacientes infectados pelo HIV podem desenvolver várias complicações ligadas aos ossos, as quais incluem baixa densidade mineral óssea (osteopenia), osteoporose, osteonecrose e mais raramente osteomalácia. Dentre estas, osteopenia e osteoporose são as mais comuns.

### 23.1 Osteopenia/osteoporose

A osteoporose é uma doença silenciosa do osso, na qual a qualidade, densidade e resistência deste são reduzidas, acarretando maior risco de fragilidade ou fraturas de baixo impacto. Estima-se que 50% das mulheres e 25% dos homens com mais de 50 anos terão uma fratura de fragilidade relacionada à osteoporose no restante de suas vidas. A ocorrência de uma fratura de fragilidade é em geral adequada para diagnosticar osteoporose. Em adultos mais velhos, cada decréscimo de desvio padrão da densidade mineral óssea média de um adulto jovem está associado a um risco dobrado de fratura.

A densidade óssea é melhor mensurada por meio da densitometria óssea (DXA – *dual energy X-ray absorptiometry*). Uma densidade óssea com 2,5 desvios padrão (DP) ou mais abaixo do valor médio de um jovem adulto saudável é consistente com diagnóstico de osteoporose (T score  $\leq 2,5$  DP). No entanto, como 50% das fraturas de fragilidade ocorrem sem osteoporose, mas apenas com osteopenia, um algoritmo, o FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*) foi desenvolvido para estimar o risco de fraturas baseado apenas em fatores clínicos, com ou sem medidas da densitometria. O

FRAX varia conforme a etnia da população estudada. O FRAX Brasil está disponível em <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55> (Figura 9).

Fatores de risco tradicionais para osteoporose são mais frequentes entre PVHIV, tais como baixo IMC, sedentarismo, tabagismo, etilismo, uso de corticoides e hipogonadismo. Fatores próprios da infecção pelo HIV, como tempo de infecção, nadir de LT-CD4+ e mesmo o uso de certos ARV também têm influência na baixa massa óssea.

O efeito do início da TARV na massa óssea está muito bem documentado. A densidade óssea é reduzida em 2% a 6% durante os primeiros dois anos de TARV em diversos esquemas iniciais, efeito que se estabiliza após esse período, sendo, aliás, similar ao observado no início da menopausa. Diversos ensaios clínicos randomizados mostraram uma perda óssea maior em esquemas que se iniciam com TDF. Mesmo pacientes HIV negativos em uso de TDF em esquemas de PrEP mostraram uma perda de massa óssea maior. O mecanismo associado à maior perda de massa óssea com TDF é controverso. Uma possível explicação é sua toxicidade no túbulo renal proximal, com perda de fosfato e desmineralização óssea. Acompanhamento da função renal e do fosfato sérico são mandatórios em pacientes em uso de TDF, de seis em seis meses. Estudos mais recentes também mostram perda de massa óssea com IP, o que não parece ocorrer em esquemas com INI.

## 23.2 Osteomalácia

A osteomalácia é um defeito na mineralização óssea devido a uma quantidade inadequada de cálcio e/ou fosfato, levando a dor óssea, fraqueza muscular, baixa massa óssea e, eventualmente, fraturas. Embora raramente, é associado a TDF, pelo efeito no metabolismo do fósforo, e a EFV, pelo comprometimento do metabolismo da vitamina D. Outros fatores associados a déficit de vitamina D são pele escura, má nutrição, pouca exposição à luz solar, má absorção, obesidade e doença renal crônica.

## 23.3 Rastreamento das alterações ósseas em PVHIV

É necessário avaliar a massa óssea em pacientes com alto risco de fraturas de fragilidade, a saber:

- › Aqueles com história prévia de fraturas de fragilidade;
- › Aqueles que usaram corticoide por mais de três meses (equivalente a >5mg de prednisona/dia);
- › Aqueles com alto risco de quedas.

Na ausência desses riscos, homens com mais de 40 anos e mulheres com mais de 40 anos (pré-menopausa), devem ter seu risco de fraturas em dez anos determinado mediante o FRAX Brasil, sem necessidade de exames complementares nesse momento. O FRAX deve ser refeito a cada dois a três anos ou em caso de surgimento de um novo risco clínico.

Figura 9 – FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) Brasil

The screenshot shows the FRAX Brasil web application interface. At the top, it says "FRAX Instrumento de Avaliação do risco de fratura". Below that, there are navigation links: "Início", "Instrumento de cálculo", "Gráficos de papel", "FAQ", "Referências", and a language dropdown set to "Português". The main heading is "Instrumento de cálculo". Below this, it says "Por favor, responda as perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos com DMO." The questionnaire is titled "Questionário:" and includes the following questions:

- Idade (entre 40 e 90 anos) (ou data de nascimento): Data de nascimento: [ ]/ [ ]/ [ ]
- Sexo:  Masculino  Feminino
- Peso (kg): [ ]
- Altura (cm): [ ]
- Fratura prévia:  Não  Sim
- Pis com Fratura de quadril:  Não  Sim
- Tabagismo atual:  Não  Sim
- Glicocorticóides:  Não  Sim
- Artrite reumatóide:  Não  Sim
- Osteoporose secundária:  Não  Sim
- Alcool 3 ou mais unidades/dia:  Não  Sim
- Densidade óssea do colo do fêmur (g/cm<sup>2</sup>): [ ]

There is a "Selecionar densidade óssea" dropdown menu and "Limpar" and "Calcular" buttons. On the right side, there are conversion tools for "conversão do peso" (kg) and "conversão da altura" (cm). At the bottom right, there is a contact number "00211391" and the text "Instituto Avulsos para Risco de Fratura Brasil 1 de junho de 2011".

Fonte: <<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>>.

Ao usar a calculadora FRAX, deve-se clicar na caixa de causa secundária de osteoporose (campo "10. Osteoporose secundária"), já que o HIV e seu tratamento são considerados risco para baixa massa óssea.

Quando disponível, recomenda-se proceder à realização de **densitometria óssea (DXA)** nas seguintes circunstâncias:

- › Pessoas com risco intermediário de fraturas em dez anos (>10% de risco de fraturas osteoporóticas), determinado pela FRAX;
- › Todas as mulheres na pós-menopausa;
- › Todos os homens com mais de 50 anos.

Fraturas subclínicas vertebrais são comuns em PVHIV com osteoporose e constituem um fator de risco para futuras fraturas. Assim, recomenda-se também medir a altura dos pacientes maiores de 50 anos de idade anualmente. A realização de RX laterais de vértebras torácicas e lombares é indicada se houver perda prospectiva superior a 2 cm ou uso de corticoide por longos períodos.

#### Quadro 45 – Exames laboratoriais no rastreamento de osteoporose secundária

| CAUSAS                    | EXAMES                                                 |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|
| Deficiência de vitamina D | 25 OH vitamina D                                       |
| Hiperparatireoidismo      | PTH intacto, cálcio, fósforo, albumina, creatinina     |
| Hipertireoidismo          | TSH<br>T4 livre                                        |
| Hipogonadismo             | Testosterona total, SHBG<br>Estradiol, FSH, prolactina |
| Perda de fosfato          | Fração de excreção de fosfato urinário                 |
| Hipercalcúria             | Cálcio urinário 24h                                    |
| Desordens hematológicas   | Hemograma, eletroforese de proteínas                   |
| Síndrome de Cushing       | Cortisol, teste de supressão da dexametasona           |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## 23.4 Prevenção e manejo de perda de massa óssea

**Cálcio** – Recomenda-se que mulheres na pós-menopausa e homens com mais de 50 anos tenham uma adequada ingestão diária de cálcio, estimada em 1.000 mg para homens (até 70 anos) e 1.200 mg para mulheres, no mínimo. Nos homens acima de 70 anos, também a ingestão deve ser de 1.200 mg/dia. É ideal que a ingestão de cálcio seja na própria dieta; caso isso não seja possível, suplementos de cálcio podem ser usados.

**Vitamina D** – Uma ingestão adequada de vitamina D é essencial para manter níveis de 25 OH vitamina D acima de 30 ng/mL. Em pacientes com níveis inferiores a 20 ng/mL, podem ser necessárias doses semanais de até 50.000 UI (por oito a 12 semanas) até atingir níveis satisfatórios. Doses de manutenção de 2.000 a 3.000 UI/dia, em geral, são suficientes após o alcance da normalidade.

**Estilo de vida** – É necessário que pacientes com baixa massa óssea evitem cigarro e ingestão excessiva de álcool, tenham rotinas de prevenção de quedas e sejam estimulados a atividade física com exercícios de fortalecimento muscular. Atenção se possível na substituição de medicamentos que são associados à perda óssea como antiepilépticos, inibidores de bomba de prótons, tiazolidinedionas e corticoides.

**Medicamentos** – Em geral, são recomendados em pacientes com alto risco de fraturas, em especial mulheres na pós-menopausa e homens acima de 50 anos com:

- › Fratura de quadril ou vertebral; **ou**
- › Osteoporose pelo DXA em colo de fêmur ou coluna; **ou**
- › Osteopenia nesses sítios **e** FRAX estimando risco de fratura de quadril  $\geq 3\%$  ou risco de fraturas osteoporóticas  $\geq 20\%$ .

Os medicamentos de escolha já com experiência de utilização em PVHIV são os bifosfonados. O alendronato 70mg uma vez por semana é a opção mais usada. A duração do tratamento deve ser analisada caso a caso. O uso de bifosfonados por mais de cinco anos gera dúvidas com relação à interrupção prolongada da renovação óssea, com relatos de osteonecrose de mandíbula ou fraturas femorais atípicas.

*O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Osteoporose vigente, disponível em <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Osteoporose.pdf>>, descreve em detalhes informações sobre diagnóstico, tratamento, critérios de inclusão para terapia, situações especiais, monitoramento e outros subsídios relevantes para o manejo dessa condição no Brasil.*

## 23.5 Osteonecrose de cabeça femoral

A ocorrência de osteonecrose em PVHIV tem sido relatada, com incidências progressivamente crescentes e superiores à da população geral.

Na população geral, são conhecidos alguns fatores de risco e condições associadas ao desenvolvimento da osteonecrose, como: uso sistêmico de corticosteroides, etilismo, hiperlipidemia, anemia falciforme, coagulopatias, doença de Gaucher, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, hiperuricemia e gota, radioterapia, obesidade, pancreatite, seqüela de fraturas, quimioterapia, vasculites e tabagismo. Além desses fatores, em PVHIV destaca-se a dislipidemia, o uso de acetato de megestrol e anabolizantes, a reposição de testosterona, bem como as vasculites que predisõem a trombose intraóssea, pela presença de anticorpos anticardiolipina e pela deficiência da proteína S. Além disso, a TARV pode estar relacionada à osteonecrose.

Em recente publicação da coorte EuroSIDA, os fatores de risco associados à osteonecrose foram: raça branca, baixa contagem de LT-CD4+ basal, história prévia de osteonecrose, fratura e doença definidora de aids. O uso de ARV não foi associado.

*O manejo da necrose avascular em PVHIV é o mesmo recomendado à população geral. Para o diagnóstico da osteonecrose, devem ser observados sinais clínicos como a presença de dor articular e limitação do grau de movimento. As articulações mais frequentemente envolvidas são quadris (uni ou bilateralmente), joelhos, tornozelos, cotovelos e ombros.*

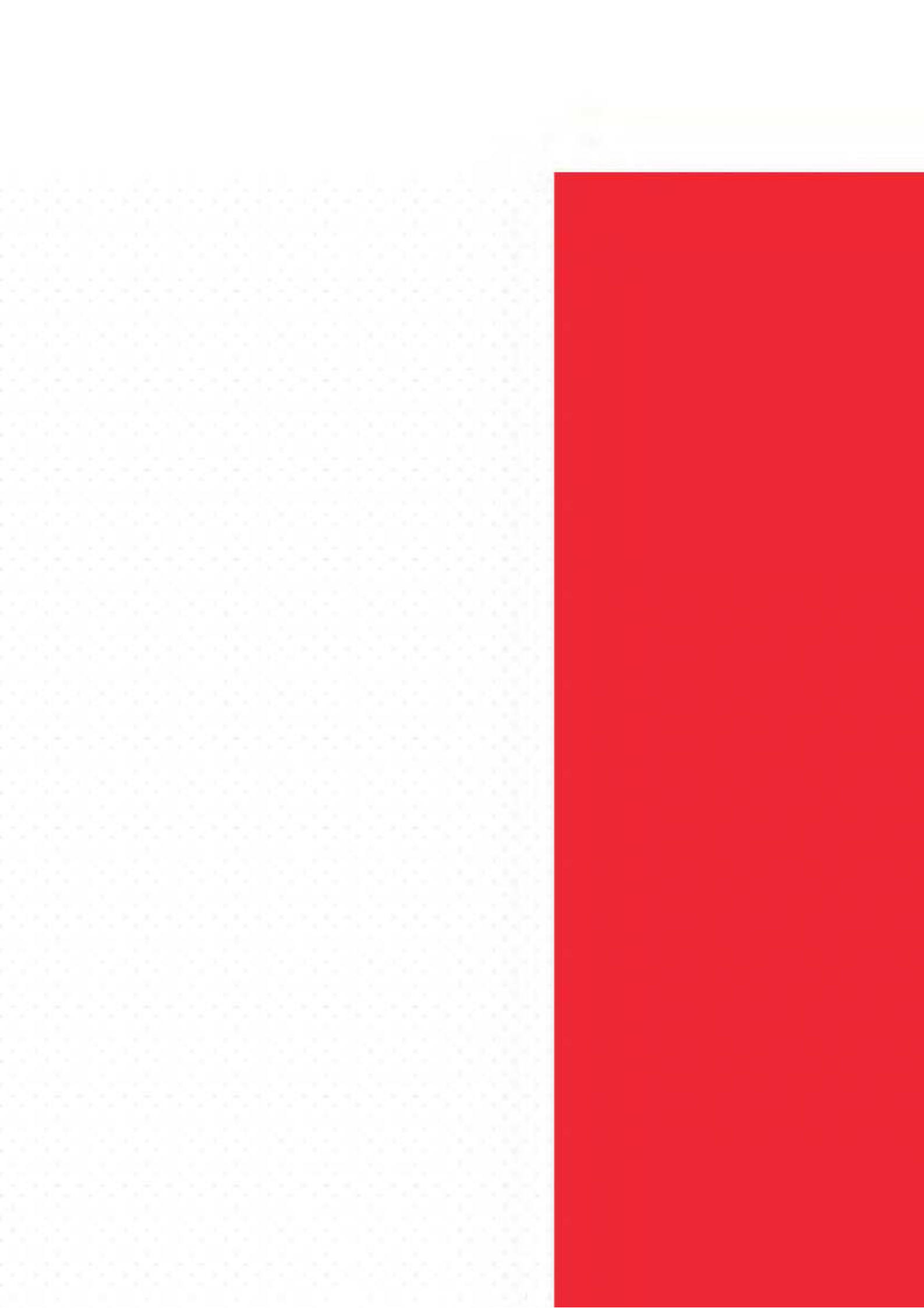
Deve-se ressaltar que o intervalo entre as alterações radiológicas e os sintomas clínicos pode ser longo, variando de três a oito anos. A radiografia simples tem baixa sensibilidade diagnóstica no início da doença. São achados radiológicos frequentes: esclerose cística, radiolucência subcondral, colapso ósseo e alterações degenerativas articulares. A TC sem contraste acrescenta poucas informações à radiologia simples. A RM possui 99% de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico desde a fase inicial. A cintilografia óssea, apesar de pouco específica, pode ser utilizada no estadiamento e para a busca de focos assintomáticos.

Não há tratamento eficaz para reverter a progressão do colapso subcondral e da destruição óssea, sendo frequentemente indicada a cirurgia.

O tratamento varia segundo o estágio da doença. Em indivíduos oligossintomáticos, o tratamento pode basear-se no uso de analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais.

Devido à rápida progressão da osteonecrose de cabeça de fêmur em PVHIV, toda dor em quadril deve ser valorizada e investigada nesses pacientes.







# PARTE V COINFECCÇÕES

# 24

## TUBERCULOSE E HIV

*Sendo a TB uma infecção de alta prevalência entre PVHIV, sua presença deve ser investigada em todas as oportunidades de atendimento às PVHIV. Também é necessário realizar o teste para HIV em todas as pessoas com diagnóstico de TB.*

### 24.1 Epidemiologia

A tuberculose é a doença infecciosa de maior mortalidade entre as PVHIV. Em 2015, registraram-se 10,4 milhões de casos de TB em todo o mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde, sendo que, destes, 11% ocorreram em PVHIV<sup>209</sup>.

No mesmo ano, no Brasil, foram diagnosticados 6.778 novos casos de coinfeção TB-HIV, o que corresponde a aproximadamente 10% (incidência) dos casos novos de TB, segundo o Programa Nacional de Combate à Tuberculose<sup>210</sup>.

Desde 1998, recomenda-se testar para o HIV todas as pessoas com TB. A partir de 2013, com a disponibilidade ampliada de testes imunocromatográficos para diagnóstico do HIV (teste rápido), esses passaram a ser o método de eleição para testagem de pessoas com TB<sup>211</sup>.

As ações prioritárias destinadas aos pacientes com TB e às PVHIV são:

| <b>GARANTIR AO PACIENTE COM TB:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>› Acesso oportuno ao diagnóstico da infecção pelo HIV por meio da oferta da testagem, preferencialmente utilizando o teste rápido;</li><li>› Acesso oportuno à TARV, preferencialmente nos SAE ou demais serviços que realizem o acompanhamento de PVHIV.</li></ul> |
| <b>GARANTIR ÀS PVHIV:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>› Realização da prova tuberculínica anual;</li><li>› Acesso oportuno ao tratamento da infecção latente da TB.</li></ul>                                                                                                                                             |

**As PVHIV em seguimento clínico devem ser triadas para TB em todas as visitas aos serviços de saúde, mediante o questionamento sobre a existência de um dos quatro sintomas: febre, tosse, sudorese noturna e emagrecimento<sup>212</sup>.**

O início célere da TARV nas PVHIV é também uma estratégia de prevenção da TB, uma vez que a terapia diminui a incidência de TB nessa população, devendo ser instituída sem demora<sup>213</sup>.

O diagnóstico e o tratamento da infecção latente da tuberculose (ILT) em PVHIV são fundamentais para minimizar o risco de adoecimento. O tratamento preventivo reduziu em 62% e 32% esse risco em diversos estudos, quando orientado ou não pela prova tuberculínica, respectivamente<sup>214-218</sup>. Portanto, existe relevante benefício a ser considerado na realização de tratamento da ILTB em PVHIV, mesmo na indisponibilidade de acesso ao PPD.

A estratégia de controle da coinfeção TB–HIV está pautada no diagnóstico precoce de ambas as afecções e na garantia de tratamento adequado para o paciente, de forma oportuna.

## 24.2 Diagnóstico

*A TB deve ser pesquisada em todas as visitas das PVHIV aos serviços de saúde. A presença de febre, sudorese noturna, emagrecimento e/ou tosse, independentemente da duração, deve ser avaliada nas consultas de rotina e, na vigência de qualquer um desses sintomas, a TB ativa deve ser investigada.*

Nos pacientes com imunossupressão grave, as formas extrapulmonares e disseminadas da TB devem fazer parte das investigações sobre IO.

*O teste rápido molecular para TB ( TRM-TB) ou a baciloscopia devem sempre ser acompanhados da realização de cultura, identificação da espécie e realização de Teste de Sensibilidade (TS) frente à suspeita de TB pulmonar, utilizando, quando necessário, o escarro induzido ou exame de broncoscopia para coleta de lavado bronco alveolar<sup>219</sup>.*

Em PVHIV, o TRM-TB apresenta sensibilidade de 69% em pacientes com baciloscopia negativa e 97% em pacientes com baciloscopia positiva<sup>220</sup>.

O TRM-TB é um método molecular com base na reação em cadeia da polimerase. O teste detecta simultaneamente o *Mycobacterium tuberculosis* e a resistência à rifampicina, diretamente do escarro, em aproximadamente duas horas.

Esse método está validado para o diagnóstico da TB e serve para análise do escarro e amostras extrapulmonares. Pode ser realizado em aspirados de gânglios, macerados de gânglios e tecidos, líquido, lavado broncoalveolar e lavado gástrico. O controle do tratamento de TB continua sendo baseado na baciloscopia, que consegue diferenciar bacilos viáveis e inviáveis<sup>220</sup>.

Para a investigação das formas extrapulmonares e disseminadas, é frequente a necessidade de procedimentos invasivos e de maior complexidade, conforme a topografia a ser avaliada<sup>221</sup> (Quadro 46).

#### Quadro 46 – Métodos diagnósticos para tuberculose em amostras biológicas

| MÉTODO DIAGNÓSTICO                                                                                                                                                                  | MATERIAL                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Baciloscopia                                                                                                                                                                        | Escarro, tecido, líquido pleural, líquido pericárdico, lavado broncoalveolar, urina            |
| Teste rápido molecular (Xpert MTB/Rif®) <sup>(a)</sup>                                                                                                                              | Escarro, lavado gástrico e broncoalveolar macerados de tecidos, aspirado de gânglios e líquido |
| PCR para <i>Mycobacterium tuberculosis</i>                                                                                                                                          | Qualquer amostra biológica                                                                     |
| Cultura                                                                                                                                                                             | Escarro, tecido, líquido pleural, líquido pericárdico, urina                                   |
| ADA <sup>(b)</sup>                                                                                                                                                                  | Líquido pleural, líquido pericárdico                                                           |
| <b>Em PVHIV, para todas as amostras biológicas obtidas na investigação de TB recomenda-se realizar a cultura para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> com teste de sensibilidade.</b> |                                                                                                |

Fonte: PNCT/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> O teste rápido molecular (Xpert MTB/Rif®) é um teste baseado na reação em cadeia da polimerase. Difere do PCR convencional por ser em tempo real. É capaz de ampliar micobactérias vivas e mortas, e a interpretação do resultado em pacientes com TB prévia deve levar em consideração o tempo de tratamento anterior.

<sup>(b)</sup> O ADA é considerado um exame auxiliar no diagnóstico da TB. Baseia-se na determinação da atividade da adenosinadeaminase.

Para excluir ou identificar outros diagnósticos diferenciais, recomenda-se solicitar na(s) amostra(s) coletada(s):

- › Exame direto e cultura para fungos;
- › Cultura para outras micobactérias;
- › Exame histopatológico de amostras de tecido.

## 24.3 Tratamento da infecção latente tuberculosa

As PVHIV estão entre os grupos de maior risco para adoecimento por TB – três a 12 vezes maior que o da população geral. Em PVHIV, a instituição do tratamento da ILTB reduz o risco da progressão para a doença em até 62%<sup>218</sup>. **O tratamento da ILTB com isoniazida reduz significativamente o risco, nos anos seguintes, de desenvolvimento de tuberculose em PVHIV com PT reagente<sup>33</sup>.** O tratamento da ILTB associado à TARV é o cenário de maior benefício para a proteção.

A infecção latente do *Mycobacterium tuberculosis* pode ser identificada por meio da positivação da PT mediante a inoculação do derivado proteico purificado (PPD). A PT é considerada positiva se o resultado da leitura for  $\geq 5$  mm.

### Limitações da PT:

- › Necessidade de pelo menos duas visitas para avaliação do teste (inoculação e leitura após 48 a 72 horas);
- › Diminuição da sensibilidade em pacientes com imunossupressão e da especificidade na população que recebeu vacina BCG principalmente nos dois primeiros anos após a imunização.

Nas PVHIV, indica-se o tratamento da ILTB nas seguintes situações<sup>222</sup> (Quadro 47):

### Quadro 47 – Indicação de tratamento para ILTB em PVHIV

- 1. Pacientes assintomáticos para TB (TB ativa excluída) com radiografia de tórax normal, e:**
  - › PT  $\geq 5$  mm; ou
  - › Contatos intradomiciliares ou institucionais com pacientes bacilíferos, independentemente do resultado da PT; ou
  - › PT  $< 5$  mm com registro documental de PT  $\geq 5$  mm anterior, não tendo sido submetidos a tratamento ou tratamento da TB latente na ocasião.
- 2. Pacientes assintomáticos para TB (TB ativa excluída) com radiografia de tórax evidenciando cicatriz radiológica de TB, sem tratamento prévio de ILTB.**

Fonte: PNCT/SVS/MS.

Na indisponibilidade da PT, recomenda-se o tratamento da infecção latente da TB nas PVHIV, conforme descrito nas seguintes situações:

- › Risco epidemiológico acrescido: locais com alta carga da doença, como presídios ou albergues;
- › Pacientes com LT-CD4+ <350 céls/mm<sup>3</sup>;
- › Pacientes sem TARV ou pacientes em TARV com falha virológica.

Nos casos em que não se apresentem as situações descritas acima, deve-se individualizar a decisão de iniciar o tratamento da ILTB sem a PT, considerando-se os benefícios da estratégia.

#### Quadro 48 – Esquemas terapêuticos para ILTB

| ESQUEMA TERAPÊUTICO        | TEMPO DE TRATAMENTO | INDICAÇÕES                                                                                                                             |
|----------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isoniazida                 | 6–9 meses           | Esquema preferencial para tratamento da ILTB em indivíduos sem doença hepática e contato de TB sem resistência aos antituberculinicos. |
| Rifampicina <sup>(a)</sup> | 4 meses             | Esquema preferencial para tratamento da ILTB em indivíduos portadores de doença hepática ou contato de monorresistentes à isoniazida.  |

Fonte: PNCT/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> A rifampicina não é recomendada em PVHIV em uso de IP e DTG.

*O tratamento da ILTB pode ser realizado com o uso de isoniazida na dose de 5 a 10 mg/kg ao dia até a dose máxima de 300 mg/dia, ou rifampicina na dose de 10 mg/kg ao dia até a dose máxima de 600 mg/dia.*

**Vale salientar que o mais importante é o número de doses e não somente o tempo de tratamento.** Em relação à isoniazida, preconiza-se preferencialmente a utilização de no mínimo 270 doses, que poderão ser tomadas de nove a 12 meses. No esquema de tratamento com rifampicina, são recomendadas 120 doses, que deverão ser tomadas de quatro a seis meses. Esforços devem ser feitos para que o paciente complete o total de doses programadas.

## 24.4 Tratamento dos pacientes coinfectados TB-HIV

### 24.4.1 TARV na coinfeção TB-HIV

*A TARV é recomendada a todos os pacientes com TB-HIV, independentemente da forma clínica de apresentação da TB.*

O melhor momento para o início da TARV em pacientes coinfectados por TB foi avaliado por ensaios clínicos multicêntricos e uma recente revisão sistemática.

O estudo SAPIT<sup>223</sup> comparou o início da TARV em pacientes coinfectados TB-HIV, com contagem de LT-CD4+ abaixo de 500 céls/mm<sup>3</sup>, durante ou após o fim do tratamento para TB. Os resultados demonstraram que o início dos antirretrovirais durante o tratamento da TB reduziu a mortalidade em 56% e promoveu melhor integração entre os serviços de TB e HIV.

Em outro estudo, o CAMELIA<sup>224</sup>, observou-se que o início da TARV assim que possível, em até duas semanas após o início do tratamento para TB, aumenta de forma significativa a sobrevida dos pacientes quando comparado ao início de ARV em oito semanas após a instituição de tratamento para TB.

Uma revisão sistemática<sup>55</sup> demonstrou que o início precoce da TARV em pacientes coinfectados TB-HIV, quando comparado ao início da TARV após oito semanas, reduz significativamente a mortalidade em pacientes com LT-CD4+ abaixo de 50 céls/mm<sup>3</sup>, mas não em pacientes com LT-CD4+ acima de 50 céls/mm<sup>3</sup>. Os resultados também demonstraram que o risco de SIR relacionado a TB foi maior nos pacientes que iniciaram precocemente a TARV, independentemente da contagem de LT-CD4+.

*Portanto, recomenda-se que pacientes com LT-CD4+ abaixo de 50 céls/mm<sup>3</sup> ou com sinais de imunodeficiência avançada comecem a TARV dentro de duas semanas após o início do tratamento para TB. Nos demais pacientes, deve-se iniciar a TARV na 8ª semana. Não se recomenda o início concomitante do tratamento para ambos os agravos.*

Ressalta-se que, nos casos de TB meníngea, o início precoce da TARV não altera o prognóstico da doença e ainda se relaciona à maior ocorrência de eventos adversos limitantes ou com risco à vida. Assim, nessa forma de TB, recomenda-se que o início



da TARV seja postergado para após a fase intensiva do tratamento da TB (dois meses), independentemente da contagem de LT-CD4+<sup>56</sup>.

Dessa maneira, podem-se encontrar três cenários na coinfeção TB-HIV:

- I. Pacientes que são diagnosticados concomitantemente (ou quase) com ambas as afecções – sem uso de TARV ou tratamento anti-TB;
- II. Pacientes em que inicialmente se realiza o diagnóstico da TB e, durante o tratamento anti-TB, ocorre o diagnóstico do HIV;
- III. PVHIV já em uso de TARV quando da realização do diagnóstico da TB.

Os pacientes que se encontram no cenário I, ou seja, com diagnóstico concomitante de HIV e TB, possuem indicação de tratamento com medicamentos anti-TB e ARV. **O tratamento para tuberculose deverá ser instituído imediatamente, introduzindo-se os ARV de acordo com o grau de imunossupressão, avaliado pelo exame de contagem de LT-CD4+ (em até duas semanas se LT-CD4+ abaixo de 50 céls/mm<sup>3</sup> ou na 8ª semana se LT-CD4+ acima de 50 céls/mm<sup>3</sup>).**

Pacientes que se encontram no **cenário II**, ou seja, que já estão em tratamento para TB e que posteriormente tenham sido diagnosticados com infecção pelo HIV, têm indicação de início da **TARV em até duas semanas se LT-CD4+ abaixo de 50 céls/mm<sup>3</sup> ou na 8ª semana se LT-CD4+ acima de 50 céls/mm<sup>3</sup>.**

Já pacientes que se encontram no **cenário III** – em TARV com diagnóstico de TB – devem **iniciar imediatamente o tratamento para TB**. Entretanto, é importante avaliar a TARV em uso quanto à compatibilidade (interações medicamentosas) com os anti-tubercúlicos. Se necessário, a substituição de ARV deve ser realizada para garantir o tratamento da TB e a manutenção de esquema antirretroviral eficaz (Quadro 50).

Os benefícios do início precoce da TARV superam enormemente o risco da SIR, um fenômeno que pode ser manejado, com baixo risco de morte<sup>225</sup>. O receio da ocorrência da SIR não deve retardar o início da TARV (**ver Capítulo 14 – Síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIR): diagnóstico e tratamento**).

*Para os pacientes virgens de TARV, com contagem de LT-CD4+ <50 céls/mm<sup>3</sup>, é recomendado o início da TARV em até duas semanas após o início de tratamento da TB. Nos pacientes com CD4 ≥50 céls/mm<sup>3</sup>, o início da TARV pode ser adiado para o início da fase de manutenção do tratamento da TB (8ª semana).*

## Esquema ARV recomendado para pacientes com TB-HIV

*A genotipagem pré-tratamento está indicada para todos os pacientes coinfectados com TB e HIV (PVHIV virgem de TARV), de forma a orientar o esquema terapêutico, se houver necessidade da mudança deste. Contudo, ressalta-se que o início da TARV não deve ser adiado pela não obtenção do resultado desse exame.*

As rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina) são medicamentos-chave para a eficácia do tratamento para TB; no entanto, apresentam interações significativas com uma gama de medicamentos, incluindo alguns antirretrovirais<sup>226,227</sup>.

O esquema de TARV inicial preferencial para PVHIV virgens de tratamento é TDF/3TC/EFV. A formulação fixa combinada (3 em 1) e a segurança relatada nos estudos sobre a interação medicamentosa com a classe das rifamicinas confere a vantagem a esse esquema (Quadro 49).

O RAL (INI) associado a TDF/3TC é a opção para os casos com contraindicação a EFV e para pacientes coinfectados com critérios de gravidade. O RAL apresenta menor interação medicamentosa com a rifampicina. A dose de RAL recomendada para o uso concomitante com a rifampicina é 400 mg, duas vezes a dia<sup>141</sup>.

**Quadro 49 – Esquemas de TARV inicial preferencial para pacientes coinfectados TB–HIV<sup>(a)</sup>**

| SITUAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | TERAPIA ANTIRRETROVIRAL                                  | DOSE DIÁRIA                                          | OBSERVAÇÃO                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Coinfecção TB–HIV<sup>(b)</sup> sem critérios de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)</b>                                                                                                                                                                                                                                                           | TDF <sup>(c)</sup> /3TC/EFV<br>Dose fixa combinada (DFC) | (300mg/300mg/600mg) – DFC<br>1x/dia                  | Concluída a situação (tratamento completo de TB), poderá ser feita a mudança (switch) de EFV para DTG                |
| <b>Coinfecção TB–HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo<sup>(b)</sup>:</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>› <b>LT–CD4+ &lt;100 céls/mm<sup>3</sup></b></li> <li>› <b>Presença de outra infecção oportunista</b></li> <li>› <b>Necessidade de internação hospitalar/doença grave</b></li> <li>› <b>Tuberculose disseminada</b></li> </ul> | TDF <sup>(c)</sup> /3TC + RAL                            | (300mg/300mg) "2 x 1"<br>1x/dia<br>+<br>400mg 12/12h | Concluída a situação (tratamento completo de TB), deverá ser feita a mudança (switch) de RAL para DTG em até 3 meses |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Ver também Capítulo 10 – Como iniciar.

<sup>(b)</sup> Realizar exame de genotipagem pré–tratamento e iniciar TARV, de forma a orientar o esquema terapêutico, se houver necessidade da mudança deste (não postergar início da TARV pela indisponibilidade imediata do resultado do exame).

<sup>(c)</sup> TDFé contraindicado como terapia inicial em pacientes com disfunção renal pré–existente, TFGe <60 mL/min ou insuficiência renal. Usar com precaução em pacientes com osteoporose/osteopenia, HAS e DM não controladas. Se usado, ajustar dose quando TFGe <50 mL/min.

**Quadro 50 – Opções de esquema de ARV para pacientes com TB–HIV em tratamento para TB**

| SITUAÇÃO                                                                                         | RECOMENDAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PVHIV com TB, virgem de tratamento para HIV</b>                                               | Iniciar tratamento para TB com RHZE e iniciar TARV, em ordem de prioridade:<br><ol style="list-style-type: none"> <li>1. TDF<sup>(a)</sup>+3TC+ EFV (preferencial)</li> <li>2. TDF<sup>(a)</sup>+3TC+RAL (contraindicação ao EFV ou critério de gravidade)</li> </ol> |
| <b>PVHIV com TB em TARV</b>                                                                      | Iniciar tratamento para TB com RHZE e, caso necessário, adequar TARV individualizando a avaliação. Considerar histórico de uso de ARV e genotipagem prévia (se disponível) <sup>(b)</sup>                                                                             |
| <b>Presença de reações adversas graves, falha ao tratamento para TB ou droga resistente à TB</b> | Encaminhar aos serviços de referência em TB, para avaliação por especialista e uso de esquemas especiais                                                                                                                                                              |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Em caso de contraindicação ao TDF, ver Capítulo 10 – Como iniciar.

<sup>(b)</sup> IP/r e DTG não são recomendados em PVHIV em uso de rifampicina. Nos casos de necessidade de uso de IP/r, manter IP/r na dose habitual e substituir a rifampicina pela rifabutina.

**Pacientes em falha virológica devem ter o esquema de ARV guiado pelo exame de genotipagem – ver Capítulo 11 – Falha ao tratamento antirretroviral.**

## 24.4.2 Tratamento anti-TB

O tratamento da TB em PVHIV é semelhante ao recomendado para a população geral, embora a taxa de falha terapêutica, resistência aos fármacos e recorrência da TB sejam maiores nas PVHIV<sup>228,229</sup>.

O esquema preconizado consiste na utilização de RHZE – rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol – em formulações com doses fixas combinadas (4 em 1) por dois meses (fase intensiva), seguidos de quatro meses de rifampicina e isoniazida, totalizando seis meses de tratamento<sup>230</sup> (Quadro 51).

Recomenda-se extensão para 12 meses de tratamento nos casos de comprometimento do SNC e TB osteoarticular<sup>231</sup>.

**Quadro 51 – Esquema básico para tratamento da TB em adultos e adolescentes (≥10 anos)**

| FASES DO TRATAMENTO                 | FÁRMACOS                                                      | FAIXA DE PESO | UNIDADE/DOSE  | MESES |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------|
| Intensiva<br>(2RHZE) <sup>(a)</sup> | RHZE<br>150/75/400/275mg<br>Comprimido em dose fixa combinada | 20 a 35kg     | 2 comprimidos | 2     |
|                                     |                                                               | 36 a 50kg     | 3 comprimidos |       |
|                                     |                                                               | >50kg         | 4 comprimidos |       |
| Manutenção<br>(4RH) <sup>(b)</sup>  | RH<br>150/75mg<br>Comprimido em dose fixa combinada           | 20 a 35kg     | 2 comprimidos | 4     |
|                                     |                                                               | 36 a 50kg     | 3 comprimidos |       |
|                                     |                                                               | >50kg         | 4 comprimidos |       |

Fonte: PNCT/SVS/MS.

<sup>(a)</sup>RHZE: combinação de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E).

<sup>(b)</sup>RH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (H).

**Quadro 52 – Esquema para tratamento da TB meningoencefálica e osteoarticular em adultos e adolescentes (≥10 anos)**

| FASES DO TRATAMENTO                 | FÁRMACOS                                                      | FAIXA DE PESO | UNIDADES/DIA  | MESES |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------|
| Intensiva<br>(2RHZE) <sup>(a)</sup> | RHZE<br>150/75/400/275mg<br>Comprimido em dose fixa combinada | 20 a 35kg     | 2 comprimidos | 2     |
|                                     |                                                               | 36 a 50kg     | 3 comprimidos |       |
|                                     |                                                               | >50kg         | 4 comprimidos |       |
| Manutenção<br>(10RH) <sup>(b)</sup> | RH<br>150/75mg<br>Comprimido em dose fixa combinada           | 20 a 35kg     | 2 comprimidos | 10    |
|                                     |                                                               | 36 a 50kg     | 3 comprimidos |       |
|                                     |                                                               | >50kg         | 4 comprimidos |       |

Fonte: PNCT/SVS/MS.

<sup>(a)</sup>RHZE: combinação de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E).

<sup>(b)</sup>RH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (H).

A **rifampicina** é o principal fármaco para o tratamento da TB e sua utilização deve ser priorizada.

A rifampicina possui eficácia e eficiência comprovadas e extensa experiência de uso no tratamento da TB, devendo fazer parte do esquema preferencial de tratamento para TB. Além disso, permite a utilização da formulação com doses fixas combinadas (RHZE e RH), otimizando a adesão.

A rifabutina em substituição à rifampicina está recomendada quando é necessário associar ou manter o IP/r no esquema antirretroviral. A rifabutina é menos ativa que a rifampicina na indução do sistema enzimático P-450 CYP3A e, por esse motivo, parece exercer menor redução dos níveis séricos dos ARV. Contudo, os ARV podem ocasionar oscilação nos níveis séricos da rifabutina, aumentando o risco de toxicidade ou, no caso de baixa adesão à TARV, redução dos níveis da rifabutina, o que pode levar a resistência a rifamicinas. O uso da rifabutina não permite doses fixas combinadas. **A dose da rifabutina é de 150 mg/dia.**

**O uso da rifabutina em associação com IP deverá ser indicado apenas quando existir contraindicação a demais esquemas de ARV que permitem o uso da rifampicina.**

*Ressalta-se que o uso da rifabutina não permite a utilização dos comprimidos em doses fixas combinadas para tratamento da TB.*

**Quadro 53 – Esquema com rifabutina para tratamento de adultos e adolescentes (>10 anos)**

| MESES                        | FÁRMACO             | DOSE POR FAIXA DE PESO |                   |               |
|------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|---------------|
|                              |                     | 20 a 35 kg             | 36 kg a 50 kg     | >50 kg        |
| Fase intensiva (2 meses)     | Rifabutina 150mg    | 1 cápsula              | 1 cápsula         | 1 cápsula     |
|                              | Isoniazida 100mg*   | 2 comprimidos          | 2 a 3 comprimidos | 3 comprimidos |
|                              | Pirazinamida 500mg* | 2 comprimidos          | 2 a 3 comprimidos | 3 comprimidos |
|                              | Etambutol 400mg*    | 1 a 2 comprimidos      | 2 a 3 comprimidos | 3 comprimidos |
| Fase de manutenção (4 meses) | Rifabutina 150mg    | 1 cápsula              | 1 cápsula         | 1 cápsula     |
|                              | Isoniazida 100mg*   | 2 comprimidos          | 2 a 3 comprimidos | 3 comprimidos |

Fonte: Adaptado da Nota Técnica nº 421/2012 – CQV/D-DST-AIDS-HV/SVS/MS sobre disponibilização de rifabutina para pacientes coinfectados com TB-HIV nos Serviços de Atenção Especializada a Pessoas Vivendo com HIV/Aids, de 10 de outubro de 2012.

\*Isoniazida – 10 mg/kg/dia, dose máxima de 300 mg/dia; pirazinamida – 35 mg/kg/dia, dose máxima de 1.500 mg/dia; etambutol – 25 mg/kg/dia, dose máxima de 1.200 mg/dia

## Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune – SIR

A SIR pode ocorrer em pacientes coinfectados TB-HIV que iniciam TARV. É um evento relativamente comum, podendo estar presente entre 8% e 43% dos casos no início da TARV<sup>232</sup>.

A SIR ou reação paradoxal pode levar a uma resposta inflamatória exacerbada, a qual estimula a formação de granulomas, resultando em agravamento de lesões pré-existentes ou aparecimento de novos sinais, sintomas ou achados radiológicos de novas lesões, tais como linfadenomegalias com sinais flogísticos, que podem evoluir para fistulização e compressão de estruturas nobres ou levar à perfuração de órgãos (como o intestino). Esse fenômeno ocorre em resposta a antígenos micobacterianos e não caracteriza falha no tratamento da TB nem no da TARV<sup>233-235</sup>.

O diagnóstico de SIR pressupõe a exclusão de fatores como resistência aos medicamentos para tratamento da TB, baixa adesão ao tratamento e outros diagnósticos definidores de aids.

O tratamento da SIR é feito com corticoterapia nos casos moderados a graves. A dose de prednisona mais frequentemente utilizada é de 1 a 2 mg/kg/dia, por um período de duas semanas, seguida de uma redução de 0,75 mg/kg/dia por mais duas semanas<sup>225</sup>.

Não existe indicação para interromper a TARV ou o tratamento da TB para obter melhora da SIR.

**Ressalta-se que o início concomitante do tratamento da TB e da TARV continua sendo contraindicado, uma vez que pode aumentar o risco de intolerância e toxicidade, difíceis de identificar, e piorando a adesão.**

Para mais informações, consultar o **Capítulo 14 – Síndrome inflamatória da reconstituição imune: diagnóstico e tratamento.**

### 24.4.3 Reações adversas associadas às medicações anti-TB e aos ARV

O tratamento concomitante para TB e HIV apresenta aspectos peculiares, em decorrência do grande número de medicamentos e da sobreposição dos efeitos adversos.

**Quadro 54 – Principais reações adversas associadas ao tratamento de TB e ARV**

| REAÇÕES ADVERSAS                              | TARV                                           | TB                                                                       | OBSERVAÇÕES                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Confusão mental, insônia, pesadelos, tonturas | EFV                                            | Terizidona, isoniazida, etionamida e fluoroquinolonas                    | Sintomas transitórios (2-3 semanas); se não houver melhora, considerar a substituição de medicamentos                                                           |
| Depressão                                     | EFV                                            | Terizidona, fluoroquinolonas, etionamida, isoniazida                     | Avaliar a influência de circunstâncias socioeconômicas; antidepressivos; reduzir a dosagem de medicamentos; se possível, avaliar a substituição de medicamentos |
| Cefaleia                                      | AZT, EFV, ATV/r, LPV/r, TPV, RAL               | Terizidona, fluoroquinolonas                                             | Diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas; sintomáticos; autolimitada                                                                              |
| Náuseas e Vômitos                             | NVP, ATV/r, LPV/r, DRV/r, TPV, RAL             | Etionamida, PAS, fluoroquinolonas, pirazinamida, isoniazida e outros     | Hidratação; sintomáticos; a necessidade de retirada do fármaco é incomum; avaliar a função hepática                                                             |
| Dor abdominal                                 | Todos                                          | Clofazimina, etionamida, PAS                                             | Avaliar pancreatite, hepatotoxicidade e acidose láctica                                                                                                         |
| Hepatotoxicidade                              | NVP, EFV, ATV/r, ETR, LPV/r, DRV/r             | Pirazinamida, rifampicina, isoniazida, PAS, etionamida, fluoroquinolonas | Interrupção até a resolução; considerar substituir as drogas mais hepatotóxicas                                                                                 |
| Rash cutâneo                                  | ABC, NVP, EFV, ATV/r, ETR, ENF/T20, TPV/r, MVC | Isoniazida, rifampicina, pirazinamida, PAS, fluoroquinolonas e outros    | Suspender o esquema; sintomáticos; reintrodução do ABC sempre contraindicada                                                                                    |
| Acidose láctica                               | AZT, 3TC                                       | Linezolida                                                               | Suspender os medicamentos                                                                                                                                       |
| Nefrotoxicidade                               | TDF                                            | Aminoglicosídeos                                                         | Suspender os medicamentos; reajustar as doses dos demais de acordo com o clearance de creatinina                                                                |
| Mielodepressão                                | AZT                                            | Linezolida, rifampicina (rara), isoniazida (rara)                        | Suspender os medicamentos mais agressivos (AZT e linezolida); monitorar hemograma                                                                               |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.





# 25

## VÍRUS DA HEPATITE C E HIV

- > *Todas as PVHIV devem ser triadas anualmente para infecção pelo HCV mediante o anti-HCV. Deve-se considerar maior frequência de triagem em caso de risco ou exposição recente.*
- > *Solicitar CV de HCV se o anti-HCV for positivo (para confirmação diagnóstica) ou na suspeita de infecção aguda.*
- > *Pacientes coinfectados HIV-HCV devem ser orientados a evitar o consumo de álcool e outras substâncias hepatotóxicas.*
- > *Pacientes infectados com HIV devem ser vacinados contra esses vírus, independentemente de estarem coinfectados com HIV-HCV.*

A evolução clínica da doença hepática relacionada ao HCV progride mais rapidamente em pessoas coinfectadas com HIV<sup>57</sup>. Entre os pacientes com infecção crônica pelo HCV, aproximadamente um terço evoluiu para cirrose, em média, em menos de 20 anos<sup>236</sup>. A taxa de progressão aumenta com idade mais avançada, etilismo, sexo masculino e infecção pelo HIV<sup>237-239</sup>. Pacientes coinfectados HIV-HCV têm um risco três vezes maior de progressão para cirrose ou doença hepática descompensada que os pacientes monoinfectados com HCV<sup>240</sup>. O risco de progressão é ainda maior em pacientes coinfectados HIV-HCV com baixas contagens de LT-CD4+.

Embora a TARV diminua a progressão da doença pelo HCV em pacientes coinfectados, a progressão permanece maior que a observada em pacientes sem infecção pelo HIV<sup>241,242</sup>. Embora alguns ARV antigos tenham associação com maiores taxas de hepatotoxicidade<sup>243,244</sup>, os novos ARV atualmente em uso parecem ser menos hepatotóxicos.

*O tratamento do HCV é uma prioridade para as pessoas com coinfeção HIV-HCV, independentemente da contagem de LT-CD4+.*

## 25.1 Tratamento do HCV em PVHIV

O tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C está em rápida evolução. Os dados sugerem que os pacientes coinfectados com HIV-HCV tratados com os novos esquemas de medicações orais têm taxas de resposta virológica sustentada (RVS) comparáveis às dos pacientes mono infectados com HCV<sup>57,63</sup>.

Os avanços no desenvolvimento de fármacos para HCV levaram à descoberta de novas classes de agentes antivirais de ação direta (DAA), que atuam no ciclo de replicação do HCV.

Assim, a terapia com DAA simplificou substancialmente o tratamento das PVHIV com infecção pelo HCV. A terapia com DAA cursa com frequentes interações medicamentosas, dependendo da TARV utilizada. No entanto, a tolerabilidade e as taxas de RVS são muito superiores às observadas com a terapia baseada em interferon, mesmo para pacientes com falha prévia ou fibrose avançada<sup>245</sup>. Portanto, não há necessidade de considerar os pacientes infectados com HIV-HCV como uma população de pacientes de difícil tratamento<sup>246</sup>. Todavia, existe a necessidade imperativa de verificar as interações medicamentosas entre o tratamento contra o HCV e a TARV em uso (**ver Capítulo 16 – Interações medicamentosas e o Anexo B**).

*O tratamento da hepatite C crônica está indicado a todos os pacientes adultos coinfectados pelo HIV, independentemente da contagem de LT-CD4+ ou do grau de fibrose hepática.*

A recomendação do uso preferencial de sofosbuvir + daclatasvir para os pacientes coinfectados com HIV se justifica pela menor probabilidade de interações medicamentosas com ARV, quando comparado ao simeprevir ou à associação 3D.

É aconselhável iniciar primeiramente o tratamento para o HIV e atingir a supressão virológica antes de iniciar o tratamento com HCV, especialmente em pacientes com imunossupressão grave<sup>57,246,247</sup>.

Os pacientes portadores de coinfeção HIV-HCV devem receber esquemas de tratamento para hepatite C compatíveis com a TARV em uso. Existe a necessidade de ajuste posológico dos medicamentos para hepatite C, especialmente a correção das doses de daclatasvir em pacientes em uso de EFV ou ATV. Quando interações medicamentosas

são prováveis ou há contraindicações ou intolerâncias, devem-se avaliar substituições da TARV antes do início da terapia contra o HCV – Quadros 55, 56 e 57 (**ver Capítulo 13 – Substituição de esquemas (switch) de TARV no contexto de supressão viral**).

**Quadro 55 – ARV contraindicados ou não recomendados em associação ao tratamento contra HCV**

| ANTIRRETROVIRAL | CONTRAINDICAÇÃO                           |
|-----------------|-------------------------------------------|
| <b>AZT</b>      | Contraindicado para uso com ribavirina    |
| <b>TPV</b>      | Contraindicado para uso com sofosbuvir    |
| <b>NVP</b>      | Não recomendados para uso com daclastavir |
| <b>ETV</b>      |                                           |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

**Quadro 56 – Ajuste da dose do daclatasvir conforme TARV em uso**

| ANTIRRETROVIRAL                                        | DOSE DO DACLASTAVIR            |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>EFV</b>                                             | 90mg/dia – 1cp 60mg + 1cp 30mg |
| <b>ATV/r</b>                                           | 30mg/dia – 1cp 30mg            |
| <b>DTG, RAL, DRV/r, LPV/r, TDF, ABC, 3TC, AZT, MRC</b> | 60mg/dia – 1cp 60mg            |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

**Quadro 57 – Substituição de esquemas de TARV para início do tratamento da hepatite C**

| ANTIRRETROVIRAL | RECOMENDAÇÕES <sup>(a)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AZT</b>      | Deve-se avaliar substituição para TDF ou ABC <sup>(b)</sup> , conforme histórico de uso de ARV e genotipagens prévias (se houver)                                                                                                                                                                                                               |
| <b>TPV</b>      | Opções disponíveis para substituição limitadas – avaliar genotipagens prévias<br>Discutir e solicitar substituição junto à Câmara Técnica/MRG                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ETR</b>      | Opções disponíveis para substituição limitadas – avaliar genotipagens prévias<br>Discutir e solicitar substituição junto à Câmara Técnica/MRG                                                                                                                                                                                                   |
| <b>NVP</b>      | Deve-se avaliar substituição para DTG, conforme histórico de uso de ARV e genotipagens prévias (se houver)<br>Discutir e solicitar substituição junto à Câmara Técnica/MRG                                                                                                                                                                      |
| <b>EFV</b>      | Avaliar manutenção da TARV e correção da dose do daclatasvir, se necessário (EFV e ATV).<br>Pode-se avaliar substituição para DTG, em caso de prováveis interações medicamentosas, contraindicações ou intolerância, respeitando histórico de uso de ARV e genotipagens prévias<br>Discutir e solicitar substituição junto à Câmara Técnica/MRG |
| <b>ATV</b>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>LPV/r</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Ver Capítulo 13 – Substituição de esquemas (switch) de TARV no contexto de supressão viral.

<sup>(b)</sup> ABC deve ser utilizado apenas em pacientes sabidamente HLA-B\*5701 negativos.

## Associação ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir (3D)

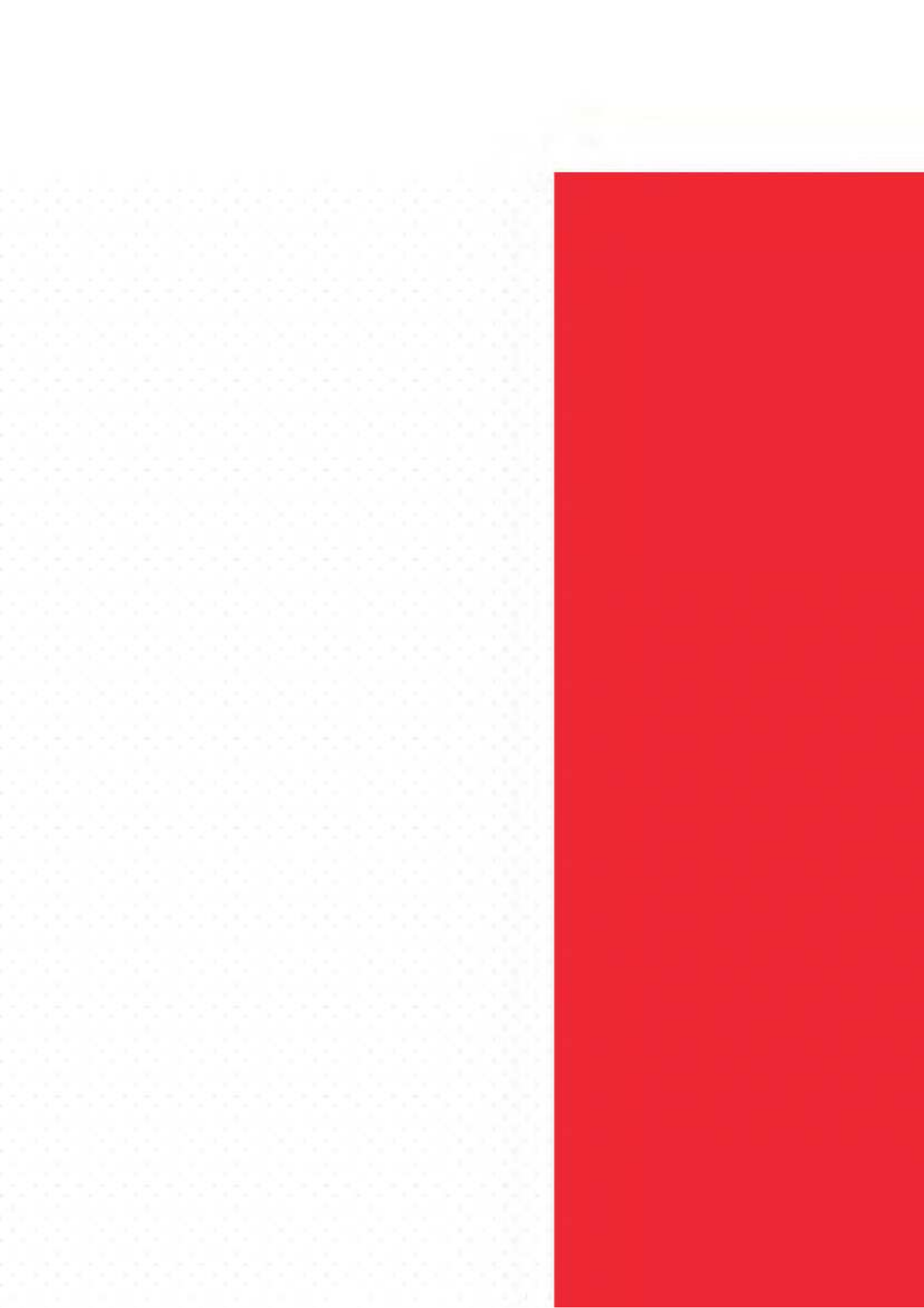
O uso do esquema 3D está recomendado para pacientes **HCV genótipo 1**, coinfec-tados pelo HIV, apenas na presença de **doença renal avançada**.

O esquema 3D só poderá ser utilizado em associação com ARV que não apresen-tem interações com veruprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir: ATV, DTG, RAL, 3TC, TDF ou ENF/T20.

Nos casos de pacientes com doença renal avançada em uso de 3TC e TDF, as doses devem ser ajustadas conforme a TFGe (**ver Anexo C – Ajuste de ARV pela função renal**).

O uso de 3D associado a TARV contendo IP/r exige a suspensão do RTV, durante o tratamento contra o HCV. Após o término do tratamento do HCV, o RTV deve ser rein-troduzido. No Brasil, a única opção compatível de IP em associação com 3D é o ATV. O ATV deve ser administrado ao mesmo tempo que o 3D. Pode-se avaliar a substituição do ATV por DTG.

*As recomendações terapêuticas para o paciente portador de coinfeção HCV-HIV, conforme genótipo e necessidade de individualização de conduta, estão apresentadas no "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções", disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.*





# 26

## VÍRUS DA HEPATITE B E HIV

- > *Todas as PVHIV devem ser triadas para infecção pelo HBV e vacinadas se susceptíveis a essa infecção.*
- > *Pacientes portadores de coinfeção HIV-HBV devem ser orientados a evitar o consumo de álcool e outras substâncias hepatotóxicas.*
- > *Pacientes portadores de coinfeção HIV-HBV que sejam susceptíveis à infecção pelo HAV devem ser vacinados contra esse vírus.*
- > *Pacientes portadores de coinfeção HIV-HBV devem ter sua TARV estruturada com TDF.*

A coinfeção pelo HIV tem um profundo impacto no curso da infecção pelo HBV. Há uma progressão mais rápida para cirrose e CHC, maior mortalidade relacionada à doença hepática e pior resposta ao tratamento em comparação com pessoas portadoras de HBV não infectadas pelo HIV<sup>57</sup>.

Indivíduos infectados pelo HIV que desenvolvem hepatite aguda pelo HBV têm cinco a seis vezes mais chance de se tornarem portadores crônicos do HBV quando comparados a indivíduos soronegativos para o HIV<sup>90</sup>.

Em pacientes coinfectados, o HIV aumenta a replicação do HBV, levando à forma mais grave de doença hepática. Uma vez portador do HBV, o indivíduo tende a evoluir com menores taxas de soroconversão espontânea do HBeAg/anti-HBe e HBsAg/anti-HBs, além de apresentar altas taxas de replicação viral<sup>248</sup>.

## 26.1 Tratamento do HBV em PVHIV

O TDF e o 3TC são ARV com atividade contra o HIV e contra o HBV, diminuindo o risco de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). A combinação desses medicamentos também resulta em sinergismo para o tratamento do HIV e apresenta um perfil de toxicidade favorável.

*Pacientes com indicação de tratamento para hepatite B devem iniciar a TARV com celeridade, com esquema contendo TDF.*

Se houver contraindicação para o uso de TDF (ex.: insuficiência renal), o tratamento alternativo recomendado para o HBV é o entecavir. Ressalta-se que, independentemente da fraca atividade anti-HIV do entecavir, este não deve ser considerado parte do esquema de TARV, devendo a substituição do TDF ser feita por ARV com atividade supressiva plena contra o HIV.

*Nos casos de modificação de TARV por falha virológica ao HIV, o TDF deverá ser mantido como tratamento contra o HBV, em combinação com outros ARV com atividade adequada à supressão viral do HIV.*

A descontinuação de agentes com atividade anti-HBV pode causar dano hepatocelular grave, resultante da reativação do HBV. Deve-se aconselhar os pacientes a não interromper esses medicamentos e monitorá-los cuidadosamente durante eventuais interrupções no tratamento do HBV<sup>250</sup>.

Alguns ARV podem aumentar os níveis de transaminases. Os valores e a magnitude desses aumentos são maiores na coinfeção HIV-HBV que na monoinfecção pelo HIV<sup>244,251,252</sup>.

A etiologia e as consequências dessas alterações nos testes de função hepática não são claras, vez que essas mudanças podem se resolver com a continuidade da TARV. No entanto, sugere-se suspender o medicamento suspeito pela alteração em caso de aumento do nível sérico da ALT acima de 5-10 LSN. Contudo, a elevação dos níveis séricos das transaminases em pessoas coinfectadas com HIV/HBV pode indicar soroconversão do HBeAg pela reconstituição imunológica. Assim, a causa das elevações deve ser investigada antes da interrupção da medicação (**ver também o Capítulo 22 – Alterações hepáticas relacionadas ao HIV**).

Pacientes coinfectados HIV/HBV podem evoluir com "HBV oculto"<sup>253</sup>, caracterizado por baixa CV-HBV e HBsAg não reagente, estando autorizada a realização de exame para quantificação CV-HBV em regime semestral para elucidação diagnóstica<sup>254</sup>.



*Para mais informações sobre o diagnóstico e manejo de pacientes com HIV/HBV, consultar o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções", disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>, e o "Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais", disponível em <<http://www.aids.gov.br/biblioteca>>.*



# 27

## SÍFILIS E HIV

A sífilis é uma infecção bacteriana de caráter sistêmico, curável e exclusiva do ser humano. É causada pelo *Treponema pallidum*, uma bactéria Gram-negativa do grupo das espiroquetas, sendo transmitida principalmente por via sexual ou vertical.

A sífilis é um problema grave de saúde pública que, nos últimos anos, vem apresentando tendência de crescimento na maioria dos países de renda média, como é o caso brasileiro.

A prevalência de sífilis é maior entre as PVHIV que nas pessoas HIV negativas. Uma revisão sistemática mostrou uma mediana de 9,5% de prevalência desse agravo entre as PVHIV<sup>255</sup>. Modelos que demonstraram o impacto da TARV na epidemia de HIV não incluíram esse impacto nas outras infecções sexualmente transmissíveis<sup>256</sup>. Vários estudos com dados conflitantes sugerem que a alta taxa de sífilis é mais provavelmente causada por fatores comportamentais que por fatores imunológicos<sup>257-259</sup>.

Claramente, a aquisição de sífilis e outras IST em PVHIV confirma o comportamento sexual de risco e a falha na adesão às orientações de prevenção. Pessoas com comportamento sexual de alto risco muitas vezes têm acesso limitado aos cuidados de saúde, devido a questões econômicas e/ou estigmatização social<sup>260</sup>.

*A epidemia de sífilis no Brasil, associada à maior prevalência desse agravo na população vivendo com HIV, forma um cenário em que a atuação dos profissionais de saúde, por meio das orientações de prevenção, suspeição clínica, rastreamento dos assintomáticos, tratamento e seguimento adequados é fundamental para o combate à sífilis no país.*

Neste PCDT será abordada exclusivamente a sífilis adquirida. Para mais informações em relação à transmissão vertical da sífilis e à sífilis congênita, consultar o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção de Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais", disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.

## 27.1 Prevenção

É fundamental a abordagem de prevenção da exposição à sífilis nas PVHIV. A vigilância deve ser reforçada para identificar os pacientes sob risco, por meio do diálogo sobre a prática sexual e de mensagens de prevenção centrada na pessoa, fornecendo ações específicas para redução do risco de aquisição e transmissão de IST. É importante identificar precocemente os casos de sífilis e garantir uma resposta de tratamento rápida nos indivíduos infectados e suas parcerias sexuais. O controle da sífilis é possível desde que sejam utilizadas todas as ferramentas disponíveis e não haja em nenhum momento quebra na rede de atendimento.

## 27.2 Rastreamento das PVHIV assintomáticas

*Clinicamente, a doença tem três estágios. No entanto, boa parte das PVHIV não apresentarão sintomas e só serão diagnosticadas pelo rastreamento laboratorial.*

Todas as PVHIV com vida sexual ativa devem ser rastreadas a cada seis meses para sífilis e após toda exposição de risco.

Pessoas que possuem múltiplos parceiros, têm relações sexuais desprotegidas frequentes, realizam prática sexual associada a abuso de drogas lícitas ou ilícitas e praticam troca de dinheiro por sexo, além daquelas com parceiros anônimos (uso de aplicativos, circuito de festas), poderão ser rastreadas em intervalos mais curtos, devido ao alto risco de disseminação da infecção.

O diagnóstico de sífilis sinaliza a necessidade de avaliação para outras IST e hepatites virais.

## 27.3 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da sífilis nas PVHIV são geralmente semelhantes às das pessoas sem infecção pelo HIV, com algumas particularidades que serão aqui abordadas.

A infecção pela sífilis é dividida em estágios baseados em achados clínicos, que orientam tanto o tratamento como o seguimento dos infectados (Quadro 58).

**Quadro 58 – Estágios clínicos da sífilis**

| ESTÁGIOS DA SÍFILIS |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ESTÁGIO             | TEMPO                                       | SINAIS E SINTOMAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | PARTICULARIDADES NAS PVHIV                                                                                                              |
| Primária            | 10–90 dias (média de 21 dias)               | Geralmente se manifesta como um nódulo indolor único no local do contato, que se ulcera rapidamente, formando o cancro duro. Costuma surgir na genitália, mas também pode ocorrer no perineo, ânus, reto, orofaringe, lábios ou mãos. A lesão primária é rica em treponemas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Podem ocorrer frequentemente cancros múltiplos ou atípicos, ou eventual ausência dessa manifestação inicial                             |
| Secundária          | 6 semanas a 8 meses                         | Nessa fase da doença, são comuns sinais e sintomas sistêmicos da infecção, mimetizando manifestações clínicas de outras enfermidades; por isso, é frequente a confusão com outros diagnósticos. Podem ocorrer erupções cutâneas em forma de máculas (roséola) e/ou pápulas, principalmente no tronco; lesões eritematoescamosas palmo-plantares (essa localização, apesar de não patognomônica, sugere fortemente o diagnóstico de sífilis no estágio secundário); placas eritematosas branco-acinzentadas nas mucosas; lesões pápulo-hipertroóficas nas mucosas ou pregas cutâneas (condiloma plano ou condiloma lata); alopecia em clareira e madarose (perda da sobrancelha, em especial do terço distal), febre, mal-estar, cefaleia, adinamia e linfadenopatia generalizada. As lesões secundárias são ricas em treponemas | Uma progressão mais rápida e/ou mais extensa pode ocorrer em pacientes infectados pelo HIV, particularmente na imunossupressão avançada |
| Latente             | Recente (<2 anos)                           | Período em que não se observa nenhum sinal ou sintoma clínico de sífilis, verificando-se, porém, reatividade nos testes imunológicos que detectam anticorpos. A maioria dos diagnósticos ocorre nesse estágio. Aproximadamente 25% dos pacientes intercalam lesões de secundarismo com períodos de latência durante o primeiro ano da infecção                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                         |
|                     | Tardia (>2 anos)                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                         |
| Terciária           | >1 ano até décadas após a infecção primária | É comum o acometimento do sistema nervoso e cardiovascular (dilatação aórtica, regurgitação aórtica, estenose do óstio carotídeo). Além disso, verifica-se a formação de gomas sífilíticas (tumorações com tendência a liquefação) na pele, mucosas, ossos ou qualquer tecido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                         |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Quando não há sinais e sintomas de sífilis (sem evidência de infecção primária, secundária ou terciária), o diagnóstico só pode ser realizado por testes imunológicos.

Nesse caso, a sífilis passa a ser dividida pelo tempo de infecção. Essa classificação orienta o tratamento e o seguimento dos infectados assintomáticos. A OMS utiliza dois anos como ponto de corte, padrão seguido atualmente pelo DIAHV/MS:

- › Sífilis latente recente (menos de dois anos de evolução);
- › Sífilis latente tardia (mais de dois anos de evolução).

*Diante de um indivíduo com diagnóstico confirmado de sífilis em que não seja possível inferir a duração da infecção, deve-se tratar o caso como sífilis latente tardia (três doses de penicilina benzatina).*

Cerca de um terço das infecções por sífilis em PVHIV são assintomáticas. A úlcera genital e tipicamente indolor da sífilis primária por vezes não é percebida, devido a localização de difícil visualização, como vagina, colo do útero, ânus, reto, cavidade oral etc. Essas características contribuem para a persistência da doença e sua transmissão, pois é nos estágios mais precoces (sífilis primária e secundária) que se observa maior infectividade<sup>261</sup>.

A infecção por sífilis está relacionada, independentemente da TARV, com aumento transitório da CV-HIV e redução da contagem de LT-CD4+, sem alterar a evolução da infecção pelo HIV. Portanto, em uma PVHIV previamente estável que apresente elevações súbitas da CV-HIV, deve-se considerar a infecção por sífilis no diagnóstico diferencial<sup>262-264</sup>.

## Neurosífilis

*A neurosífilis acomete o SNC, o que pode ocorrer já nas fases iniciais da infecção.*

A **neurosífilis precoce** é um estágio que coexiste com a infecção primária, secundária ou latente precoce, com ou sem sintomas. Em algumas circunstâncias, manifesta-se como meningite ou acidente vascular encefálico (sífilis meningovascular). A **neurosífilis tardia** afeta principalmente o parênquima do SNC e ocorre anos ou décadas após a infecção inicial. As manifestações clínicas dessa fase da doença incluem paresias, *tabes dorsalis*, perda de visão, perda auditiva e alterações psiquiátricas.

A neurosífilis ocorre em qualquer fase da sífilis, com diferentes apresentações clínicas, muitas vezes semelhantes às dos indivíduos que não têm infecção pelo HIV. O *T. pallidum* invade precocemente o SNC. Embora muitas pessoas atinjam a cura sem tratamento específico, estima-se que 4% a 9% eventualmente desenvolvem manifestações tardias de neurosífilis<sup>265</sup>. Os casos de "neurorrecaída", que significa a apresentação de neurosífilis sintomática após tratamento de sífilis precoce, são mais relatados em pessoas coinfetadas com HIV.

As manifestações clínicas como uveíte ou meningite são mais comuns em pessoas coinfetadas com HIV<sup>231,266-268</sup>.

*A investigação de sinais e sintomas neurológicos deve ser realizada em todas as PVHIV coinfetadas com sífilis.*

Em caso de sintomas neurológicos ou oftalmológicos, a punção lombar é imperativa. Já entre pacientes assintomáticos, é importante atentar para a escassez de dados científicos de qualidade para orientar a tomada de decisão<sup>269</sup>. Desconhece-se a importância clínica e prognóstica das anormalidades laboratoriais do LCR nesses pacientes. Alterações líquóricas são comuns em pessoas coinfetadas com HIV nos estágios iniciais da sífilis, mesmo sem sintomas neurológicos. Vários estudos demonstram que as alterações do LCR estão associadas a contagens de LT-CD4+ abaixo de 350 céls/mm<sup>3</sup> ou quando estas se combinam com titulações de VDRL maiores ou iguais a 1:32<sup>270-273</sup>. No entanto, a realização rotineira da punção lombar, sem sinais ou sintomas neurológicos, não foi associada a melhores desfechos clínicos.

#### **Quadro 59 – Indicação da punção lombar para pesquisa de neurosífilis, independentemente do estágio clínico**

- › Presença de sintomas neurológicos ou oftalmológicos;
- › Evidência de sífilis terciária ativa;
- › Após falha ao tratamento clínico;

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Os achados mais frequentes no LCR nos pacientes com neurosífilis são: pleocitose (6 a 200 céls/mm<sup>3</sup>) com predomínio linfomonocitário e normal ou elevação moderada de proteínas. Esses achados podem ser encontrados em indivíduos com HIV mesmo sem neurosífilis, o que dificulta o diagnóstico. O teste não treponêmico (VDRL) reagente no líquido é o mais específico para sífilis; todavia, apresenta baixa sensibilidade, variando entre 30% e 70%.

*O VDRL é o único teste não treponêmico que pode ser utilizado em amostra de líquido cefalorraquidiano (LCR).*

## 27.4 Diagnóstico e interpretação laboratorial

O diagnóstico da infecção pela sífilis exige uma correlação entre dados clínicos, resultados de testes laboratoriais, histórico de infecções passadas e investigação de exposição recente. Apenas o conjunto dessas informações permitirá a correta avaliação diagnóstica de cada caso e, conseqüentemente, o tratamento adequado.

Os testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico da sífilis são divididos em duas categorias: exames diretos e testes imunológicos. No momento da escolha dos testes, é importante considerar não somente os testes disponíveis, mas também o provável estágio da sífilis a ser diagnosticado.

O Quadro 60 apresenta os principais testes laboratoriais empregados no diagnóstico da infecção por sífilis e suas categorias.

**Quadro 60 – Principais testes laboratoriais empregados no diagnóstico da infecção por sífilis**

| Exames diretos      |                   | Microscopia em campo escuro | Fases sintomáticas (sífilis primária e secundária)                                                                                                                 |
|---------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                   | Exame de material corado    | Não recomendados para lesões de cavidade oral                                                                                                                      |
| Testes imunológicos | Não treponêmicos  | VDRL                        | Quantificáveis (ex.: 1:2, 1:4, 1:8)                                                                                                                                |
|                     |                   | RPR                         | Importantes para o diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento                                                                                           |
|                     |                   | TRUST                       |                                                                                                                                                                    |
|                     | Treponêmicos      | FTA-Abs                     | Na maioria das vezes, permanecem positivos mesmo após o tratamento, pelo resto da vida da pessoa. Não são indicados para o monitoramento da resposta ao tratamento |
|                     |                   | ELISA                       |                                                                                                                                                                    |
|                     |                   | TPHA                        |                                                                                                                                                                    |
|                     |                   | EQL                         |                                                                                                                                                                    |
|                     | Teste rápido (TR) |                             |                                                                                                                                                                    |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Os testes imunológicos são, certamente, os mais utilizados na prática clínica. Para estabelecer o diagnóstico, são necessários pelo menos dois testes imunológicos (teste treponêmico + teste não treponêmico). Considerando a epidemia de sífilis **e a sensibilidade dos fluxos diagnósticos, recomenda-se iniciar a investigação com um teste treponêmico** (teste rápido, FTA-Abs etc.). Essa combinação de testes sequenciais tem por objetivo aumentar o valor preditivo positivo (VPP) de um resultado reagente no teste inicial. O fluxograma em **série é lógico e custo-efetivo** e é apresentado na Figura 10.



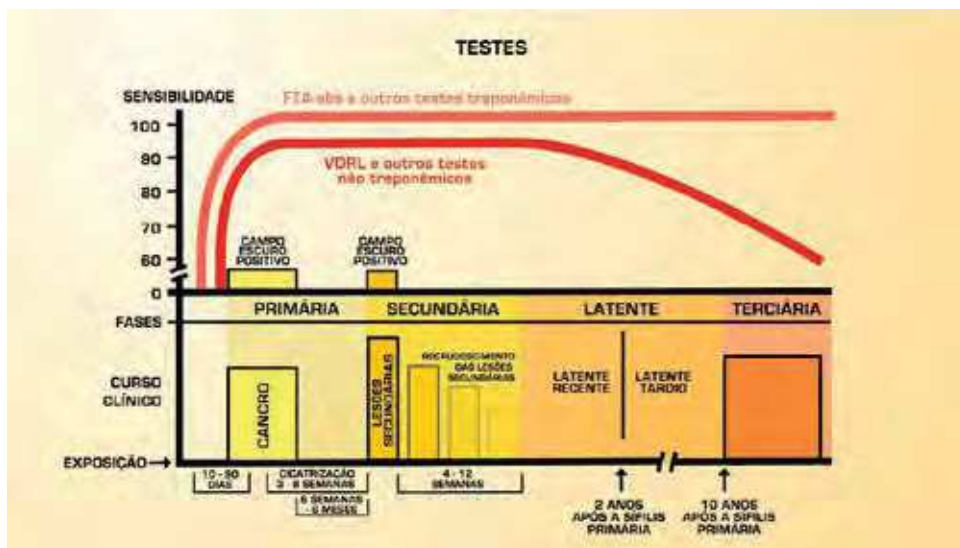
Figura 10 – Fluxograma de diagnóstico de sífilis



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Quando o teste rápido for utilizado como teste inicial, nos casos reagentes, uma amostra de sangue deverá ser coletada e encaminhada para realização de um teste não treponêmico. A Figura 11 apresenta o desempenho dos testes laboratoriais em cada estágio da sífilis.

Figura 11 – Testes laboratoriais por estágio da sífilis



Fonte: Modificado de BRASIL, 2006.

## 27.5 Interpretação laboratorial dos resultados

Os resultados dos testes devem ser interpretados em associação com os dados da história clínica do indivíduo e com os dados epidemiológicos. A seguir, apresenta-se a possível interpretação para diferentes combinações de resultados (Quadro 61).

**Quadro 61 – Resultados de testes treponêmicos e não treponêmicos, interpretação e conduta**

| PRIMEIRO TESTE                                                                                                    | + | TESTE COMPLEMENTAR                                                   | POSSÍVEIS INTERPRETAÇÕES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | CONDUTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Teste treponêmico REAGENTE (TR, ELISA, FTA-Abs etc.)                                                              | + | Teste não treponêmico REAGENTE (VDRL, RPR, TRUST)                    | Diagnóstico de sífilis<br>Classificação a ser definida de acordo com tempo de infecção e histórico de tratamento <sup>(a)</sup>                                                                                                                                                                                                                       | Tratar, notificar e realizar monitoramento do tratamento<br>Seguimento trimestral com teste não treponêmico no primeiro ano e semestral no segundo ano                                                                                                                                                                         |
| Teste treponêmico REAGENTE (TR, ELISA, FTA-Abs etc.)                                                              | + | Teste não treponêmico NÃO REAGENTE (VDRL, RPR, TRUST)                | Realiza-se um terceiro teste treponêmico diferente do primeiro. Se não reagente, considera-se resultado falso-reagente para o primeiro teste, excluindo-se o diagnóstico de sífilis<br>Se reagente, suspeita-se de sífilis recente pela positividade apenas do teste treponêmico ou de sífilis tratada, caso haja documentação de tratamento adequado | No caso de suspeita de sífilis recente, aguardar 30 dias para repetir teste não treponêmico. Porém, nas situações especiais, como gestantes ou quando há risco de perda de seguimento, orienta-se tratar e notificar                                                                                                           |
| Teste não treponêmico REAGENTE (VDRL, RPR, TRUST)                                                                 | + | Teste treponêmico REAGENTE (TR, TPPA, FTA-Abs etc.)                  | Diagnóstico de sífilis<br>Classificação a ser definida de acordo com tempo de infecção e histórico de tratamento <sup>(a)</sup>                                                                                                                                                                                                                       | Tratar, notificar e realizar monitoramento do tratamento<br>Seguimento trimestral com teste não treponêmico no primeiro ano e semestral no segundo ano                                                                                                                                                                         |
| Teste não treponêmico REAGENTE (VDRL, RPR, TRUST)                                                                 | + | Teste treponêmico NÃO REAGENTE (Teste rápido, TPPA, FTA-Abs etc.)    | Provável falso-reagente no teste não treponêmico, principalmente nos casos em que a titulação for menor ou igual a 1:4<br>Quando a titulação for maior que 1:4, realizar teste treponêmico com metodologia diferente do primeiro teste treponêmico realizado. O resultado final do fluxograma será definido pelo resultado desse terceiro teste       | Nas situações em que foi realizado um novo teste treponêmico.<br>Se reagente, tratar, notificar e realizar seguimento<br>Novo teste treponêmico não reagente, provável falso-reagente no teste não treponêmico                                                                                                                 |
| Teste não treponêmico NÃO REAGENTE (VDRL, RPR, TRUST) OU Teste treponêmico NÃO REAGENTE (TR, ELISA, FTA-Abs etc.) | + | Não realizar teste complementar se o primeiro teste for NÃO REAGENTE | Ausência de infecção ou período de incubação de sífilis recente                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Em caso de suspeita clínica e/ou epidemiológica, solicitar nova coleta de amostra em 30 dias, preferencialmente com teste treponêmico<br>Isso não deve, no entanto, retardar a instituição do tratamento caso o diagnóstico de sífilis seja o mais provável ou o retorno da pessoa ao serviço de saúde não possa ser garantido |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Se houver histórico de tratamento adequado e resposta imunológica adequada, pode representar cicatriz sorológica.

Uma das grandes dificuldades na prática clínica é quando a pessoa infectada com sífilis apresenta teste treponêmico reagente e títulos baixos de teste não treponêmico, normalmente  $\leq 1:4$ . Nesse caso, há de se diferenciar entre sífilis recente, sífilis latente e resposta imunológica benigna (cicatriz sorológica). Para estabelecer o diagnóstico, recomenda-se investigar sinais e sintomas, avaliar histórico de tratamento e, em alguns casos, repetir o teste não treponêmico para avaliar possível aumento da titulação.

**Cicatriz sorológica:** é o termo utilizado para as situações em que a pessoa, **compro-  
vadamente** tratada, apresenta queda da titulação em duas diluições, mas ainda mostra reatividade nos testes. Nesses casos, os testes treponêmicos tendem a ser reagentes, e os testes não treponêmicos quantitativos apresentam baixos títulos ( $\leq 1:4$ ).

A interpretação como sífilis recente ("aguda") ou tardia ("crônica") com base nas porções IgM e IgG dos testes treponêmicos é equivocada, vez que na infecção pelo *T. pallidum* tal correlação não é válida.

A interpretação dos testes diagnósticos para sífilis não sofre alterações em PVHIV. Entretanto, há algumas particularidades a serem consideradas, pois estas podem apresentar:

- › Maior frequência de altas diluições ao diagnóstico;
- › Maior frequência de resultados falso-negativos.

Na suspeita de sífilis e presença de testes não treponêmicos não reagentes ou com interpretação não clara, é importante considerar o **efeito prozona**. Devem-se realizar formas alternativas de diagnóstico e solicitar testes treponêmicos (testes rápidos), bem como eventuais exames diretos da lesão.

**Para mais informações sobre o diagnóstico laboratorial da sífilis, consultar o "Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis", disponível em: <<http://www.aids.gov.br/biblioteca>>, ou o curso na plataforma Telelab sobre diagnóstico de sífilis, disponível em: <<http://telelab.aids.gov.br/index.php/component/k2/item/95-diagnostico-de-sifilis>>.**

## 27.6 Tratamento

As PVHIV coinfectadas com sífilis devem receber tratamento clínico semelhante ao das pessoas HIV negativas. O esquema posológico depende do estágio da doença, mas a penicilina benzatina segue sendo a droga de escolha, principalmente por sua eficácia e segurança.

*Quanto mais cedo se iniciar o tratamento do indivíduo infectado e de suas parcerias sexuais, mais cedo a cadeia de transmissão será interrompida.*

Esquemas alternativos à penicilina benzatina não foram bem estudados em PVHIV com sífilis. Pessoas que apresentam reação alérgica grave (anafilaxia) à penicilina benzatina devem ser cuidadosamente avaliadas quanto à necessidade de receber outra droga que não a penicilina.

Não há particularidades para o início de TARV em pacientes coinfectados com sífilis.

#### Quadro 62 – Resumo dos esquemas terapêuticos para sífilis e seguimento

| ESTADIAMENTO                                                                     | ESQUEMA TERAPÊUTICO <sup>(a)</sup>                                                                                              | SITUAÇÕES ESPECIAIS                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sífilis primária, secundária e latente recente (<2 anos de evolução)             | Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo)                                            | Doxiciclina 100mg, VO, 2x/dia, por 14 dias (exceto gestantes)<br>OU<br>Ceftriaxona <sup>(b)</sup> 1g, IV ou IM, 1x/dia, por 10-14 dias |
| Sífilis latente tardia (>2 anos de evolução ou desconhecida) e sífilis terciária | Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, semanal, por 3 semanas. Dose total: 7,2 milhões UI, IM                               | Doxiciclina 100mg, VO, 2x/dia, por 30 dias (exceto gestantes)                                                                          |
| Neurosífilis                                                                     | Penicilina cristalina 18-24 milhões UI/dia, EV, em doses de 3-4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias |                                                                                                                                        |

Fonte: Adaptado do Consenso de Tratamento de Sífilis da OMS, 2016.

<sup>(a)</sup> O intervalo entre as doses de penicilina benzatina não deve exceder 14 dias.

<sup>(b)</sup> Os pacientes devem ser seguidos em intervalos mais curtos (a cada 60 dias) e as gestantes, mensalmente, para serem avaliados(as) com teste não treponêmico, considerando a detecção de possível indicação de retratamento – quando houver elevação de títulos dos testes não treponêmicos em duas diluições (ex.: de 1:16 para 1:64, em relação ao último exame realizado) – devido à possibilidade de falha terapêutica.

### 27.6.1 Segurança na administração de penicilina

A probabilidade de reação adversa às penicilinas, em especial as reações graves, é muito rara. Diversos medicamentos normalmente prescritos e utilizados na prática clínica diária (ex.: AINE, lidocaína etc.), bem como alimentos (ex.: nozes, frutos do mar, corantes etc.) apresentam maiores riscos de anafilaxia e tampouco há tanto temor em sua administração ou consumo. Infelizmente, o receio de reações adversas à penicilina por profissionais de saúde, em especial a raríssima reação anafilática, tem contribuído para a perda do momento oportuno de tratamento de pessoas infectadas por sífilis, colaborando para a manutenção da cadeia de transmissão da doença, inclusive sua faceta mais triste, a sífilis congênita.

A possibilidade de reação anafilática à administração de penicilina benzatina é de 0,002%, segundo levantamento das evidências científicas constante no relatório de recomendação elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (Conitec), disponível em <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/57994/\\_p\\_relatorio\\_penicilina\\_sifilis\\_congenita\\_secretaria\\_38035.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/57994/_p_relatorio_penicilina_sifilis_congenita_secretaria_38035.pdf)>.

O receio de ocorrência de reações adversas não é impeditivo para a administração de penicilina benzatina nos serviços de saúde, especialmente na Atenção Básica. A anafilaxia, como discutido anteriormente, não é exclusiva das penicilinas e, portanto, os serviços devem estar cientes dos procedimentos a serem adotados em tal situação. A adrenalina é a droga de escolha para tratamento da reação de anafilaxia, caso esta ocorra, e a pessoa deverá receber atendimento conforme preconizado pelo Caderno da Atenção Básica nº 28, Volume II, Acolhimento à Demanda Espontânea, Capítulo 2: Queixas comuns no atendimento à demanda espontânea e urgências/emergências, pág. 25, disponível em: <[http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos\\_ab/caderno\\_28.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/caderno_28.pdf)>. Corroborar essa recomendação a Decisão do Conselho Federal de Enfermagem nº 0094/2015, que reforça a importância da administração da penicilina benzatina pelos profissionais de enfermagem na Atenção Básica, disponível em <[http://www.cofen.gov.br/decisao-cofen-no-00942015\\_32935.html](http://www.cofen.gov.br/decisao-cofen-no-00942015_32935.html)>.

## 27.6.2 Reação de Jarisch–Herxheimer

É uma reação febril aguda, não alérgica, que geralmente ocorre nas primeiras 24 a 48 horas após o tratamento para sífilis. A febre pode ser acompanhada de dor de cabeça, mialgias, sudorese, hipotensão e piora das lesões de pele se inicialmente presentes. A reação normalmente é autolimitada e resolve-se dentro de 12 a 24 horas. Ocorre mais frequentemente após o tratamento da sífilis recente. A coinfeção com HIV não altera o tipo e intensidade da reação. Não há como prevenir a reação, mas podem ser orientados cuidados sintomáticos com antipiréticos<sup>274,275</sup>.

## 27.7 Seguimento clínico pós tratamento:

Na infecção pela sífilis, tão importante quanto o diagnóstico e tratamento adequado é o seguimento clínico do indivíduo. Nessa etapa, avalia-se se houve resposta adequada ao tratamento, reativação e/ou reinfeção, bem como a necessidade de retratamento.

## 27.7.1 Monitoramento pós tratamento de sífilis

Para o seguimento do paciente, os testes não treponêmicos (ex.: VDRL) devem ser realizados mensalmente nas gestantes e, em PVHIV, a cada três meses no primeiro ano de acompanhamento do paciente e a cada seis meses no segundo ano (3, 6, 9, 12, 18, 24 meses).

O monitoramento é fundamental para classificar a resposta ao tratamento e definir a conduta mais correta para cada caso:

- › Resposta adequada, ou
- › Critérios de retratamento: reativação e/ou reinfeção.

*O seguimento deve ser realizado, sempre que possível, com o mesmo método do diagnóstico. Por exemplo: se o diagnóstico for realizado por VDRL, fazer o seguimento com VDRL. Em caso de diagnóstico realizado por RPR, fazer o seguimento com RPR.*

## 27.7.2 Resposta imunológica adequada ao tratamento da sífilis

É indicação de sucesso de tratamento a ocorrência de diminuição da titulação em duas diluições dos testes não treponêmicos em três meses, ou de quatro diluições em seis meses após a conclusão do tratamento (ex.: pré-tratamento 1:64 e em três meses 1:16 ou em seis meses 1:4).

Essa resposta é mais comum em pessoas de menos idade, títulos não treponêmicos mais altos no início do tratamento e em estágios mais recentes da infecção (sífilis primária, secundária e latente recente)<sup>276</sup>.

Mesmo que ocorra resposta adequada ao tratamento, o seguimento clínico deve continuar, com o objetivo de monitorar possível reativação ou reinfeção.

Quanto mais precoce for o diagnóstico e tratamento, mais rapidamente haverá desaparecimento dos anticorpos circulantes e conseqüente negatificação dos testes não treponêmicos, ou, ainda, sua estabilização em títulos baixos.

Deve-se obter a quantificação de título do teste não treponêmico no início do tratamento (idealmente, no primeiro dia de tratamento), uma vez que os títulos podem

aumentar significativamente após alguns dias entre o diagnóstico de sífilis e o início de tratamento. Isso é importante para a documentação da real queda da titulação, evitando que a pessoa seja classificada com critérios de retratamento.

*Os testes treponêmicos não devem ser utilizados para o monitoramento da resposta ao tratamento. Esses testes não permitem a realização de titulação e espera-se que permaneçam reagentes por toda a vida do indivíduo, sem, contudo, indicar falha do tratamento.*

Indivíduos tratados para neurosífilis devem ser submetidos a punção líquórica de controle após três meses do término do tratamento. Na persistência de alterações líquóricas, recomenda-se o retratamento e punções de controle em intervalos de seis meses, até a normalização da celularidade e alcance de VDRL não reagente.

### 27.7.3 Critérios de retratamento: reativação e/ou reinfecção

Muitas vezes, é difícil diferenciar entre uma reinfecção, reativação e resposta imunológica benigna, sendo fundamental a avaliação da presença de sinais ou sintomas clínicos novos, epidemiologia (reexposição, comorbidades), histórico do tratamento (duração, adesão e medicação utilizada) e exames laboratoriais prévios, para facilitar a elucidação diagnóstica.

São critérios de retratamento e necessitam de conduta ativa do profissional de saúde:

- › Ausência de redução da titulação em duas diluições no intervalo de seis meses (sífilis recente, primária e secundária) ou 12 meses (sífilis tardia) após o tratamento adequado (ex.: de 1:32 para >1:8, ou de 1:128 para >1:32);

OU

- › Aumento da titulação em duas diluições (ex.: de 1:16 para 1:64, ou de 1:4 para 1:16);

OU

- › Persistência ou recorrência de sinais ou sintomas de sífilis.



Se o paciente preencher os critérios de retratamento, recomenda-se investigação de neurosífilis por meio de punção lombar e retratamento com três doses de penicilina benzatina 2,4 milhões de UI, IM (uma vez por semana, por três semanas).

Em caso de exame de LCR compatível com neurosífilis, deve-se estabelecer o tratamento conforme o estágio da infecção (Quadro 62).

*Não é aceitável a falha de doses no retratamento; portanto, é importante reforçar a adesão. O intervalo entre as doses não deve exceder 14 dias.*

Situações que não se enquadram como resposta imunológica adequada ou critérios de retratamento devem ser avaliadas quanto à presença de sinais ou sintomas clínicos novos, epidemiologia (reexposição, comorbidades), histórico do tratamento (duração, adesão e medicação utilizada) e exames laboratoriais prévios, para facilitar a elucidação diagnóstica. Caso ainda haja suspeita de infecção ativa pela sífilis, o retratamento deve ser instituído.

## 27.8 Parceria sexual

Um terço dos parceiros sexuais de pessoas com sífilis desenvolverão sífilis dentro de 30 dias da exposição. Portanto, além da avaliação clínica e do seguimento sorológico, se houve exposição a pessoa com sífilis (até 90 dias), recomenda-se oferta de tratamento presuntivo a esses parceiros sexuais, independentemente do estágio clínico ou sinais e sintomas, na dose de penicilina benzatina 2,4 milhões UI intramuscular.

O tratamento das parcerias sexuais com teste de sífilis reagente deve seguir as recomendações de tratamento da sífilis adquirida no adulto, de acordo com o estágio clínico.

A avaliação e tratamento da parceria sexual é crucial para interromper a cadeia de transmissão.

**Mais informações sobre o manejo da sífilis podem ser encontradas no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis”, disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.**



# 28

## DOENÇA DE CHAGAS E HIV

### 28.1 Epidemiologia

A doença de Chagas é uma das consequências da infecção humana pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, transmitido ao ser humano pelas vias vetorial, transfusional/transplante, vertical, oral ou acidental.

Mantém-se como um processo infeccioso crônico relevante: estimam-se entre 12 e 14 milhões de indivíduos infectados no mundo, e os relatos mais frequentes em áreas tradicionalmente não endêmicas são resultado do processo de migração internacional.

Observam-se duas fases clínicas da doença: uma aguda, identificada em apenas 5% dos casos, podendo evoluir para uma segunda fase, crônica. Na fase crônica, a forma indeterminada, sem expressão clínica, é mais frequente (50%); as formas determinadas ocorrem após dez anos da infecção inicial, nas formas cardíaca (10% a 40%) e digestiva (5% a 10%).

No Brasil, estimam-se 1,8 a 2,4 milhões de indivíduos na fase crônica, com 6.000 óbitos anuais, gerando alta carga de morbimortalidade. As mudanças na epidemiologia da doença de Chagas devem ser consideradas: maior sobrevivência, processos migratórios nas últimas cinco décadas, urbanização, entre outras. Amplia-se a probabilidade de ocorrência de comorbidades, infecciosas ou não, incluindo a coinfeção do HIV com *T. cruzi*.

Como em outras doenças infecciosas, *T. cruzi* comporta-se, potencialmente, como microrganismo oportunista em indivíduos com imunossupressão. No Brasil, estima-se um total de casos de 16.100 casos de coinfeção.

## 28.2 Influência do HIV na história natural da doença de Chagas

Na doença de Chagas, vários tecidos e órgãos apresentam lesões cuja patogênese está ligada à ação do microrganismo ou do hospedeiro. A expressão da resposta imune no mecanismo fisiopatogênico reflete-se em reações inflamatórias focais ou difusas, muitas vezes associadas a necrose tissular. Em pacientes coinfectados, estima-se uma frequência de 20% de reativação da doença de Chagas. A elevada frequência (>80%) de casos com reativação apresentando níveis de LT-CD4+ inferiores a 200 céls/mm<sup>3</sup> sugere a importância do grau de imunodepressão na reativação. Os dados disponíveis não indicam a relevância da CV-HIV como fator prognóstico para reativação ou como fator relacionado à gravidade dos casos, apesar do registro de aumento da CV-HIV na reativação. Recentemente, mostrou-se relação direta entre nível de parasitemia (por PCR quantitativa) e CV e relação inversa entre parasitemia e nível de LT-CD4+ ou relação CD4+/CD8+ em indivíduos coinfectados, com ou sem reativação.

A parasitemia elevada (por métodos quantitativos) é importante fator preditivo de reativação (50% dos casos), de acordo com alguns estudos.

Grande parte dos pacientes infectados por HIV com reativação da doença de Chagas evoluiu para óbito antes mesmo do diagnóstico etiológico ou durante o tratamento específico para a doença. A elevada letalidade (até 100%) registrada, particularmente na presença de meningoencefalite, ocorreu nos casos não diagnosticados ou diagnosticados e tratados tardiamente. A mortalidade é de 80% quando o tratamento é retardado por pelo menos 30 dias do início do quadro, mas diminui para 20% quando o tratamento é instituído dentro de 30 dias.

## 28.3 Definição diagnóstica

Recomenda-se que toda PVHIV com história epidemiológica compatível com infecção por *T. cruzi* deva ser avaliada por dois métodos de princípios distintos ou com diferentes preparações antigênicas para detecção de IgG (hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta e ELISA). A avaliação sorológica é o padrão-ouro para diagnóstico da doença de Chagas na fase crônica, apesar de não confirmar o diagnóstico da reativação.

**Na maioria dos casos, a reativação foi descrita no SNC, seguido pelo coração,** e caracterizada clinicamente por **sinais de doença aguda**, sendo a febre a principal manifestação. O quadro clínico focal de cada órgão acometido é inespecífico, incluindo, para o SNC, cefaleia, sinais de hipertensão intracraniana, convulsões, localização motora e coma, gerando confusão diagnóstica, principalmente com meningoencefalite por toxoplasmose e tumores do SNC (em especial linfomas). Entre as principais características

diferenciais da meningoencefalite por *T. cruzi* em relação àquela por *Toxoplasma gondii* incluem-se: sede das lesões mais frequente na substância branca que na cinzenta, sem descrição nos núcleos da base; hemorragia difusa das áreas necróticas; grande presença de parasitos nos tecidos; lesões mielínicas frequentes e de maior intensidade; leptomeninges com acometimento difuso e de intensidade variável; menor frequência e intensidade de vasculite necrosante e trombose.

Para complementação diagnóstica, são indicados métodos de imagem, nos quais se verifica a presença de lesões iso ou hipodensas únicas ou múltiplas, de aspecto pseudotumoral, com ou sem reforço anelar de após contraste venoso, podendo apresentar ou não efeito de massa. Assim, em contextos epidemiológicos favoráveis à doença de Chagas, todos os casos com lesões cerebrais com efeito de massa devem ser avaliados quanto à possibilidade de infecção por *T. cruzi* reativada.

No coração, a reativação consiste em desencadeamento ou exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, bloqueios atrioventriculares, de ramo e fasciculares. Outros locais menos comuns de reativação foram pericárdio, peritônio, pele, intestino e colo uterino.

Nos casos de reativação, o parasita é facilmente encontrado por métodos diretos no sangue periférico, no LCR e/ou em outros fluidos corporais (líquidos ascítico e pericárdico). A presença de tripomastigotas de *T. cruzi* ao exame microscópico caracteriza, portanto, a reativação da doença. Como métodos diretos no sangue, estão disponíveis a pesquisa em creme leucocitário e o micro-hematócrito. No LCR, o parasita é pesquisado no precipitado de material centrifugado.

Diante da suspeita clínica, a negatividade da pesquisa direta do parasita não exclui a possibilidade de reativação da doença de Chagas, devendo, nesses casos, ser realizadas pesquisas repetidas no sangue e no LCR.

A positividade do xenodiagnóstico, da hemocultura e da pesquisa de DNA do parasita por PCR não deve ser considerada como evidência de reativação, uma vez que, na fase crônica da doença em pacientes imunocompetentes, a parasitemia pode ser demonstrada por esses métodos.

## 28.4 Tratamento específico da reativação

A evidência de reativação parasitária deve ser abordada com internação hospitalar e instituição de tratamento específico, seguindo os esquemas apresentados no quadro a seguir.

### Quadro 63 – Tratamento da reativação da doença de Chagas

| FÁRMACO                                       | DOSE                                     | ESQUEMA                     | DURAÇÃO                                                                                     |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Benzonidazol, comprimidos de 100mg, adultos   | 5 mg/kg/dia<br>Dose máxima:<br>300mg/dia | 8/8 horas ou<br>12/12 horas | 60 dias. Ultrapassando a dose máxima, estende-se o número de dias conforme peso do paciente |
| Benzonidazol, formulação pediátrica, crianças | 5 a 10mg/kg/dia                          | 8/8 horas ou<br>12/12 horas | 60 dias                                                                                     |

Fonte: DEVIT/SVS/MS.

A terapia deve ser considerada nos pacientes coinfectados, sem evidências de sintomas, com base em parasitemia elevada e baixa contagem de LT-CD4+, além de baixa relação CD4+/CD8+. Assim, em pacientes sem reativação documentada, porém com parasitemia persistentemente elevada (xenodiagnóstico semiquantitativo ou PCR quantitativo), deve ser considerado o tratamento específico.

Em pacientes com disfagia importante devido ao megaesôfago, recomenda-se realizar tratamento sintomático. O tratamento não deve ser instituído em gestantes e lactantes, exceto em quadros agudos e graves de reativação. Uma elevada frequência de transmissão congênita de *T. cruzi* tem sido relatada em mães coinfectadas, observando-se, nos recém-nascidos, quadros graves de meningoencefalite, miocardite e doença disseminada, com elevada mortalidade. Aconselha-se seguimento criterioso com avaliação clínica e pesquisa direta do parasita em gestantes coinfectadas.

A grande maioria dos pacientes tratados precocemente apresenta boa resposta, com remissão clínica da doença, que pode ser documentada após alguns dias do início do tratamento específico, com desaparecimento da febre e de outros sintomas, além de melhora dos sinais neurológicos e de arritmias e/ou da insuficiência cardíaca.

Recomenda-se que os pacientes sejam encaminhados para centros de referência para avaliação da parasitemia.

## 28.5 Profilaxia

Não foram encontrados estudos avaliando a efetividade da profilaxia com antiparasitários em pacientes com infecção HIV-*T. cruzi*.

## 28.6 Vigilância e controle

No Brasil, a doença de Chagas na fase aguda é agravo de notificação compulsória (<http://portalsinan.saude.gov.br/doencas-e-agravos>).

A forma reativada da doença é considerada, no Brasil, como doença indicativa de imunodeficiência grave em indivíduos >12 anos de idade para definição de caso de aids desde janeiro de 2004. Somente são considerados casos de reativação aqueles que apresentarem diagnóstico definitivo de infecção por *T. cruzi* e meningoencefalite e/ou miocardite aguda.





# 29

## HANSENÍASE E HIV

### 29.1 Epidemiologia

A hanseníase é uma doença infecciosa, causada por *Mycobacterium leprae*, transmitida pelas vias aéreas superiores de pacientes sem tratamento. Tem evolução lenta e grande potencial incapacitante, devido ao tropismo do bacilo pelos nervos, podendo atingir pessoas de ambos os sexos e de qualquer idade.

A hanseníase é considerada hiperendêmica nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste. Além disso, focos de transmissão são observados na periferia de zonas metropolitanas em todas as regiões. O deslocamento da epidemia de aids para as regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste, que são as áreas mais endêmicas de hanseníase, pode implicar aumento da coinfeção, o que já vem sendo considerado no estado do Amazonas.

### 29.2 Influência do HIV na história natural da hanseníase

As primeiras publicações da era pré-TARV demonstraram paradoxo da resposta imune-celular efetiva, em casos com manifestação de hanseníase tuberculoide e aids em estágio avançado, com baixa contagem de LT-CD4+.

A maioria das publicações da era TARV demonstra o potencial dessa terapia, mediante a SIR, em desencadear a síndrome clínica da hanseníase e/ou de reação hanseníase do tipo I ou reação reversa (RR). Nesse caso, a RR confunde-se com a própria SIR. Estudos mais recentes ressaltam o efeito *booster* do fenômeno SIR em casos do grupo

Dimorfo (Dimorfo Dimorfo – DD, Dimorfo Virchowiano – DV), apresentando reversão para Dimorfo Tuberculoide (DT). Em síntese, todo o espectro de manifestações clínicas da hanseníase é contemplado na coinfeção, mas predominam as formas com resposta imunecelular presente e efetiva.

## 29.3 Manifestação clínica e definição diagnóstica

A manifestação clínica da coinfeção não é homogênea ou constante. Na maioria das vezes – como nos indivíduos não imunossuprimidos – apresenta-se como placas infiltradas, eritematosas ou hipocrômicas, associadas a alterações de sensibilidade térmica e/ou tátil e/ou dolorosa. Entretanto, lesões neurais isoladas, como "ilhas" hipo ou anestésicas podem ocorrer acompanhadas ou não de nervos periféricos espessados e/ou dolorosos. Essas áreas cutâneas podem também apresentar aspecto xerótico/ictiosico (escamas de peixe) pela hipo e/ou anidrose, devido à destruição de filetes nervosos autonômicos. Lesões ulcero-necróticas também podem ser observadas. A amiotrofia muscular pode ser erroneamente confundida com a lipodistrofia, induzida pela TARV ou pela própria infecção por HIV; contudo, diferentemente destas, a amiotrofia tem característica assimétrica e periférica. Também há casos de neuropatia periférica associada ao HIV ou como efeito adverso da TARV, que devem ser lembrados como potenciais diagnósticos diferenciais.

Segue-se a definição de caso de hanseníase vigente:

*Pessoa que apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais e que necessita de tratamento poliquimioterápico (PQT):*

- a) Lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração de sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; ou*
- b) Comprometimento do nervo periférico, geralmente espessamento, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; ou*
- c) Presença de bacilos *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico e/ou na biópsia de pele.*

## 29.4 Tratamento da hanseníase

Considerando que a imunidade envolvida na hanseníase é específica ao *M. leprae*, a infecção pelo HIV parece pouco interferir na evolução da doença, sendo o tratamento desta dividido em específico (esquemas PQT) e reacional, seguindo as mesmas

diretrizes dos pacientes não infectados pelo HIV. Apesar de a rifampicina não estar indicada em concomitância com inibidores de protease, essa interação fica minimizada pelo uso intermitente (uma dose mensal) da rifampicina.

Os demais componentes do tratamento PQT não apresentam interações relevantes com a TARV. De forma mais específica:

1. **Dapsona** – Interação em potencial. Podem requerer monitorização e alteração da dosagem de fármacos ou do esquema de administração: ddl e AZT.
2. **Rifampicina** – Fármacos que não devem ser coadministrados: ATV, DRV, LPV/r, RTV, TPV, ETR e NVP. Interação em potencial – podem requerer monitorização, alteração da dosagem de fármacos ou do esquema de administração: ABC, DTG, EFV, MVC, RAL, AZT.
3. **Clofazimina** – Interação em potencial. Podem requerer monitorização, alteração da dosagem de fármacos ou do esquema de administração: ATV, ddl e LPV/r.

## Tratamento específico da hanseníase (esquema padrão)

O tratamento da hanseníase é ambulatorial, utilizando-se esquemas terapêuticos padronizados, de acordo com a classificação operacional (Quadro 63).

**Quadro 64 – Apresentação das cartelas de tratamento para hanseníase**

| FAIXA   | CARTELA PAUCIBACILAR – PB                                | CARTELA MULTIBACILAR – MB                                  |
|---------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Adulto  | Rifampicina: (2) cápsulas de 300mg                       | Rifampicina: (2) cápsulas de 300mg                         |
|         | Dapsona: (28) comprimidos de 100mg                       | Dapsona: (28) comprimidos de 100mg                         |
|         | -                                                        | Clofazimina: (3) cápsulas de 100mg e (27) cápsulas de 50mg |
| Criança | Rifampicina: (1) cápsula de 150mg e (1) cápsula de 300mg | Rifampicina: (1) cápsula de 150mg e (1) cápsula de 300mg   |
|         | Dapsona: (28) comprimidos de 50mg                        | Dapsona: (28) comprimidos de 50mg                          |
|         | -                                                        | Clofazimina: (16) cápsulas de 50mg                         |

Fonte: Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação – CGHDE/DEVIT/SVS/MS.

Para os casos PB (paucibacilares), o tratamento estará concluído com seis (6) cartelas em até nove meses. Nos casos MB (multibacilares), o tratamento estará concluído com doze (12) cartelas em até 18 meses. Reitera-se que, em ambos os casos, no momento da última dose supervisionada, os pacientes devem ser submetidos ao

exame dermatológico e à avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física para receber alta por cura.

Para adultos com peso corporal menor que 50 kg, deve-se considerar as respectivas doses para crianças.

## 29.5 Profilaxia

Não é indicada profilaxia primária ou secundária da hanseníase para pacientes infectados pelo HIV.

O tratamento de TB latente para os contatos intradomiciliares, com maior risco de adoecer, ainda é objeto de pesquisa em hanseníase. Entretanto, recomenda-se uma dose de BCG, caso nunca tenham sido vacinados ou tenham recebido apenas uma dose neonatal.

Recomenda-se cuidado na avaliação de cada caso, de modo a evitar vacinar **contatos soropositivos para o HIV**.

## 29.6 Vigilância e controle

A hanseníase é doença de investigação e notificação compulsória em todo país, assim como a infecção pelo HIV e a aids (<<http://portalsinan.saude.gov.br/doencas-e-agrivos>>). A busca ativa de casos novos, o exame clínico (dermatoneurológico) em todos os contatos e a aplicação da vacina BCG constituem importantes ações de vigilância epidemiológica. Não menos importante é a vigilância do potencial incapacitante da doença, que persiste pós-alta, nos casos reacionais.

A vacina BCG-ID deve ser aplicada nos contatos examinados sem presença de sinais e sintomas de hanseníase no momento da investigação, independentemente da classificação operacional do caso-índice. A aplicação da vacina BCG depende da história vacinal e/ou da presença de cicatriz vacinal e deve obedecer às recomendações a seguir:

| CICATRIZ VACINAL            | CONDUTA        |
|-----------------------------|----------------|
| Ausência de cicatriz de BCG | Uma dose       |
| Uma cicatriz de BCG         | Uma dose       |
| Duas cicatrizes de BCG      | Não prescrever |

Todo contato de hanseníase deve ser orientado quanto ao risco de adoecer ao longo de sua vida e quanto ao fato de que a vacina BCG não é específica para a doença. Entretanto, é importante considerar a situação de risco dos contatos possivelmente

expostos ao HIV e outras situações de imunodepressão, incluindo corticoterapia. Assim, para PVHIV, seguir as recomendações específicas para imunização com agentes biológicos vivos ou atenuados, apresentadas no "Manual de Vacinação do Ministério da Saúde", disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_procedimentos\\_vacinacao.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf) e no item 7.10> – **Imunizações** deste Protocolo.



# 30

## HTLV-1/2 E HIV

Os HTLV 1 e 2 pertencem à família *Retroviridae*, e a infecção não implica, necessariamente, o desenvolvimento de processos patogênicos. As vias de transmissão são a sexual, parenteral e vertical (gestação, parto ou aleitamento materno)<sup>277</sup>. A taxa de coinfeção HTLV-HIV depende da região, população e fatores como uso de droga injetável. A Bahia representa no Brasil uma das áreas de maior prevalência de infecção pelo HTLV<sup>278,279</sup>.

Dos pacientes infectados por HTLV-1/2, 10% apresentam risco de desenvolvimento de patologias, como a leucemia/linfoma associada ao HTLV-1.

O HTLV-1 infecta preferencialmente células linfoides T periféricas, principalmente LT-CD4+ de memória e LT-CD8+, e estimula a proliferação de linfócitos, enquanto o HIV apresenta intensa depleção linfocitária<sup>280</sup>.

O impacto da coinfeção do HTLV e HIV pode se expressar por meio de alterações laboratoriais, em que o valor de LT-CD4 + não corresponde ao estágio real de imunossupressão do paciente. A recomendação atual de tratamento para todas as PVHIV minimiza o impacto da possibilidade de retardo no início de tratamento, mas pede atenção na instituição das profilaxias e avaliação de risco para as IO.

Estudos indicam que indivíduos coinfectados pelo HTLV-1 e HIV têm um risco maior de rápida progressão da doença e desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV-1 (doenças dermatológicas, neurológicas e oftalmológicas, além de leucemia/linfoma associada ao HTLV-1)<sup>281</sup>.

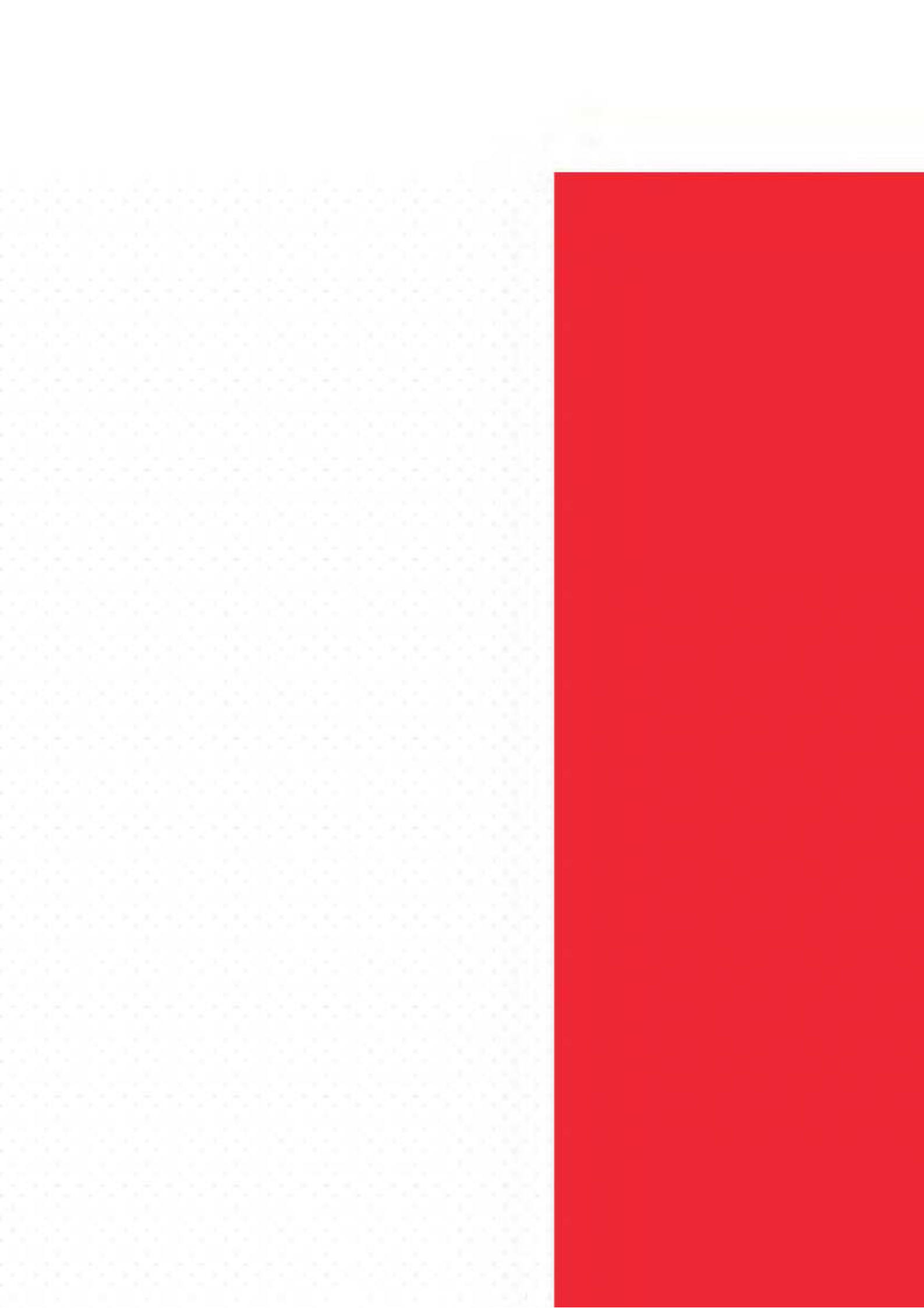
### **Recomendações práticas:**

1. Todos os indivíduos infectados pelo HIV-1, em regiões endêmicas, devem ser testados para anticorpos anti-HTLV-1/2;

2. Os pacientes coinfetados pelo HIV-HTLV-1 podem apresentar dissociação entre a contagem de LT-CD4+ e o estadiamento clínico;
3. Indivíduos coinfetados pelo HIV-1-HTLV-1 podem apresentar doença neurológica relacionada ao HTLV-1.

**Mais informações podem ser encontradas no “Guia para Manejo da Infecção pelo HTLV”, disponível em: <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56099/htlv\\_manual\\_final\\_pdf\\_25082.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56099/htlv_manual_final_pdf_25082.pdf)>.**







# 31

## LEISHMANIOSES E HIV

### 31.1 Epidemiologia

As leishmanioses são doenças tropicais endêmicas que ocorrem em todo o território brasileiro e atingem as cinco regiões geopolíticas. Devido à expansão das leishmanioses para grandes centros urbanos e à interiorização da epidemia da aids, houve intersecção de áreas de transmissão e surgimento de casos de coinfeção *Leishmania*-HIV.

As leishmanioses têm apresentação clínica variada, podendo haver desde comprometimento cutâneo até visceral. Sete espécies de *Leishmania* estão implicadas no desenvolvimento de doença tegumentar, sendo que *Leishmania (V.) braziliensis*, *Leishmania (L.) amazonensis* e *Leishmania (V.) guyanensis* são as de maior prevalência no Brasil. A leishmaniose visceral (LV) é causada, no Brasil, somente pela *Leishmania (L.) chagasi* (*Leishmania (L.) infantum*).

### 31.2 Influência do HIV na história natural das leishmanioses

**Leishmaniose tegumentar:** nos pacientes com coinfeção *Leishmania*-HIV, o espectro clínico é variado. As lesões cutâneas vão de pápulas a úlceras, podendo haver lesões únicas ou múltiplas, sendo as úlceras as mais comuns. No entanto, lesões atípicas caracterizadas por máculas ou pápulas disseminadas podem ser encontradas.

Em pacientes coinfectados com imunossupressão grave, as lesões podem ser encontradas não apenas em áreas expostas, mas também em outras áreas não expostas, tais como a região genital.

**Leishmaniose visceral:** a doença é caracterizada principalmente pela síndrome de hepatoesplenomegalia febril, associada sobretudo a citopenias. Em pacientes coinfectados, observa-se manifestação clínica semelhante à de pacientes sem infecção pelo HIV; entretanto, manifestações atípicas, com comprometimento de pleura pulmonar, esôfago e intestino também são relatadas. Essas manifestações clínicas da LV são semelhantes às de muitas doenças oportunistas, o que geralmente dificulta o diagnóstico.

**As seguintes condições indicam investigação:**

**Quadro 65 – Condições que indicam necessidade de investigação de leishmaniose (LT e LV)**

| Condições que sugerem comportamento oportunista de LV em PVHIV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>› Qualquer forma clínica em paciente sem história de exposição recente (durante o último ano) a uma área de transmissão de leishmaniose sugere a reativação de uma infecção latente;</li> <li>› Forma clássica associada à ausência de anticorpos anti-<i>Leishmania</i>;</li> <li>› Achado de formas amastigotas no sangue periférico;</li> <li>› Envolvimento de órgãos raramente acometidos na leishmaniose visceral;</li> <li>› Falha terapêutica ou recidiva após o uso de antimonial pentavalente;</li> <li>› Desenvolvimento de infecções sugestivas de imunodeficiência durante ou após o tratamento;</li> <li>› Isolamento de espécies de <i>Leishmania</i> dermatrópicas ou não descritas como causadoras de acometimento visceral.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Condições que indicam a necessidade de investigar LT e LV em PVHIV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>› Qualquer tipo de lesão cutânea ou mucosa com mais de duas semanas de evolução;</li> <li>› Hepatomegalia ou esplenomegalia associada ou não a febre e citopenias.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Condições que sugerem comportamento oportunista de LT em PVHIV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>› Qualquer forma clínica em paciente sem história de exposição recente (durante o último ano) a uma área de transmissão de leishmaniose sugere a reativação de uma infecção latente;</li> <li>› Forma disseminada com ou sem acometimento mucoso concomitante;</li> <li>› Forma mucosa com acometimento fora da cavidade nasal;</li> <li>› Forma cutânea ou mucosa com achado de parasitas em vísceras;</li> <li>› Forma difusa;</li> <li>› Qualquer forma clínica associada à reação de Montenegro negativa;</li> <li>› Achado de amastigotas no exame direto de material obtido de lesões mucosas;</li> <li>› Isolamento em material de pele ou mucosa de espécies de <i>Leishmania</i> viscerotrópicas – <i>L. (L.) chagasi</i> – ou não, descritas como causadoras de lesões tegumentares;</li> <li>› Falha terapêutica após uso de antimonial pentavalente;</li> <li>› Recidiva tardia (&gt;6 meses após a cura clínica);</li> <li>› Lesões cutâneas que aparecem após o diagnóstico de lesão mucosa em atividade.</li> </ul> |

Fonte: DEVIT/SVS/MS.

## 31.3 Definição diagnóstica

*Os métodos utilizados para diagnóstico de leishmanioses em pacientes coinfetados são os mesmos utilizados para pacientes sem infecção pelo HIV.*

Para **forma tegumentar**, é utilizado o exame direto com pesquisa de parasito em material coletado por meio de procedimentos de escarificação, de punção aspirativa ou de biópsia das lesões cutâneas, de linfonodos ou de mucosas. O exame histopatológico convencional com hematoxilina-eosina (HE) também é útil na detecção das formas amastigotas nos tecidos e possui singular importância para descartar ou confirmar outras doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial. A reação de Montenegro pode auxiliar no diagnóstico, principalmente da forma mucosa; entretanto, pode ser negativa em vigência de imunossupressão grave.

Na **leishmaniose visceral**, recomenda-se a pesquisa do parasito em amostras de aspirado de medula óssea e cultura do parasito, além da realização de testes sorológicos, como a reação de imunofluorescência indireta e o teste rápido imunocromatográfico. Em casos com resultados parasitológicos e sorológicos negativos ou inconclusivos, é possível realizar em laboratórios de referência o diagnóstico molecular utilizando DNA extraído de fragmento de pele, mucosa, sangue periférico, medula óssea ou órgãos do sistema fagocítico-mononuclear.

## 31.4 Tratamento

Em pacientes coinfetados com *Leishmania*-HIV, tanto na forma visceral quanto na tegumentar, o medicamento de primeira escolha é a anfotericina B, sendo que, na forma visceral das leishmanioses, recomenda-se o uso prioritário da formulação lipossomal e, na forma tegumentar, o uso do desoxicolato de anfotericina B (tanto para a forma clínica cutânea como para a mucosa). Outras alternativas terapêuticas disponíveis são o antimoniato de N-metilglucamina e o isotionato de pentamidina.

Para os pacientes com leishmaniose tegumentar com idade a partir de 50 anos; insuficiência renal, cardíaca ou hepática; transplantados renais, cardíacos e hepáticos e gestantes, a anfotericina B lipossomal deverá ser utilizada como medicamento de primeira escolha. As doses preconizadas dos medicamentos estão apresentadas no "Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção *Leishmania*-HIV - 2015" (ver quadros 4, 5 e 6 dessa publicação).

## 31.5 Profilaxia primária e secundária

Não há indicação de profilaxia primária para leishmanioses; entretanto, há medidas preventivas para evitar a exposição à picada do inseto vetor, principalmente para viajantes que se destinam a áreas de transmissão de leishmaniose. Deve-se evitar exposição ao crepúsculo, usar roupas compridas e claras e aplicar repelentes.

Recomenda-se a profilaxia secundária para todos os pacientes com menos de 350 LT-CD4+/ $\text{mm}^3$  por ocasião do diagnóstico de LV, usando-se um dos seguintes esquemas, a cada duas semanas (intervalo mais estudado) ou a cada quatro semanas:

- › Anfotericina B lipossomal: 3 a 5mg/kg;
- › Antimoniato de N-metil glucamina: 20mg de SbV/kg (no máximo, três ampolas);
- › Isotionato de pentamidina: 4mg/kg do sal;
- › Desoxicolato de anfotericina B: 1mg/kg (máximo de 50mg).

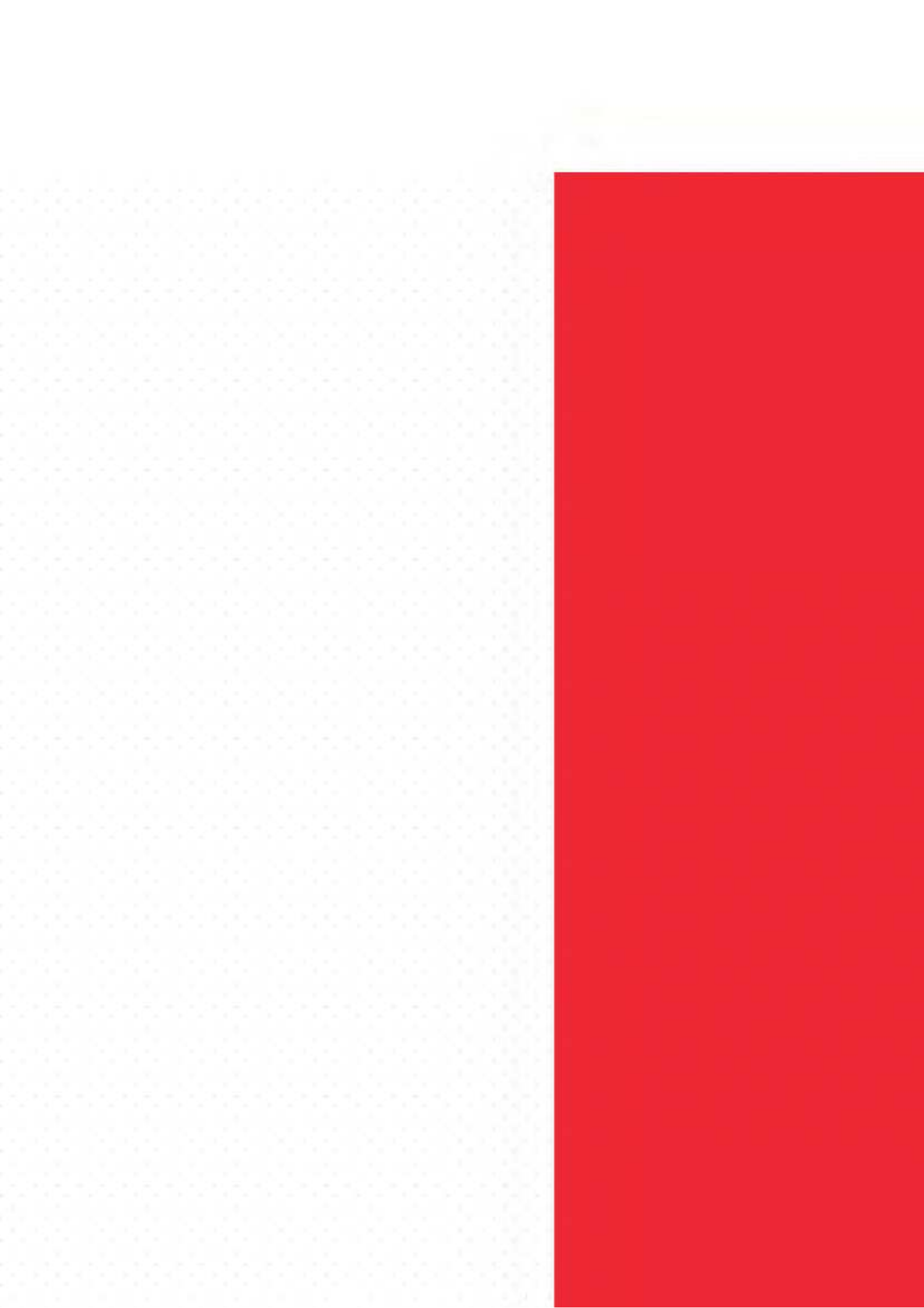
A escolha do esquema a ser utilizado deve seguir as condições do serviço e as características de tolerabilidade de cada paciente, levando-se em consideração o perfil de toxicidade e as interações com outros medicamentos utilizados pelo paciente. Entretanto, em função da alta toxicidade dos derivados de antimônio, sugere-se a utilização da anfotericina B lipossomal.

Não há, no momento, estudos na literatura que embasem a utilização de profilaxia secundária nos casos de indivíduos tratados com sucesso para LT.

Alguns autores recomendam utilizar a contagem de LT-CD4+ acima de 350/ $\text{mm}^3$  em pacientes com boa resposta ao tratamento regular com antirretrovirais como parâmetro para a suspensão da profilaxia secundária, baseado na observação da ocorrência de recidiva predominantemente em pacientes com valores abaixo desse limiar. Informações adicionais podem ser obtidas no "Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção *Leishmania*-HIV – 2015".

## 31.6 Vigilância e controle

Tanto a leishmaniose visceral como a leishmaniose tegumentar são doenças de notificação compulsória.







# 32

## PARACOCCIDIOIDOMICOSE E HIV

### 32.1 Epidemiologia

A PCM é a infecção fúngica sistêmica mais prevalente no Brasil, sendo causada por inalação de conídios do gênero *Paracoccidioides sp.* (ex.: *P. brasiliensis* e *P. lutzii*). A infecção primária é geralmente assintomática e controlada com ativação da resposta imune celular, mas pode deixar focos residuais com leveduras latentes, havendo possibilidade de reativação na vigência de imunossupressão.

A PCM-doença é endêmica em todo o Brasil, predominando nos estados do Sudeste, Centro-Oeste e Sul, com prevalência estimada de até três casos por 100.000 habitantes ao ano, acometendo preferencialmente homens que trabalham ou residem na área rural. É a principal causa de morte entre as micoses sistêmicas no país em indivíduos imunocompetentes, incluindo as complicações tardias, em cerca de 5% dos pacientes. A coinfeção PCM-HIV tem sido observada principalmente nas regiões Sudeste e Centro-Oeste do Brasil, podendo atingir cerca de 1,5% dos pacientes com aids.

### 32.2 Influência do HIV na história natural da PCM

Os achados clínicos relacionados à PCM em pacientes infectados pelo HIV são semelhantes aos observados nas formas agudas da PCM endêmica. Não raro, a PCM é a primeira infecção oportunista de pacientes com imunodeficiência avançada pelo HIV, a maioria dos quais com contagem de LT-CD4+ abaixo de 200 céls/mm<sup>3</sup>. A infecção pelo HIV e a consequente imunodepressão celular modificam a história natural da PCM. Em comparação à doença em imunocompetentes, os pacientes coinfectados tendem a ser mais jovens e menos envolvidos em atividades agrícolas, predominando as profissões e ambientes urbanos. A PCM oportunista evolui com maior rapidez e com presença de

febre e sintomas de inflamação, devendo ser considerada como uma condição definidora de aids.

Por vezes, o que se observa é a sobreposição de formas clínicas (pulmonar e do sistema mononuclear fagocítico), o que parece ser provocado pela imunodepressão inicial no paciente coinfestado. Assim, casos que seriam inicialmente classificados como forma crônica (ou do tipo adulto) de PCM, assumem também padrão de acometimento agudo/subagudo (ou do tipo juvenil), dificultando o entendimento diagnóstico por parte da equipe de saúde.

Pode haver desenvolvimento de lesões fúngicas disseminadas, em geral consistindo de infiltrado pulmonar retículo-nodular bilateral, linfadenomegalia, lesões cutâneas, hepatoesplenomegalia, ulcerações na mucosa oral e outras lesões viscerais menos frequentes. O diagnóstico diferencial inclui TB e outras micobacterioses, histoplasmose e linfoma.

A mortalidade para a coinfeção PCM-HIV era maior nos primeiros relatos de casos, mas tem se observado uma tendência de queda nos últimos anos, explicada, principalmente, pela melhoria do diagnóstico e tratamento precoce em associação à TARV. De qualquer forma, ainda é comum haver dificuldades na definição precisa das formas de PCM associadas ao HIV, bem como na compreensão da sua característica oportunista e conhecimento da frequência dessa coinfeção.

### 32.3 Definição diagnóstica

O diagnóstico laboratorial em pacientes coinfestados deve ser realizado por **exame micológico direto**, a fim de identificar leveduras típicas de *Paracoccidioides sp.* em amostra de lesões de pele, mucosa, escarro, aspirado de linfonodos e abscessos subcutâneos.

O cultivo micológico dessas amostras apresenta boa chance de isolar *Paracoccidioides sp.* em razão da grande quantidade de leveduras. Sangue e medula óssea dos pacientes podem ser cultivados em frascos de hemocultura convencional ou, preferencialmente, processados pelo sistema lise-centrifugação.

A pesquisa de anticorpos anti-*Paracoccidioides sp.* em testes de imunodifusão, contraímunoeletroforese (CIE) ou ELISA é útil como triagem rápida. Entretanto, podem ocorrer 30% a 40% de resultados falso-positivos e falso-negativos em pessoas coinfestadas. A biópsia de lesões cutâneas, de mucosa oral e de linfonodos, com cultivo dos fragmentos de tecido e exame histopatológico, estabelece o diagnóstico de certeza.

## 32.4 Tratamento específico

O tratamento dos pacientes coinfectados é realizado com anfotericina B desoxicolato para aqueles com doença disseminada e que requerem hospitalização. Utiliza-se a dose de 1mg/kg/dia de anfotericina B, limitada a 50mg/dia, até atingir uma dose acumulada de 35mg/kg de peso.

Caso exista restrição ao uso da anfotericina B desoxicolato, uma alternativa, se disponível, é a anfotericina B lipossomal 3mg/kg/dia ou o complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) 4-5mg/kg/dia. A melhora na condição clínica permite modificar a terapia antifúngica para via oral, indicando-se preferencialmente o itraconazol, em dosagem inicial de 400 a 600mg/dia até a regressão da febre e redução importante das lesões tegumentares e viscerais. A dosagem é então reduzida para 200 a 400mg/dia e mantida no mínimo 24 meses para consolidação do tratamento.

O uso de itraconazol deve ser rigorosamente monitorado na presença de adenomegalia generalizada (principalmente mesentérica) e comprometimento intestinal pela absorção variável desse medicamento.

O fluconazol pode ser utilizado como alternativa em pacientes com restrição ao uso de anfotericina B e de itraconazol, especialmente na neuroparacoccidioomicose. A dosagem de ataque de fluconazol é de 600mg/dia, reduzida para 400mg/dia na fase de consolidação, até se completarem 24 meses de tratamento.

Uma opção adicional para início de tratamento é o SMX-TMP, via EV, duas a três ampolas a cada seis horas, tanto nos casos de neuroparacoccidioomicose como em pacientes com insuficiência respiratória, visando, nessa última condição, tratar empiricamente pneumocistose, histoplasmose ou PCM. Quando possível, o SMZ-TMP (400/80) pode ser prescrito para via oral – dois comprimidos de 12 em 12 horas – e vigorar como tratamento opcional até se completarem 24 ou 36 meses.

Um esquema de TARV efetivo deve ser iniciado para os coinfectados tão logo se perceba resposta ao tratamento antifúngico, em geral entre duas e seis semanas. Tanto a terapia antifúngica como a antirretroviral são relevantes para o controle da PCM em pacientes coinfectados. Pacientes com uso irregular ou que interrompem precocemente o uso de antifúngicos e aqueles que não alcançam resposta imunológica e viral com a TARV apresentam mais frequentemente recaídas ou recidivas da PCM, além de maior letalidade.

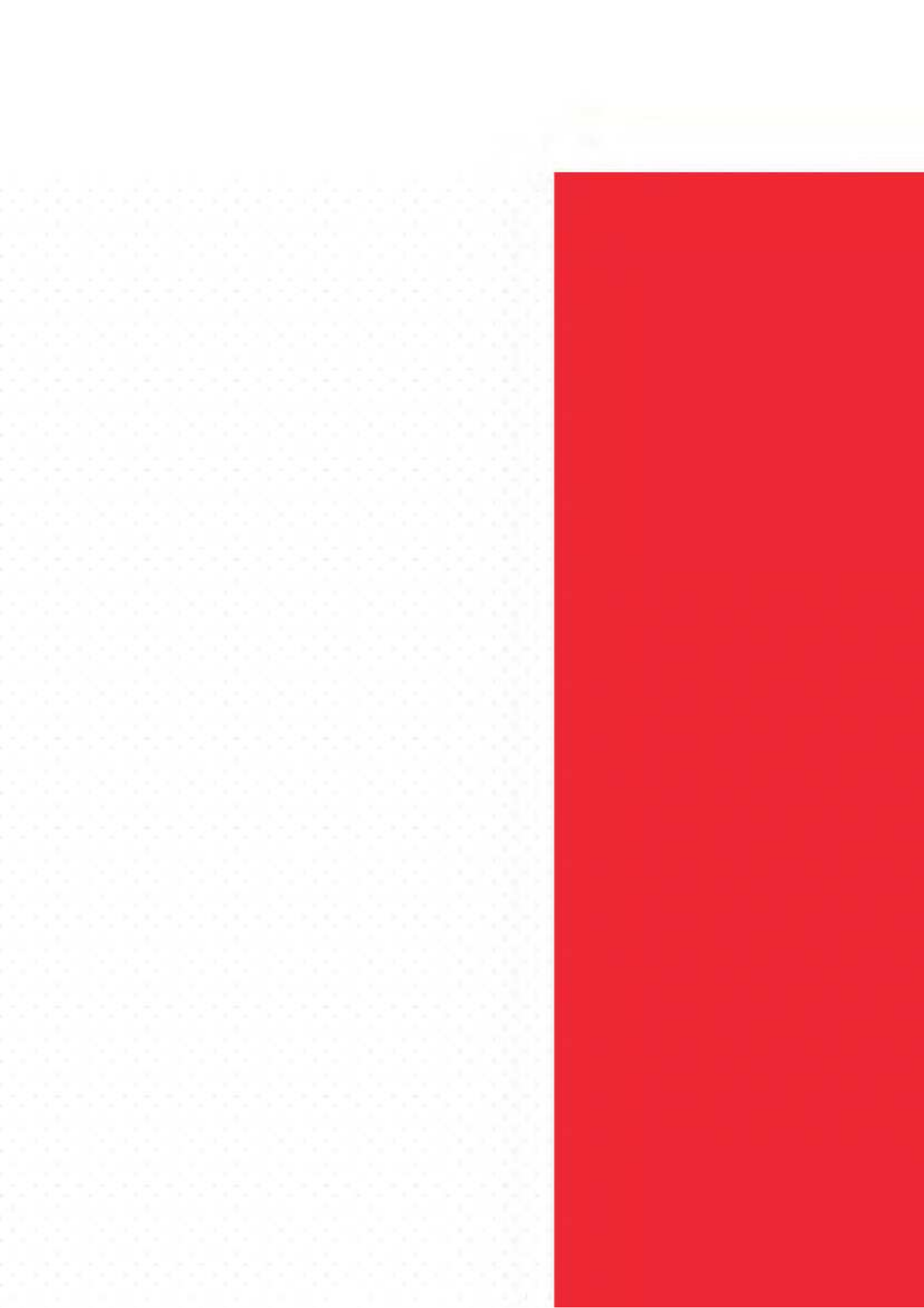
As interações farmacológicas entre os componentes da TARV e o antifúngico escolhido devem ser consideradas na escolha do esquema a ser utilizado ao longo do tratamento, para evitar tanto danos a órgãos quanto falha terapêutica (**ver Capítulo 16 – Interações medicamentosas**).

Os parâmetros de cura englobam clínica, imagem e sorologia, e devem ser monitorados para decisão sobre a interrupção do tratamento, que pode sofrer alterações no prazo, conforme cada caso.

## 32.5 Profilaxia

Ao final do período de tratamento antifúngico, é recomendável manter profilaxia secundária para os pacientes com contagem de LT-CD4+ inferior a 200 céls/mm<sup>3</sup>. Podem-se empregar itraconazol (100 a 200mg/dia), fluconazol (200mg/dia) ou SMX-TMP (400/80 a 800/160mg) a cada 12 horas. Esta última medicação tem a vantagem de também atuar profilaticamente contra a PCP. A profilaxia secundária deve ser mantida até a recuperação imunológica do paciente, definida como dois ou mais valores de LT-CD4+ acima de 200 céls/mm<sup>3</sup> em um período de seis meses.

Em relação à profilaxia primária da PCM em pacientes coinfectados, não existem evidências suficientes sobre a conveniência e o modo de fazê-la. Porém, admite-se que a profilaxia da PCP com SMX-TMP também pode ser eficiente na prevenção da PCM.







## ZIKA VÍRUS E PVHIV

Até o presente momento, não há evidências suficientes para confirmar se o risco de infecção ou a gravidade da doença causada pelo Zika Vírus é diferente em pessoas infectadas com HIV.

Os casos de Zika Vírus em adultos portadores de HIV relatados no Brasil revelaram um quadro de enfermidade moderada<sup>282,283</sup>.

Em um relato de caso detalhado, um desses pacientes apresentou sintomas moderados sem grandes anormalidades nos exames de laboratório e recuperou-se completamente. A infecção por HIV estava sendo tratada de forma efetiva e o paciente não apresentava imunossupressão significativa – sua contagem de LT-CD4+ era de 715 céls/mm<sup>3</sup>, com CV-HIV não detectável.

É sabido que adultos portadores de HIV com baixa contagem de LT-CD4+ ou aids (consistente com grave imunossupressão) podem apresentar complicações mais sérias relacionadas aos arbovírus ou vírus da dengue<sup>284</sup>. Pacientes em tratamento com supressão viral e com média de contagem de LT-CD4+ acima de 200 céls/mm<sup>3</sup> não parecem apresentar maiores riscos de complicação durante infecção pelo vírus da dengue<sup>285</sup>.

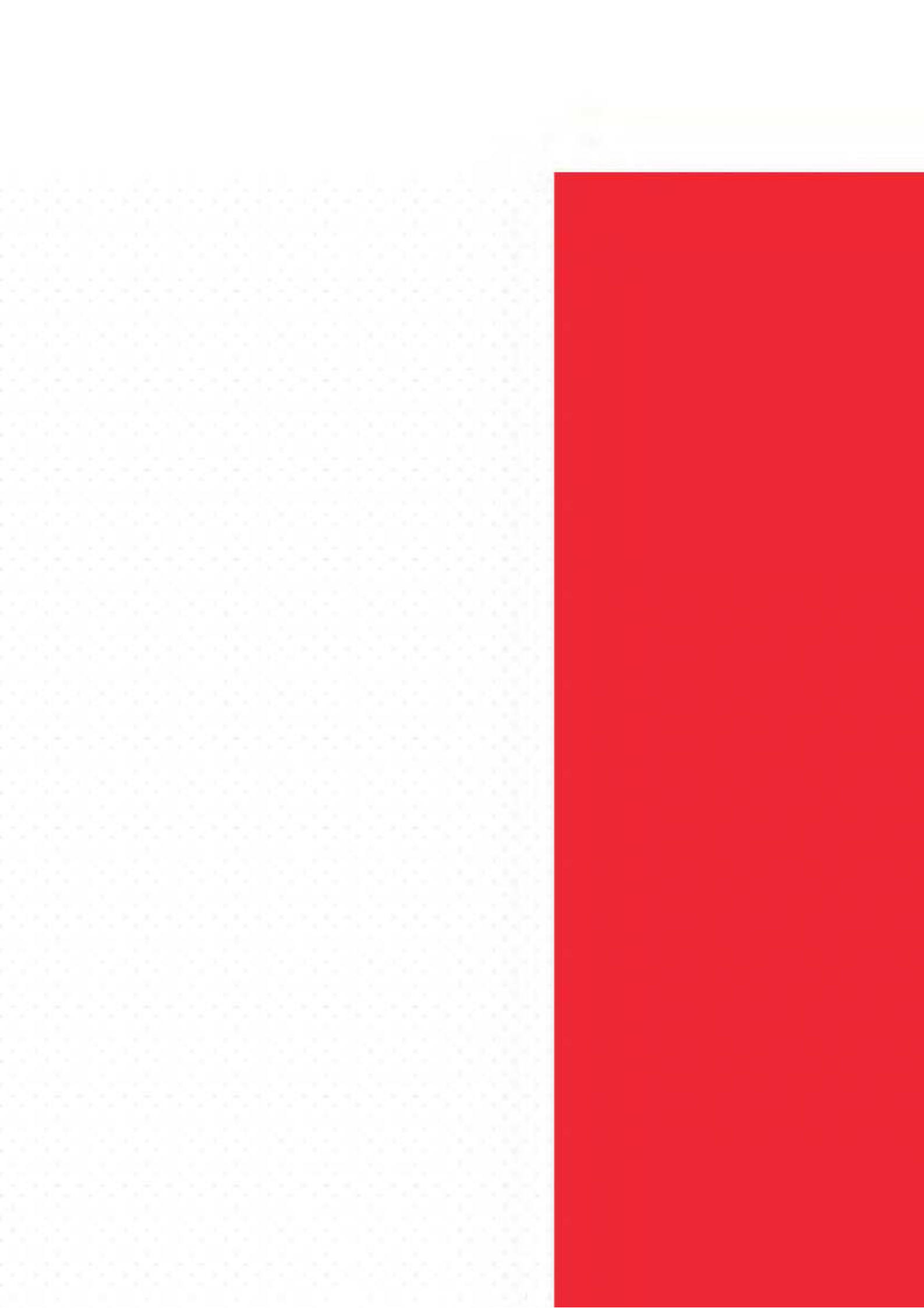
Em relação ao Zika Vírus em PVHIV, ainda são necessários estudos mais amplos para que se possa determinar se existe alguma influência da interrelação de ambos os vírus na evolução das enfermidades.


Deve-se considerar o monitoramento clínico regular de pacientes portadores de HIV e infecção causada pelo Zika Vírus – especialmente aqueles com imunossupressão grave, ou seja: contagem de LT-CD4+ inferior a 200 céls/mm<sup>3</sup> ou doença definidora de aids.

A transmissão sexual do Zika Vírus foi comprovada por inúmeros relatos de casos, sendo o agravo considerado uma IST. O preservativo é indicado como forma de prevenção<sup>286-290</sup>.

Desconhece-se o impacto que a infecção pelo HIV possa ter sobre a persistência do Zika Vírus no sêmen ou nos fluidos vaginais, ou, ainda, sobre o risco de transmissão sexual desse agravo.







# PARTE VI

# INFECÇÕES OPORTUNISTAS

# 34

## MENINGITE OU MENINGOENCEFALITE CRIPTOCÓCICA

*A criptococose é a causa mais frequente de meningite oportunista nas PVHIV.*

Os pacientes podem apresentar-se com meningite ou meningoencefalite, habitualmente, de curso subagudo. As manifestações clínicas mais comuns são cefaleia, febre, mal-estar geral, náuseas e/ou vômitos, e rebaixamento do nível de consciência. Além disso, o impacto sistêmico é frequente, podendo haver envolvimento pulmonar (por exemplo, consolidação lobar, infiltrados nodulares ou intersticiais) e cutâneo (por exemplo, pápulas umbilicadas semelhantes às lesões de *molusco contagioso*).

Sinais meníngeos nem sempre estão presentes; entretanto, na manifestação de hipertensão intracraniana (HIC), pode haver vômitos, diplopia, confusão mental (confundidos com quadros psiquiátricos), coma e papiledema.

Alguns fatores clínicos e laboratoriais associados a pior prognóstico na meningite criptocócica estão listados no Quadro 65.

### Quadro 66 – Fatores relacionados com pior prognóstico na meningite ou meningoencefalite criptocócica

- › Contagem de leucócitos <20 céls/mm<sup>3</sup> no LCR
- › Rebaixamento do nível de consciência
- › Hipertensão intracraniana não controlada
- › Elevada carga fúngica líquórica (ex.: titulação de aglutinação com látex superior a 1:1024 ou titulação do ensaio de fluxo lateral igual ou superior a 1:160).

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## 34.1 Diagnóstico

*Os pacientes com meningite ou meningoencefalite criptocócica apresentam, geralmente, contagem de LT-CD4+ abaixo de 100 céls/mm<sup>3</sup>.*

O diagnóstico e o tratamento oportunos da doença criptocócica são os principais fatores relacionados à redução de mortalidade. A **punção lombar** diagnóstica deve ser sempre realizada na suspeita clínica de meningite criptocócica e na ausência de contraindicações ao procedimento.

Recomenda-se a realização de teste de aglutinação com látex ou, quando disponível, ensaio de fluxo lateral (LFA, do inglês *lateral flow assay*) no líquido (sensibilidade superior a 98%, especificidade superior a 99%). O LFA é um teste imunocromatográfico que permite realizar o diagnóstico de criptococose em aproximadamente 10 minutos, sem necessidade de infraestrutura laboratorial. A tinta da China também confirma a doença, mas apresenta sensibilidade ao redor de 80%. Por sua vez, a cultura líquórica também confirma o diagnóstico, mas o resultado tarda em torno de sete dias. Além disso, todos os indivíduos com teste de aglutinação com látex ou LFA positivos no plasma ou soro devem ser investigados para meningite com PL. Evidência recente demonstra valores de concordância elevados entre o LFA realizado no plasma ou soro e aquele realizado em sangue total (polpa digital).

**A HIC não controlada é responsável pela maioria das mortes por meningite ou meningoencefalite criptocócica nas duas primeiras semanas após início do tratamento. Portanto, a pressão de abertura líquórica deve ser sempre avaliada.**

## 34.2 Tratamento

O tratamento da meningite ou meningoencefalite criptocócica é realizado em três fases:

1. **Indução** (pelo menos duas semanas): **anfotericina B desoxicolato** 0,7mg a 1mg/kg/dia, mais **flucitosina** 100mg/kg/dia dividida em quatro tomadas diárias. Na ausência de flucitosina, pode ser usado **fluconazol** 800mg/dia dividido em duas tomadas diárias. Considerar o prolongamento do tempo de indução em pacientes comatosos ou com deterioração clínica, HIC persistentemente elevada, cultura líquórica positiva após as duas semanas de terapia e/ou achados neuroradiológicos atribuídos à criptococose (por exemplo, pseudocistos mucinosos).
  2. **Consolidação** (pelo menos oito semanas): **fluconazol** 400mg a 800mg/dia.
  3. **Manutenção** (pelo menos 12 meses e duas contagens de LT-CD4+ superiores a 200 céls/mm<sup>3</sup> com intervalo de seis meses): **fluconazol** 200mg/dia. Embora o uso de **anfotericina desoxicolato** (1mg/kg/semana) possa ser considerado como terapia de manutenção, sua utilização está associada a maior recidiva e toxicidade quando comparada ao fluconazol.
- Febre e calafrios são as principais reações infusionais causadas pela anfotericina desoxicolato. Por outro lado, flebite, injúria ou insuficiência renal, hipocalcemia e anemia são os principais eventos adversos relacionados ao uso de anfotericina desoxicolato. Algumas medidas para prevenção e monitoramento da toxicidade associada à anfotericina B desoxicolato estão descritas no Quadro 66.

#### Quadro 67 – Prevenção e monitoramento da toxicidade associada à anfotericina B

##### MEDIDAS PREVENTIVAS

Antes da administração de anfotericina: infusão de um litro de solução salina com uma ampola de KCl 19,1% em duas a quatro horas.

Após administração da anfotericina: dieta rica em potássio e suplementação com cloreto de potássio (KCl) oral 8mEq duas vezes ao dia.

##### MONITORAMENTO

Dosagem de creatinina, ureia, sódio e potássio séricos pré-tratamento e duas vezes por semana durante tratamento.

Hemograma pré-tratamento e uma vez por semana durante tratamento.

##### MANEJO DA ELEVAÇÃO DA Cr

Se houver hipocalcemia significativa ( $K < 3,3$  mmol/L), aumentar a suplementação de potássio para duas ampolas de KCL (40 mmol) ou um a dois comprimidos de KCl (8mEq) três vezes ao dia. Monitorar diariamente potássio sérico.

Se a hipocalcemia não for corrigida, dobrar a suplementação oral de magnésio.

Se houver aumento  $>2x$  do valor basal da Cr, avaliar descontinuação temporária da dose de anfotericina B ou aumento da pré-hidratação para um litro a cada oito horas. Quando os níveis de Cr melhorarem, reiniciar a anfotericina B na dose de 0,7mg/kg/dia (considerar anfotericina B em dias alternados).

Se a Cr permanecer elevada, interromper a anfotericina B e continuar com fluconazol 1.200mg/dia. Monitorar a Cr diariamente.

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

As formulações lipídicas de anfotericina apresentam eficácia micológica similar à anfotericina desoxicolato, porém com menos reações infusionais e menor toxicidade renal, hipocalcemia e anemia. Quando disponível, constitui alternativa terapêutica, particularmente em pacientes com injúria ou insuficiência renal ou risco de apresentá-las.

As formulações lipídicas de anfotericina (anfotericina B lipossomal, 3mg/kg/dia; complexo lipídico de anfotericina B, 4-5mg/kg/dia), por serem menos nefrotóxicas, constituem uma alternativa ao tratamento com anfotericina B desoxicolato para pacientes com insuficiência renal.

Conforme mencionado anteriormente, o manejo agressivo e adequado da HIC é fundamental. A aferição da pressão de abertura liquórica deve ser sempre realizada, preferencialmente por raquimanometria. Algumas medidas para a abordagem da HIC estão descritas no Quadro 67.

#### Quadro 68 – Manejo da hipertensão intracraniana secundária a meningite ou meningoencefalite criptocócica

- › Se a pressão de abertura liquórica for superior a 25cmH<sub>2</sub>O e estiverem presentes sinais de HIC, realizar PL e retirar 20-30mL de líquor. Segundo evolução clínica, pode ser necessária mais de uma PL diária.
- › A PL de alívio deve ser repetida diariamente até a estabilização da PIC.
- › Na presença de PIC normal em duas aferições consecutivas, recomenda-se a PL semanal para monitoramento micológico da resposta terapêutica.
- › Se a PIC se mantiver persistentemente elevada após 7-10 dias de PL diária, considerar a abordagem neurocirúrgica para derivação liquórica (usualmente, derivação lombar externa ou lombo-peritoneal).
- › Manitol, acetazolamida e corticosteroides não devem ser utilizados no manejo de HIC secundária a criptococose.

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

*O início imediato da TARV não é recomendado em PVHIV com meningite/meningoencefalite criptocócica, pelo risco de SIR. A TARV deve ser iniciada entre quatro a seis semanas após o início do tratamento antifúngico.*

### 34.3 Triagem e tratamento preemptivo de doença criptocócica em PVHIV

A estratégia de triagem e tratamento preemptivo de doença criptocócica tem demonstrado evitar óbitos, sendo custo-efetiva para PVHIV sem uso prévio de TARV ou

experimentados em ARV – mas sem tratamento efetivo – com contagem de LT-CD4+ abaixo de 100 céls/mm<sup>3</sup> e procedentes de locais de elevada prevalência de antigenemia criptocócica. Métodos que podem ser utilizados para a estratégia são o teste de aglutinação com látex ou LFA em soro ou plasma. Pacientes sem manifestações clínicas de doença criptocócica e teste demonstrando antigenemia criptocócica isolada devem ser submetidos a PL, visando descartar meningite criptocócica. Uma vez excluída doença criptocócica, deve ser instituído tratamento preemptivo com fluconazol 800mg/dia, durante duas semanas, e depois fluconazol 400mg/dia, durante oito semanas. A TARV pode ser iniciada após as duas primeiras semanas de tratamento antifúngico.





# 35

## TOXOPLASMOSE CEREBRAL

*A toxoplasmose é a causa mais comum de lesões expansivas cerebrais em PVHIV.*

A apresentação clínica é variada, de acordo com a topografia das lesões cerebrais, e, habitualmente, tem curso subagudo. As manifestações clínicas mais comuns são cefaleia, sinais focais (hemiparesia, disfasia e outras alterações motoras). Febre, convulsões e alteração do estado mental podem estar presentes.

### 35.1 Diagnóstico

*Os pacientes com toxoplasmose cerebral apresentam, geralmente, contagem de LT-CD4+ abaixo de 100 céls/mm<sup>3</sup>.*

O diagnóstico definitivo de NTX requer confirmação histopatológica.

Na prática clínica diária, o diagnóstico presuntivo se estabelece com a presença de manifestações clínicas e radiológicas compatíveis, associadas à adequada resposta clínico-radiológica, após 10 a 14 dias de tratamento antiparasitário. De maneira geral, a melhora clínica precede a resposta radiológica. Ressalta-se que o exame de imagem deve ser antecipado se houver deterioração clínica.

*Recomenda-se, portanto, que todas as PVHIV que apresentem sinais clínicos compatíveis e exame de imagem sugestivo de neurotoxoplasmose sejam tratadas empiricamente para essa infecção.*

Tipicamente, os pacientes com NTX apresentam, na tomografia computadorizada, uma ou mais lesões cerebrais, hipodensas, com realce anelar ou nodular após a injeção do contraste, associadas a edema perilesional. Podem se localizar, preferencialmente, nos gânglios da base, mas qualquer topografia é possível.

*A TC de crânio com e sem contraste endovenoso é o exame de imagem preferencial para o diagnóstico de NTX, em razão da sua maior disponibilidade na rede.*

Embora menos disponível, a RM é mais sensível que a TC para identificar lesões pequenas ou localizadas em fossa posterior. Sua utilização para diagnóstico de NTX é reservada para casos que apresentem manifestações clínicas de lesões focais, porém com TC de crânio normal.

Ressalta-se, no entanto, que os exames de imagem, TC ou RM, apesar de serem sensíveis para identificar lesões expansivas cerebrais, apresentam especificidade baixa, sendo difícil diferenciar a NTX de outras doenças, como linfoma e tuberculoma.

O achado de DNA de *Toxoplasma gondii* mediante técnicas de PCR no LCR apresenta sensibilidade moderada (aproximadamente 50%), especificidade elevada (superior a 95%) e valor preditivo negativo moderado. Portanto, um teste positivo confirma a presença de toxoplasmose, mas um teste negativo não exclui o diagnóstico. Se a PCR estiver disponível e não existirem contraindicações para realizar punção liquórica, o teste pode ser solicitado.

A sorologia IgG anti-*T. gondii* é reagente em mais de 90% a 95% dos casos de NTX. Uma sorologia IgG anti-*T. gondii* não reagente torna o diagnóstico menos provável, mas não o exclui, devendo ser mantido o tratamento empírico até definição diagnóstica.

**A avaliação neurocirúrgica, visando biópsia cerebral, deve ser solicitada nas seguintes situações:**

1. *Paciente com lesão ou lesões expansivas e ausência de melhora clínica e radiológica 10–14 dias depois de tratamento antiparasitário; e*
2. *Elevado índice de suspeita de diagnóstico alternativo (ex.: paciente com lesão expansiva única na RM e sorologia IgG anti-*T. gondii* não reagente; paciente com lesão ou lesões expansivas, contagem elevada de LT-CD4+ e CV-HIV indetectável).*

## 35.2 Tratamento

**Os esquemas de escolha consistem nas seguintes associações:**

1. *Sulfadiazina 1.000mg (peso <60kg) a 1.500mg (peso ≥60kg) VO, a cada seis horas + pirimetamina 200mg VO no primeiro dia, seguida de 50mg/dia (peso <60kg) a 75mg/dia (peso ≥60kg) VO + ácido fólico 10mg/dia VO, durante SEIS SEMANAS; ou*
2. *SMX-TMP na dose de 25mg/kg de SMX, duas vezes por dia, VO ou EV, durante SEIS SEMANAS. Após esse período de tratamento, deve-se prescrever terapia de manutenção.*

Em casos de alergia ou intolerância à sulfá, recomenda-se o uso de clindamicina 600mg VO ou EV, a cada seis horas + pirimetamina + ácido fólico, ambos nas mesmas doses descritas acima, durante seis semanas. Nesse caso, um esquema adicional de profilaxia para PCP deve ser prescrito. Pacientes mais graves e/ou com lesões extensas podem precisar de períodos mais prolongados de tratamento.

Indica-se o uso de **corticosteroides** nos casos de edema cerebral difuso e/ou intenso efeito de massa (desvio de linha média, compressão de estruturas adjacentes). Não se indica o uso profilático de anticonvulsivantes.

*A TARV pode ser iniciada nas duas primeiras semanas de tratamento antiparasitário.*



# 36

## PNEUMOCISTOSE

*A PCP é a causa mais comum de doença pulmonar oportunista em PVHIV com contagem de LT-CD4+ abaixo de 200 céls/mm<sup>3</sup>.*

O início dos sintomas é tipicamente insidioso, sendo as manifestações clínicas mais comuns: **febre** (mais de 80% dos casos), **tosse seca e dispneia progressiva**. Fadiga e perda de peso também são sintomas frequentes. Tosse com expectoração purulenta é uma manifestação rara de PCP e, portanto, sua presença deve levantar suspeita de infecção bacteriana secundária (pneumonia bacteriana).

Os principais achados ao exame físico incluem taquipneia, taquicardia e ausculta pulmonar normal ou com estertores finos ao final da expiração. Sibilos, sinais de condensação pulmonar ou derrame pleural são raramente encontrados. O exame físico é normal em até 50% dos casos.

O achado radiográfico mais típico de PCP é o infiltrado intersticial peri-hilar e simétrico. Pneumatoceles e pneumotórax também podem ser observados. Ressalta-se que o Rx de tórax pode ser normal em até um quarto dos casos de PCP; nessa situação, a TC pode revelar atenuação pulmonar em vidro fosco.

### 36.1 Diagnóstico

Não há características clínicas ou imagem radiológica específicas de PCP, sendo seu diagnóstico geralmente presuntivo, baseado em dados clínicos, laboratoriais e de imagem compatíveis. O Quadro 68 reúne critérios sugestivos de PCP.

### Quadro 69 – Achados sugestivos de pneumocistose

|    |                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Contagem de LT-CD4+ abaixo de 200 céls/mm <sup>3</sup> ou sinais clínicos de imunodepressão grave, como candidíase oral |
| 2. | Dispneia progressiva aos esforços                                                                                       |
| 3. | Presença de febre, taquipneia e/ou taquicardia ao exame físico                                                          |
| 4. | Rx de tórax normal ou infiltrado pulmonar difuso, peri-hilar, simétrico                                                 |
| 5. | DHL sérica elevada                                                                                                      |
| 6. | Hipoxemia em repouso ou após esforço                                                                                    |
| 7. | Ausência de uso ou utilização irregular de profilaxia para PCP                                                          |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

O diagnóstico definitivo é realizado pela identificação do agente por meio das colorações de azul de toluidina, Grocott, Giemsa ou técnica de imunofluorescência a partir de espécimes respiratórios. A pesquisa direta do agente oportunista em amostras de escarro espontâneo ou induzido geralmente é pouco sensível para PCP. Amostras biológicas obtidas por broncoscopia com LBA e biópsia pulmonar transbrônquica elevam a precisão do diagnóstico etiológico.

## 36.2 Tratamento

A escolha do esquema terapêutico é guiada pela gravidade clínica do paciente. Assim, para fins terapêuticos, classifica-se a pneumonia em leve a moderada ou moderada a grave.

| <b>PNEUMONIA LEVE A MODERADA (PaO<sub>2</sub> ≥70MMHG):</b>                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Os esquemas indicados incluem medicações administradas preferencialmente por VO.                                                                                                |
| A primeira escolha é a associação <b>SMX-TMP, com 15–20mg de TMP/kg/dia oral a cada seis ou oito horas, por 21 dias.</b>                                                        |
| O esquema alternativo para casos de intolerância à sulfá é clindamicina 300mg oral a cada seis horas + primaquina 15–30mg oral uma vez ao dia, por 21 dias.                     |
| <b>PNEUMONIA MODERADA A GRAVE (PaO<sub>2</sub> &lt;70MMHG):</b>                                                                                                                 |
| Recomendam-se esquemas administrados preferencialmente por via EV. A mudança de via de administração de endovenosa para oral deve ser realizada quando ocorrer melhora clínica. |
| O esquema de escolha é a associação <b>SMX-TMP (5mg/kg de TMP) endovenosa a cada seis ou oito horas. O tempo total de tratamento é de 21 dias.</b>                              |
| Clindamicina 600mg EV a cada seis ou oito horas + primaquina 15–30mg VO uma vez ao dia é o principal esquema alternativo em caso de intolerância à sulfá.                       |
| A associação de corticosteroides ao tratamento de PCP moderada a grave apresentou redução importante na mortalidade.                                                            |

### Uso de corticosteroide na pneumocistose

Indica-se a associação de corticosteroides ao tratamento de PCP nos casos de **PaO<sub>2</sub> <70mmHg em ar ambiente ou gradiente alvéolo-capilar >35mmHg**: prednisona 40mg oral duas vezes ao dia por cinco dias, reduzida à metade a cada cinco dias, até completar os 21 dias de tratamento. Alternativamente, pode-se utilizar metilprednisona endovenosa equivalente a 75% da dose da prednisona.

Suporte ventilatório não invasivo (CPAP) ou invasivo por meio de intubação oro-traqueal pode ser necessário em casos de insuficiência respiratória. A necessidade de suporte ventilatório está associada a um pior prognóstico, com mortalidade de aproximadamente 60%.

### Profilaxia secundária

A profilaxia secundária deverá ser instituída após tratamento e deverá ser realizada com **SMX-TMP na dose de 160-800mg três vezes por semana ou 80-400mg/dia** até alcançar LT-CD4+ acima de 200 céls/mm<sup>3</sup> por pelo menos três meses.

*Em pacientes ainda sem uso de ARV, recomenda-se o início da TARV após duas semanas de tratamento da PCP.*





# 37

## DOENÇA CITOMEGÁLICA

O CMV, assim como outros vírus da família herpes vírus, permanece em estado latente após a infecção primária. No contexto da infecção pelo HIV, o risco de reativação da doença se eleva quando o LT-CD4+ se reduz a menos de 100 céls/mm<sup>3</sup>.

*Doenças em órgãos causadas pelo CMV ocorrem em pacientes com avançada imunossupressão, tipicamente naqueles com contagem LT-CD4+ abaixo de 50 céls/mm<sup>3</sup>, que frequentemente não estão em uso de TARV ou estão em falha virológica ao esquema prescrito.*

Alta CV-HIV (acima de 100.000 cópias/mL) também pode ser considerada um fator de risco para IO pelo CMV.

### 37.1 Diagnóstico

*O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV e adesão à TARV são importantes fatores para prevenção da reativação da doença citomegálica.*

Os principais sítios de infecção são retina e aparelho digestivo, podendo ser acometidos também pulmões, fígado, vias biliares e SNC (demência, ventriculoencefalite e polirradiculomielite).

### 37.1.1 Retinite por CMV

A retinite por CMV permanece como uma causa importante de morbidade ocular e um dos principais agentes causadores de cegueira em pacientes com aids.

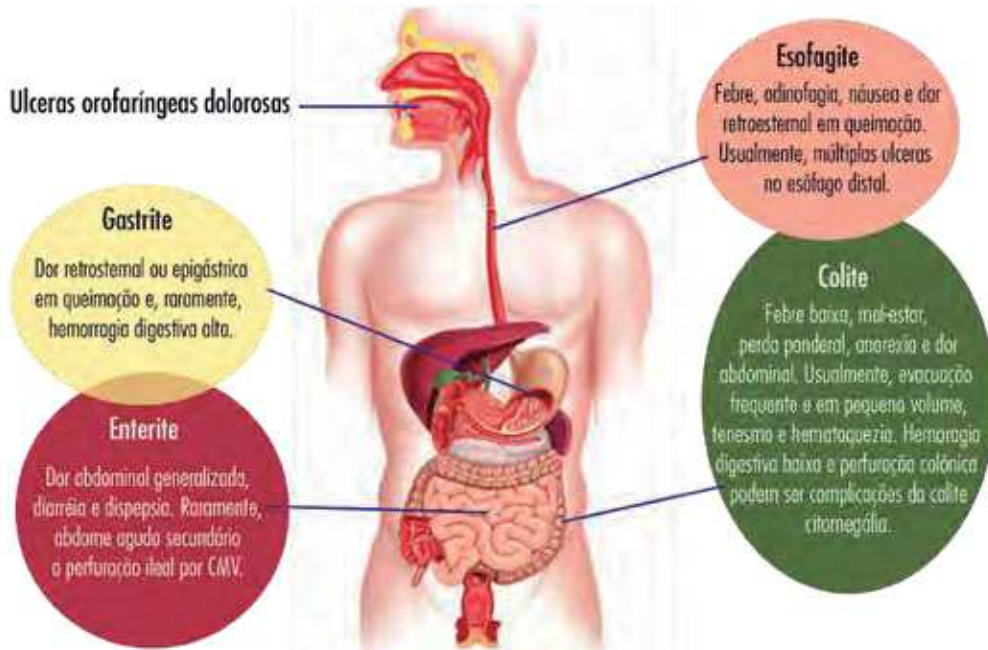
Os sintomas dependem da localização e grau de comprometimento retiniano. De maneira geral, o comprometimento ocular inicia-se em um dos olhos; porém, sem tratamento sistêmico específico ou reconstituição imune, pode se estender ao olho contralateral. Apresentações clínicas mais comuns incluem escotomas, redução da acuidade visual e, menos frequentemente, perda visual súbita.

O diagnóstico é clínico e baseia-se no aspecto da lesão retiniana, bem como em dados clínicos e laboratoriais de imunodepressão avançada. Recomenda-se fundoscopia sob dilatação pupilar para a detecção de lesões periféricas.

### 37.1.2 CMV no aparelho digestivo

As manifestações clínicas de citomegalovirose do aparelho digestivo são inespecíficas e podem se assemelhar a outras doenças oportunistas. Os sítios mais comuns são esôfago e cólon. A apresentação clínica depende da topografia da lesão (Figura 12).

**Figura 12 – Principais manifestações da doença citomegálica no aparelho digestivo**



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

O diagnóstico é sugerido pelo aspecto endoscópico de ulceração clássica da mucosa, mediante biópsia identificando células com inclusão intranuclear (“olhos de coruja”), bem como dados clínicos e laboratoriais de imunodepressão avançada. Testes para detectar viremia (PCR ou antigenemia) não são bons preditores de doença ativa ou recorrência em PVHIV. Não se recomenda tratar viremia na ausência de evidência de lesão orgânica. Resultados negativos da antigenemia ou PCR plasmático não excluem a doença por CMV em órgãos.

*A presença de anticorpos para CMV não é útil no diagnóstico, embora IgG negativo indique pouca probabilidade de ser o CMV o causador da doença investigada.*

## 37.2 Tratamento

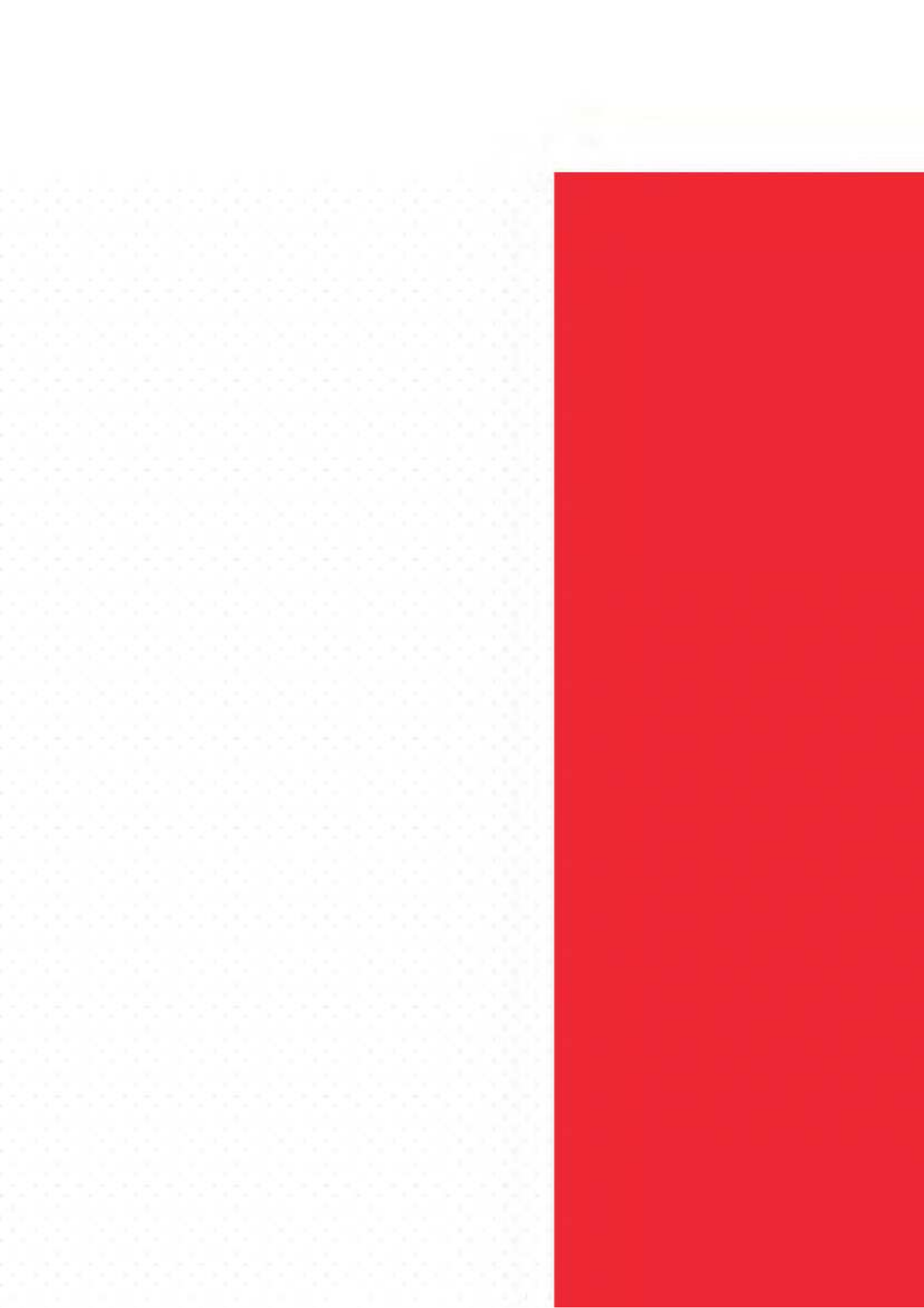
*O tratamento de primeira escolha é a administração endovenosa de ganciclovir 5mg/kg a cada doze horas, por 14 a 21 dias.*

Alternativamente, recomenda-se foscarnet 60mg/kg a cada oito horas ou 90mg/kg a cada 12 horas, por 14 a 21 dias.

O emprego de terapia intraocular adjuvante depende da topografia da lesão retiniana e deve ser avaliada sua indicação e necessidade por oftalmologista.

Após o término da fase de indução, recomenda-se terapia de manutenção com ganciclovir 5mg/kg/dia ou, alternativamente, foscarnet 90mg/kg/dia. A interrupção da profilaxia secundária deve ser considerada para pacientes com elevação sustentada da contagem de LT-CD4+ acima de 100 céls/mm<sup>3</sup> durante pelo menos três a seis meses, em uso regular de TARV.

A melhor forma de prevenir a doença por CMV ou sua recidiva é a instituição da TARV e manutenção da contagem de LT-CD4+ acima de 100 céls/mm<sup>3</sup>.





# 38

## CANDIDÍASE ESOFÁGICA E OROFARÍNGEA

*As candidíases orofaríngea e esofágica são comuns em pacientes com imunossupressão pelo HIV, sendo observadas, geralmente, em pacientes com contagem de LT-CD4+ inferior a 200 céls/mm<sup>3</sup>.*

O principal agente da candidíase é a *Candida albicans*. O sintoma mais comum de **candidíase orofaríngea** é o aparecimento de placas removíveis esbranquiçadas. Pode se apresentar também como queilite angular ou pápulas eritematosas na mucosa.

Os sintomas típicos de **candidíase esofágica** incluem dor retroesternal difusa, disfagia e/ou odinofagia, normalmente sem febre. A candidíase oral está presente na grande maioria dos casos e, geralmente, os pacientes apresentam LT-CD4+ ainda mais baixos (inferiores a 100 céls/mm<sup>3</sup>).

### 38.1 Diagnóstico

*O diagnóstico de candidíase oral e/ou esofágica é clínico, sendo a cultura de material dessas regiões pouco útil em razão da presença do fungo como comensal dessas mucosas.*

A EDA é indicada para casos que apresentem persistência de sintomas após tratamento antifúngico, para investigação de outras causas de esofagite.

## 38.2 Tratamento

### CANDIDÍASE OROFARÍNGEA

Formas leves ou moderadas podem ser tratadas com fluconazol 100mg/dia por 7-14 dias.

Tratamento tópico pode ser realizado como alternativa com nistatina suspensão oral 5mL: gargarejar e engolir 4-5 vezes ao dia.

Dá-se preferência ao fluconazol para formas mais acentuadas de candidíase, em razão da menor recidiva.

### CANDIDÍASE ESOFÁGICA

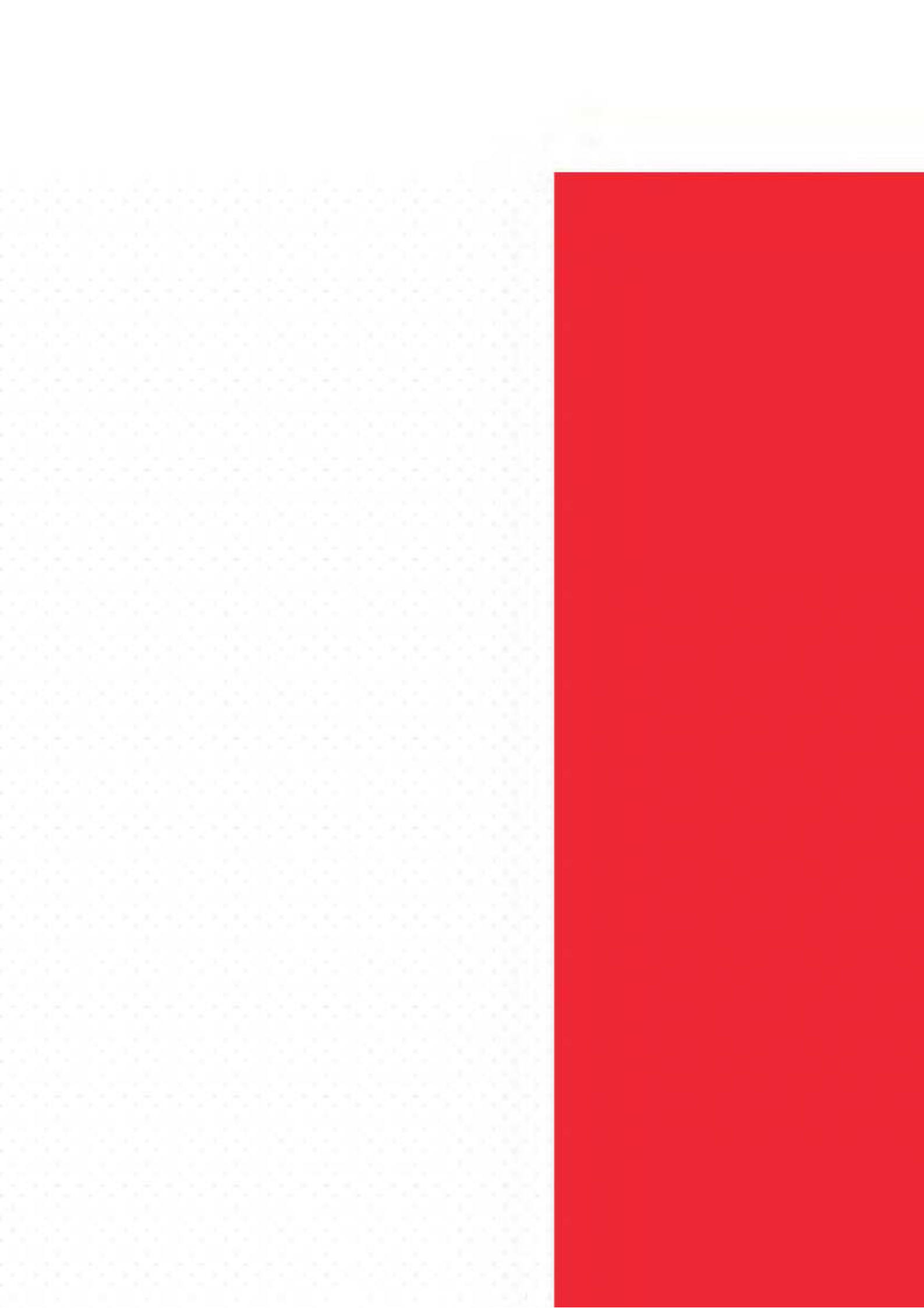
O tratamento de escolha para candidíase esofágica é fluconazol 200-400mg/dia VO ou 400mg/dia EV nos casos de disfagia importante ou itraconazol solução oral 200mg/dia.

Tratamento alternativo, para casos refratários ao fluconazol, pode ser realizado com voriconazol 200mg VO ou EV 2x/dia ou anfotericina desoxicolato 0,6mg/kg EV ao dia ou formulação lipossomal 3-4mg/kg dia ou caspofungina 50mg/dia ou micafungina 150mg/dia ou anidulafungina 100mg/dia na dose de 0,6mg/kg/dia.

Ressalta-se que a grande maioria dos casos de candidíase esofágica responde clinicamente em 7-14 dias de tratamento antifúngico sistêmico.

Na ausência de resposta clínica após esse período, deve-se levantar a suspeita de um diagnóstico alternativo para o sintoma esofágico.







# 39

## HISTOPLASMOSE

A histoplasmose no Brasil é causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, cuja infecção se dá por inalação de esporos presentes no solo. A doença pode ocorrer por infecção primária ou por reativação endógena e sua apresentação clínica varia de acordo com o grau de comprometimento imunológico. Em áreas endêmicas, a incidência anual entre indivíduos HIV positivos é de 5%.

*A contagem de LT-CD4+ abaixo de 150 céls/mm<sup>3</sup> aumenta o risco de doença por histoplasmose na forma disseminada.*

A pneumonia é a principal forma de apresentação, sendo o infiltrado pulmonar retículo-nodular difuso o achado radiológico mais característico. Os principais sinais e sintomas clínicos são febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, alterações pulmonares e lesões mucocutâneas numerosas, que se iniciam como pápulas, progredindo para pequenos nódulos umbilicados e úlceras. O achado de pancitopenia é frequente, sendo menos comum o comprometimento osteoarticular, gastrointestinal e do SNC.

### 39.1 Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial é feito por cultivo micológico e/ou exame histopatológico de espécimes obtidos por raspado ou biópsia de lesões. Os métodos de coloração de Gomori/Grocott e o isolamento em cultura apresentam boa precisão diagnóstica.

**Ressalta-se que exames de cultura de sangue, amostras respiratórias e outros tecidos, especialmente medula óssea, são o padrão-ouro para o diagnóstico da histoplasmose.**

Esfregaço de sangue periférico e de medula óssea podem mostrar pequenas leveduras no interior dos fagócitos quando corados com Giemsa. Testes sorológicos, como imunodifusão, revelam anticorpos anti-*H. capsulatum* em cerca de 60% dos pacientes. A pesquisa de antígenos na urina e a detecção molecular do fungo apresentam elevada sensibilidade, mas têm custo alto e são pouco disponíveis no Brasil.

## 39.2 Tratamento

A escolha do esquema terapêutico deve ser orientada pela gravidade clínica. Assim, para fins de escolha do tratamento, classificam-se as formas clínicas em leve a moderada ou moderada a grave.

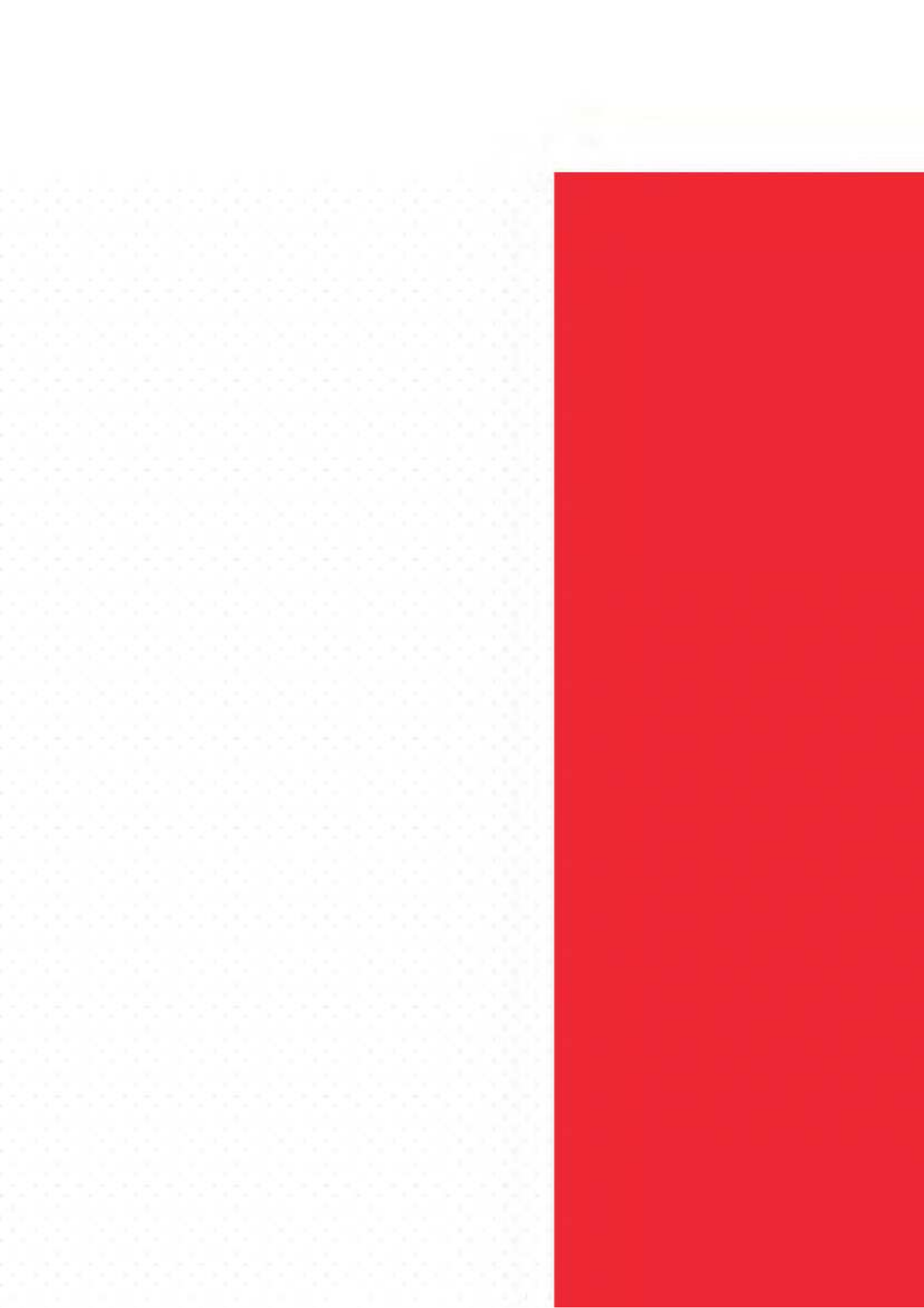
**FORMA MODERADA A GRAVE:** presença de sinais indicativos de doença disseminada, tais como pancitopenia e instabilidade clínica, bem como comprometimento do SNC, disfunções orgânicas, incluindo insuficiência respiratória

- 1. Tratamento inicial (por pelo menos duas semanas):** anfotericina B lipossomal 3mg/kg/dia ou anfotericina B desoxicolato 0,7mg a 1mg/kg/dia por pelo menos duas semanas ou até melhora clínica. Em pacientes com meningite confirmada, a anfotericina B lipossomal deverá ser administrada na dose de 5mg/kg/dia, por 4-6 semanas.
- 2. Consolidação (por pelo menos 12 meses):** itraconazol 200mg duas vezes ao dia. Após 12 meses de consolidação, deve-se considerar mudança para a fase de manutenção (profilaxia secundária) em pacientes com cura clínica e sem sinais radiológicos e sorológicos de doença ativa.
- 3. Manutenção:** itraconazol 200mg/dia. Considerar a suspensão após o período mínimo de um ano de tratamento de manutenção, ausência de sintomas e LT-CD4+ >150 céls/mm<sup>3</sup> por mais de seis meses.

**FORMA LEVE A MODERADA (NÃO MENÍNGEA):**

- 1. Tratamento inicial (até melhora clínica):** itraconazol 200mg três vezes ao dia;
- 2. Consolidação (por pelo menos 12 meses):** itraconazol 200mg duas vezes ao dia;
- 3. Manutenção:** itraconazol 200mg/dia. Considerar a suspensão após um período mínimo de um ano de tratamento de manutenção, ausência de sintomas e LT-CD4+ acima de 150 céls/mm<sup>3</sup> por mais de seis meses.

Nos casos de formas leves a moderadas, o fluconazol pode ser considerado uma alternativa para tratamento inicial e/ou consolidação, devendo ser administrado em dose de 600mg/dia inicialmente e 400mg/dia após melhora clínica.





# 40

## PROFILAXIA DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS

A profilaxia de IO proporciona uma importante redução da morbimortalidade em indivíduos com disfunção imune secundária à infecção pelo HIV. Essa prevenção tem dois aspectos principais: a profilaxia primária e a secundária.

### 40.1 Profilaxia primária (prevenção da doença)

É uma estratégia que visa evitar o desenvolvimento de IO em pessoas com exposição prévia a essas doenças. O principal parâmetro para orientar a introdução e a suspensão da profilaxia é a contagem de LT-CD4+, uma vez que o risco de IO está diretamente associado ao nível dessas células de defesa.

A síntese de critérios para início e suspensão das profilaxias, bem como de esquemas recomendados, está apresentada no Quadro 69.

**Quadro 70 – Profilaxia primária das IO (evitar o primeiro episódio de doença)**

| AGENTE                                                         | INDICAÇÃO                                                                                                                                                            | 1ª ESCOLHA                                                                                                                                                                           | ALTERNATIVAS                                                                                                                                                        | CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Pneumocystis jiroveci</i></b>                            | LT-CD4+ <200 céls/mm <sup>3</sup> (ou <14%) ou presença de candidíase oral ou febre indeterminada com mais de duas semanas de duração ou doença definidora de aids   | SMX-TMP (800/160mg) 3x/semana                                                                                                                                                        | Dapsona 100mg/dia                                                                                                                                                   | Boa resposta à TARV com <b>manutenção de LT-CD4+ &gt;200 céls/mm<sup>3</sup> por mais de 3 meses</b><br>Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ <200 céls/mm <sup>3</sup> |
| <b><i>Toxoplasma gondii</i></b>                                | LT-CD4+ <100 céls/mm <sup>3</sup> e IgG anti T. gondii reagente                                                                                                      | SMX-TMP (800/160mg) 1x/dia                                                                                                                                                           | Dapsona 50mg/dia + pirimetamina 50mg/semana + ácido folínico 10mg 3x/semana ou clindamicina 600mg 3x/dia + pirimetamina 25-50mg/dia + ácido folínico 10mg 3x/semana | Boa resposta à TARV com <b>manutenção de LT-CD4+ &gt;200 céls/mm<sup>3</sup> por mais de 3 meses</b><br>Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ <100 céls/mm <sup>3</sup> |
| <b><i>Mycobacterium tuberculosis (tuberculose latente)</i></b> | PT >5mm ou história de contato com paciente bacilífero ou Rx de tórax com cicatriz de TB sem tratamento prévio                                                       | Isoniazida 5mg/kg/dia (dose máx. 300mg/dia) – a associação com piridoxina 50mg/dia pode reduzir o risco de neuropatia ou rifampicina na dose de 10 mg/kg (dose máxima de 600 mg/dia) |                                                                                                                                                                     | Duração de 6-9 meses para isoniazida (preferencialmente a utilização de 270 doses em 9-12 meses) ou 4 meses para rifampicina                                         |
| <b>Complexo <i>Mycobacterium avium</i></b>                     | LT-CD4+ <50 céls/mm <sup>3</sup>                                                                                                                                     | Azitromicina 1.200-1.500mg/semana                                                                                                                                                    | Claritromicina 500mg 2x/dia                                                                                                                                         | Boa resposta à TARV com <b>manutenção de LT-CD4+ &gt;100 céls/mm<sup>3</sup> por mais de 3 meses</b><br>Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ <50céls/mm <sup>3</sup>   |
| <b><i>Cryptococcus sp.</i></b>                                 | Não se indica profilaxia primária para criptococose e histoplasmose                                                                                                  |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                      |
| <b><i>Histoplasma capsulatum</i></b>                           | Evitar situações de risco, tais como entrar em cavernas ou se expor a fezes de pássaros e morcegos                                                                   |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                      |
| <b>Citomegalovírus</b>                                         | Não se indica profilaxia primária<br>Recomenda-se diagnóstico precoce de retinopatia por meio de fundoscopia rotineira em PVHIV com LT-CD4+ <50 céls/mm <sup>3</sup> |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                      |
| <b>Herpes simplex</b>                                          | Não se indica profilaxia primária                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                      |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.



## 40.2 Profilaxia secundária (prevenção da recorrência)

Essa estratégia tem como objetivo evitar a recidiva de IO anterior que já tenha recebido tratamento completo.

As recomendações de profilaxias secundárias estão resumidas no Quadro 70.

**Quadro 71 – Profilaxia secundária das IO (prevenção de recorrência)**

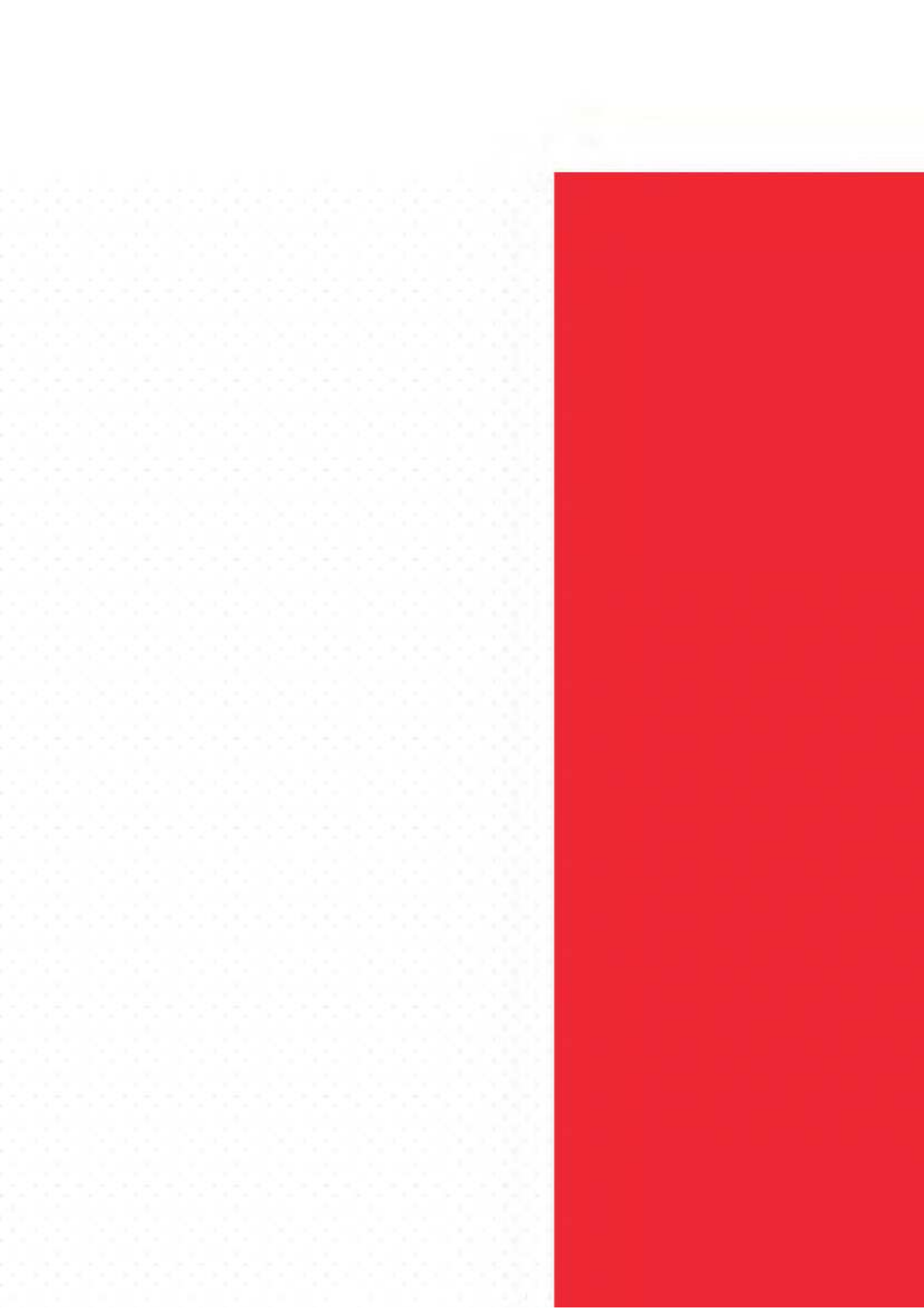
| AGENTE                                                                                                  | 1ª ESCOLHA                                                                                                   | ALTERNATIVAS                                                                                                                                                           | CRITÉRIO DE SUSPENSÃO                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Pneumocystis jiroveci</i>                                                                            | SMX-TMP (800/160mg) 3x/semana                                                                                | Dapsona 100mg/dia                                                                                                                                                      | Boa resposta à TARV com <b>manutenção de LT-CD4+ &gt;200 céls/mm<sup>3</sup> por mais de 3 meses</b>                                                                                  |
| <i>Toxoplasma gondii</i>                                                                                | <b>Peso &lt;60kg:</b><br>Sulfadiazina 500mg 4x/dia + pirimetamina 25mg 1x/dia + ácido folínico 10mg 1x/dia   | SMX-TMP (800/160mg) 2x/dia ou<br><br>clindamicina 600mg 3x/dia + pirimetamina 25-50mg 1x/dia + ácido folínico 10mg 1x/dia (acrescentar cobertura profilática para PCP) | Boa resposta à TARV com <b>manutenção de LT-CD4+ &gt;200 céls/mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses</b>                                                                                  |
|                                                                                                         | <b>Peso &gt;60kg:</b><br>Sulfadiazina 1.000mg 4x/dia + pirimetamina 50mg 1x/dia + ácido folínico 10mg 1x/dia |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                       |
| <b>Complexo Mycobacterium avium</b>                                                                     | Claritromicina 500mg 2x/dia + etambutol 15mg/kg/dia (máx. 1.200mg/dia)                                       | Azitromicina 500mg 1x/dia + etambutol 15mg/kg/dia (máx. 1.200mg/dia)                                                                                                   | <b>Após um ano de tratamento para MAC, na ausência de sintomas e LT-CD4+ &gt;100 céls/mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses</b><br><br>Reintroduzir se LT-CD4+ <100 céls/mm <sup>3</sup> |
| <i>Cryptococcus sp.</i>                                                                                 | Fluconazol 200mg 1x/dia                                                                                      | Itraconazol 200mg 2x/dia ou anfotericina B desoxicolato 1mg/kg 1x/semana                                                                                               | <b>Término do tratamento de indução e consolidação e pelo menos 1 ano de manutenção, assintomático e LT-CD4+ &gt;200 céls/mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses</b>                      |
| <i>Isospora belli</i>                                                                                   | SMX-TMP (800/160mg) 3x/semana                                                                                | Pirimetamina 25mg 1x/dia + ácido folínico 10mg 3x/semana                                                                                                               | Não há recomendação específica. No entanto, indica-se a suspensão da profilaxia com LT-CD4+ >200 céls/mm <sup>3</sup> por mais de 3 meses                                             |
| <b>Citomegalovírus</b> (apenas para retinite, não indicada rotineiramente para doença gastrointestinal) | Ganciclovir EV 5mg/kg/dia 5x/semana                                                                          | Foscarnet 90-120mg/kg 1x/dia                                                                                                                                           | Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ >100 céls/mm <sup>3</sup> por mais de 3-6 meses                                                                                         |

Continua

Conclusão

| AGENTE                                                                    | 1ª ESCOLHA                                                      | ALTERNATIVAS | CRITÉRIO DE SUSPENSÃO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Histoplasmose</b><br>(doença disseminada ou infecção do SNC)           | <b>Itraconazol 200mg<br/>1x/dia</b>                             |              | Manutenção por tempo indeterminado, pois não há evidência suficiente para a recomendação de interrupção do itraconazol<br><br><b>Considerar suspensão após período mínimo de um ano de tratamento de manutenção, ausência de sintomas e LT-CD4+ &gt;150 céls/mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses</b><br><br>Reintroduzir se LT-CD4+ <150 céls/mm <sup>3</sup> |
| <b>Herpes simplex</b><br><b>Infecção recorrente (&gt;6 episódios/ano)</b> | Aciclovir 400mg 2x/dia                                          |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Candidíase esofágica</b>                                               | Não se indica a profilaxia secundária para candidíase esofágica |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.





# REFERÊNCIAS

1. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3361. doi:10.1097/MD.0000000000003361.
2. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. *Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável*. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. *Alimentação e nutrição para pessoas que vivem com HIV e Aids*. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
4. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. *Manual clínico de alimentação e nutrição na assistência a adultos infectados pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
5. Agin D, Gallagher D, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RNJ, Kotler DP. Effects of whey protein and resistance exercise on body cell mass, muscle strength, and quality of life in women with HIV. *AIDS*. 2001;15(18):2431–2440.
6. Wilson IB, Jacobson DL, Roubenoff R, Spiegelman D, Knox TA, Gorbach SL. Changes in lean body mass and total body weight are weakly associated with physical functioning in patients with HIV infection. *HIV Med*. 2002;3(4):263–270.
7. Lindegaard B, Hansen T, Hvid T, et al. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3860–3869. doi:10.1210/jc.2007-2733.
8. Roubenoff R, Wilson IB. Effect of resistance training on self-reported physical functioning in HIV infection. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(11):1811–1817.
9. Sattler FR, Schroeder ET, Dube MP, et al. Metabolic effects of nandrolone decanoate and resistance training in men with HIV. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(6):E1214–22. doi:10.1152/ajpendo.00189.2002.
10. Yarasheski KE, Tebas P, Stanerson B, et al. Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy. *J Appl Physiol*. 2001;90(1):133–138.

11. Roubenoff R, McDermott A, Weiss L, et al. Short-term progressive resistance training increases strength and lean body mass in adults infected with human immunodeficiency virus. *AIDS*. 1999;13(2):231–239.
12. Roubenoff R, Weiss L, McDermott A, et al. A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. *AIDS*. 1999;13(11):1373–1375.
13. Wilson IB, Roubenoff R, Knox TA, Spiegelman D, Gorbach SL. Relation of lean body mass to health-related quality of life in persons with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(2):137–146.
14. Palella FJJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853–860. doi:10.1056/NEJM199803263381301.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico de HIV/ Aids*. Brasília; 2014.
16. Chu C, Selwyn PA. An epidemic in evolution: the need for new models of HIV care in the chronic disease era. *J Urban Health*. 2011;88(3):556–566. doi:10.1007/s11524-011-9552-y.
17. Schaurich D, Coelho DF, Motta, MG. A cronicidade no processo saúde-doença: repensando a epidemia da Aids após os antirretrovirais. *Enfermagem UERJ*. 2006; 14(3), 455–462.
18. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Política Nacional de Atenção Básica*. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
19. Cecilio, LC. As necessidades de saúde como conceito estruturante na luta pela integralidade e equidade na atenção à saúde. In R. Pinheiro & RA Mattos, *Os sentidos da integralidade na atenção e no cuidado à saúde IMS/UERJ/Abrasco*. Rio de Janeiro. 2001; 113.
20. Palácio MB, Figueiredo MA, Souza LB. O Cuidado em HIV/AIDS e a atenção primária em saúde: possibilidades de integração da assistência. *Ver. Pisco*. 2012 jul/set; 43 (3), 360–367.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST/ Aids e Hepatites Virais. *5 passos para o Manejo do HIV na Atenção Básica*. Brasília; 2014.

22. Laurenti R. Objetivos de desenvolvimento do milênio . *Rev da Assoc Médica Bras* . 2005;51:3–4.
23. OPAS. *O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo da consolidação da estratégia da saúde da família / Eugênio Vilaça Mendes*. Brasília: 2012. 512 p.: il.
24. OPAS. *A atenção à saúde coordenada pela APS: construindo as redes de atenção no SUS: contribuições para o debate*. (Organização Pan-Americana da Saúde, org.). Brasília: NAVEGADORSUS; 2011.
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos*. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
26. BRASIL, Ministério da Saúde., Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento De Vigilância Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. *Manual de rotinas para assistência de adolescentes vivendo com HIV/ Aids*. Brasília: Ministério da Saúde.; 2006.
27. WHO | Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV. WHO. 2017. [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/gender\\_rights/Ex-Summ-srhr-women-hiv/en/#.WUdnuV9ARBQ.mendeley](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/gender_rights/Ex-Summ-srhr-women-hiv/en/#.WUdnuV9ARBQ.mendeley). Acessado junho 19, 2017.
28. ENONG. *Encontro Nacional de ONG que Trabalham com Aids. Declaração dos Direitos Fundamentais da Pessoa Portadora do Vírus da Aids*. Porto Alegre; 1989. [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2006/40054/declaracao\\_dos\\_direitos\\_fundamentais\\_DA\\_pessoa\\_por\\_28542.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2006/40054/declaracao_dos_direitos_fundamentais_DA_pessoa_por_28542.pdf).
29. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T Cell Response after Virologic Failure of Protease Inhibitor-Based Regimens in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Infect Dis*. 2000;181(3):946–953. <http://dx.doi.org/10.1086/315334>.
30. Maggiolo F, Leone S. CD4+ T Lymphocyte Recovery in Individuals with Type 1 Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2010;51(4):465–467. <http://dx.doi.org/10.1086/655152>.
31. Rawizza HE, Chaplin B, Meloni ST, et al. Immunologic Criteria Are Poor Predictors of Virologic Outcome: Implications for HIV Treatment Monitoring in Resource-Limited Settings. *Clin Infect Dis*. 2011;53(12):1283–1290. <http://www.jstor.org/stable/41328454>.

32. Sigaloff KCE, Hamers RL, Wallis CL, et al. Unnecessary Antiretroviral Treatment Switches and Accumulation of HIV Resistance Mutations; Two Arguments for Viral Load Monitoring in Africa. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(1). [http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2011/09010/Unnecessary\\_Antiretroviral\\_Treatment\\_Switches\\_and.4.aspx](http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2011/09010/Unnecessary_Antiretroviral_Treatment_Switches_and.4.aspx).
33. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):639–645. doi:10.1093/cid/ciu849.
34. Mani D, Aboulafla DM. Screening guidelines for non-AIDS defining cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*. 2013;25(5):518–525. doi:10.1097/CCO.0b013e328363e04a.
35. Goncalves PH, Montezuma-Rusca JM, Yarchoan R, Uldrick TS. Cancer prevention in HIV-infected populations. *Semin Oncol*. 2016;43(1):173–188. doi:10.1053/j.seminoncol.2015.09.011.
36. Keller MJ, Burk RD, Xie X, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA*. 2012;308(4):362–369. doi:10.1001/jama.2012.5664.
37. Adler DH, Kakinami L, Modisenyane T, et al. Increased regression and decreased incidence of human papillomavirus-related cervical lesions among HIV-infected women on HAART. *AIDS*. 2012;26(13):1645–1652. doi:10.1097/QAD.0b013e32835536a3.
38. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, et al. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Infect Dis*. 2010;201(5):681–690. doi:10.1086/650467.
39. Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arrastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):338–344.
40. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis*. 2001;184(6):682–690. doi:10.1086/323081.



41. Massad LS, Xie X, Darragh T, et al. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia: natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):831–839. doi:10.1097/AOG.0b013e31821a0f4d.
42. Massad LS, Seaberg EC, Wright RL, et al. Squamous cervical lesions in women with human immunodeficiency virus: long-term follow-up. *Obstet Gynecol.* 2008;111(6):1388–1393. doi:10.1097/AOG.0b013e3181744619.
43. Mohammed D, Kokkala M, Garcia S, Sison J, Dazley J RN. Cervical cancer screening as part of routine medical care in HIV-positive women. *4th Int Work HIV women 13 -14 January.* 2014.
44. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):753–762. doi:10.1093/jnci/djr076.
45. BRASIL. Ministério da Saúde. *Nota informativa conjunta no 046/2016 - CGPNI/DEVIT-DDAHV/SVS/MS.* Brasília; 2016. [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2016/58873/nota\\_informativa\\_conjunta\\_no\\_0466\\_2016\\_ampliacao\\_77105.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2016/58873/nota_informativa_conjunta_no_0466_2016_ampliacao_77105.pdf).
46. INCA. *Diretrizes Brasileiras para o rastreamento Do Câncer Do Colo Do Útero.* 2. ed. rev. Rio de Janeiro; 2016. [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/DDiretrizes\\_para\\_o\\_Rastreamento\\_do\\_cancer\\_do\\_colo\\_do\\_uterio\\_2016\\_corrigido.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/DDiretrizes_para_o_Rastreamento_do_cancer_do_colo_do_uterio_2016_corrigido.pdf).
47. BRASIL. Ministério da Saúde. *NOTA INFORMATIVA 384/2016 - Mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2017.* Brasília; 2017. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf>.
48. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais.* 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
49. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação.* Brasília; 2014.
50. BRASIL. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV.* Brasília; 2002.

51. Anglemeyer A, Rutherford GW, Easterbrook PJ, et al. Early initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults and adolescents: a systematic review. *AIDS*. 2014;28 Suppl 2:S105–18. doi:10.1097/QAD.0000000000000232.
52. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites*. 1ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. <http://www.aids.gov.br/pcdt>.
53. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. *AIDS*. 2008;22(8):973–981. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f9b67a.
54. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):585–596. doi:10.1086/650005.
55. 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;163(1):32–39. doi:10.7326/M14-2979.
56. Torok ME, Yen NTB, Chau TTH, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1374–1383. doi:10.1093/cid/cir230.
57. World Health Organisation. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. *WHO Guidel*. 2016;(June):480. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>.
58. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30(4):1054–1058. doi:10.1002/hep.510300409.
59. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology*. 2007;46(3):622–630. doi:10.1002/hep.21757.
60. World Health Organization. *Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection*; 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227200>.

61. Choudhary SK, Vriskoop N, Jansen CA, et al. Low immune activation despite high levels of pathogenic human immunodeficiency virus type 1 results in long-term asymptomatic disease. *J Virol.* 2007;81(16):8838–8842. doi:10.1128/JVI.02663-06.
62. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis.* 2008;197(1):126–133. doi:10.1086/524143.
63. EUA. Department of Health and Human Services. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*; 2016. doi:10.3390/v7102887.
64. Pereyra F, Lo J, Triant VA, et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS.* 2012;26(18):2409–2412. doi:10.1097/QAD.0b013e32835a9950.
65. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS.* 2009;23(9):1059–1067. doi:10.1097/QAD.0b013e32832b514b.
66. Krishnan S, Wilson EMP, Sheikh V, et al. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis.* 2014;209(6):931–939. doi:10.1093/infdis/jit581.
67. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, et al. Hospitalization Rates and Reasons Among HIV Elite Controllers and Persons With Medically Controlled HIV Infection. *J Infect Dis.* 2015;211(11):1692–1702. doi:10.1093/infdis/jju809.
68. Hatano H, Yukl SA, Ferre AL, et al. Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers. *PLoS Pathog.* 2013;9(10):e1003691. doi:10.1371/journal.ppat.1003691.
69. Neely MN, Benning L, Xu J, et al. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(1):38–42. doi:10.1097/01.qai.0000248352.18007.1f.
70. Fiore JR, Suligoi B, Saracino A, et al. Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. *AIDS.* 2003;17(15):2169–2176. doi:10.1097/01.aids.0000088178.01779.b4.
71. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS.* 2000;14(4):415–421.

72. Marcelin A-G, Tubiana R, Lambert-Niclot S, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. *AIDS*. 2008;22(13):1677–1679. doi:10.1097/QAD.0b013e32830abdc8.
73. Liuzzi G, Chirianni A, Bagnarelli P, Clementi M, Piazza M. A combination of nucleoside analogues and a protease inhibitor reduces HIV-1 RNA levels in semen: implications for sexual transmission of HIV infection. *Antivir Ther*. 1999;4(2):95–99.
74. Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. *AIDS*. 2003;17(4):455–480. doi:10.1097/01.aids.0000042970.95433.f9.
75. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 2000;14(2):117–121.
76. Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29(3):275–283.
77. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(13):921–929. doi:10.1056/NEJM200003303421303.
78. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med*. 2016;375(9):830–839. doi:10.1056/NEJMoa1600693.
79. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016;316(2):171–181. doi:10.1001/jama.2016.5148.
80. Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(1):81–88.
81. Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(3):324–326. doi:10.1097/01.qai.0000243091.40490.fd.
82. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009;23(11):1397–1404. doi:10.1097/QAD.0b013e32832b7dca.

83. Mayer KH, Safren SA, Gordon CM. HIV care providers and prevention: opportunities and challenges. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37 Suppl 2:S130–2.
84. Morin SF, Koester KA, Steward WT, et al. Missed opportunities: prevention with HIV-infected patients in clinical care settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(4):960–966.
85. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006;354(3):251–260. doi:10.1056/NEJMoa051871.
86. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(1):74–78. doi:10.1097/QAI.0b013e31815acab8.
87. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009;23(12):1547–1556. doi:10.1097/QAD.0b013e32832cbcc2.
88. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(1):49–57. doi:10.1097/QAI.0b013e3181dd911e.
89. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2230–2240. doi:10.1056/NEJMoa0906768.
90. BRASIL, Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e das Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções*. 1ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. <http://www.aids.gov.br/pcdt>.
91. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoS One*. 2013;8(12):e80242. doi:10.1371/journal.pone.0080242.
92. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(3):278–283. doi:10.1097/01.qai.0000243103.03265.2b.

93. Goicoechea M, Liu S, Best B, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis.* 2008;197(1):102–108. doi:10.1086/524061.
94. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS.* 2009;23(15):1971–1975. doi:10.1097/QAD.0b013e32832c96e9.
95. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(5):773–780. doi:10.1053/j.ajkd.2011.01.022.
96. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis.* 2003;36(8):1070–1073. doi:10.1086/368314.
97. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis.* 2006;42(2):283–290. doi:10.1086/499048.
98. Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS.* 2012;26(7):867–875. doi:10.1097/QAD.0b013e328351f68f.
99. Gallant JE, Winston JA, DeJesus E, et al. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naïve patients. *AIDS.* 2008;22(16):2155–2163. doi:10.1097/QAD.0b013e3283112b8e.
100. Stellbrink H-J, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis.* 2010;51(8):963–972. doi:10.1086/656417.
101. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACT. *J Infect Dis.* 2011;203(12):1791–1801. doi:10.1093/infdis/jir188.
102. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, et al. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med.* 2012;9(5):e1001217. doi:10.1371/journal.pmed.1001217.

103. Nurutdinova D, Onen NF, Hayes E, Mondy K, Overton ET. Adverse effects of tenofovir use in HIV-infected pregnant women and their infants. *Ann Pharmacother*. 2008;42(11):1581–1585. doi:10.1345/aph.1L083.
104. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis*. 2011;204(8):1191–1201. doi:10.1093/infdis/jir505.
105. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther*. 2001;23(10):1603–1614.
106. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568–579. doi:10.1056/NEJMoa0706135.
107. Saag M, Balu R, Phillips E, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b\*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1111–1118. doi:10.1086/529382.
108. Relatório disponível em [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio\\_AmpliacaoUso\\_ExameAleloHLA-B\\_HIVAids\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_AmpliacaoUso_ExameAleloHLA-B_HIVAids_final.pdf), Acesso em 13 de janeiro 2016.
109. Diário Oficial da União (DOU) no 246, página 188, no dia 23/12/2016.
110. Durand M, Sheehy O, Baril J-G, Leloirier J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57(3):245–253. doi:10.1097/QAI.0b013e31821d33a5.
111. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS*. 2011;25(10):1289–1298. doi:10.1097/QAD.0b013e328347fa16.
112. Obel N, Farkas DK, Kronborg G, et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV Med*. 2010;11(2):130–136. doi:10.1111/j.1468-1293.2009.00751.x.
113. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22(14):F17–24. doi:10.1097/QAD.0b013e32830fe35e.

114. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010;201(3):318–330. doi:10.1086/649897.
115. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet (London, England).* 2008;371(9622):1417–1426. doi:10.1016/S0140-6736(08)60423-7.
116. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(4):441–447. doi:10.1097/QAI.0b013e31826f993c.
117. Ribaud HJ, Benson CA, Zheng Y, et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):929–940. doi:10.1093/cid/ciq244.
118. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):84–91. doi:10.1093/cid/cir269.
119. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med.* 2010;170(14):1228–1238. doi:10.1001/archinternmed.2010.197.
120. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(1):20–28. doi:10.1097/QAI.0b013e31819ff0e6.
121. Relatório disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio\\_DolutegravirDarunavir\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_DolutegravirDarunavir_final.pdf), acesso em 13 de janeiro 2016.
122. Relatório disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_Dolutegravir\\_2015.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Dolutegravir_2015.pdf), acesso em 13 de janeiro 2016.



123. *Diário Oficial da União (DOU) no 193, página 40, no dia 06 de outubro de 2016.*
124. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis.* 2014;210(3):354–362. doi:10.1093/infdis/jiu051.
125. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet (London, England).* 2013;382(9893):700–708. doi:10.1016/S0140-6736(13)61221-0.
126. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(11):927–935. doi:10.1016/S1473-3099(13)70257-3.
127. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19490.
128. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(5):515–519. doi:10.1097/QAI.0000000000000790.
129. Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(5):490–496. doi:10.1002/jcph.439.
130. Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(1):21–27. doi:10.1097/QAI.0b013e318276cda9.
131. Nachega JB, Parienti J-J, Uthman OA, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;58(9):1297–1307. doi:10.1093/cid/ciu046.
132. Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, et al. Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health.* 2014;19(5):501–513. doi:10.1111/tmi.12297.

133. de Beudrap P, Etard J-F, Gueye FN, et al. Long-term efficacy and tolerance of efavirenz- and nevirapine-containing regimens in adult HIV type 1 Senegalese patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(6):753–760. doi:10.1089/aid.2007.0295.
134. Snedecor SJ, Khachatryan A, Nedrow K, et al. The prevalence of transmitted resistance to first-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and its potential economic impact in HIV-infected patients. *PLoS One*. 2013;8(8):e72784. doi:10.1371/journal.pone.0072784.
135. Pires, A. F., et al. Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet) of naive-treatment individuals: a cross sectional study] 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017).
136. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(1):77–85. doi:10.1097/QAI.0b013e31828ace69.
137. DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL, et al. Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV Clin Trials*. 2012;13(4):228–232. doi:10.1310/hct1304-228.
138. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9692):796–806. doi:10.1016/S0140-6736(09)60918-1.
139. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807–1818. doi:10.1056/NEJMoa1215541.
140. Rockstroh J, Teppler H, Zhao J, et al. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. *HIV Med*. 2012;13(2):127–131. doi:10.1111/j.1468-1293.2011.00933.x.
141. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):459–467. doi:10.1016/S1473-3099(14)70711-X.

142. Rizk ML, Houle R, Chan GH, Hafey M, Rhee EG, Chu X. Raltegravir has a low propensity to cause clinical drug interactions through inhibition of major drug transporters: an in vitro evaluation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1294–1301. doi:10.1128/AAC.02049-13.
143. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(7):587–596. doi:10.1016/S1473-3099(13)70093-8.
144. Taiwo B, Zheng L, Gallien S, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS*. 2011;25(17):2113–2122. doi:10.1097/QAD.0b013e32834bbaa9.
145. Garrido C, Villacian J, Zahonero N, et al. Broad phenotypic cross-resistance to elvitegravir in HIV-infected patients failing on raltegravir-containing regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):2873–2878. doi:10.1128/AAC.06170-11.
146. Inocencio LA, Pereira AA, Sucupira MCA, et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: a survey of individuals recently diagnosed with HIV. *J Int AIDS Soc*. 2009;12:20. doi:10.1186/1758-2652-12-20.
147. Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC, et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS*. 2003;17(7):1063–1069. doi:10.1097/01.aids.0000060345.12269.d7.
148. WHO. Surveillance of HIV Drug Resistance in Adults Initiating Antiretroviral Therapy (Pre-Treatment HIV Drug Resistance). *WwwWhoInt/Hiv/Pub/Grudresistance/En/*. 2014;350(10):36. doi:10.1056/NEJMra025195.
149. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/microL and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(12):e28570. doi:10.1371/journal.pone.0028570.
150. Scott Sutton S, Magagnoli J, Hardin JW. Impact of Pill Burden on Adherence, Risk of Hospitalization, and Viral Suppression in Patients with HIV Infection and AIDS Receiving Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy*. 2016;36(4):385–401. doi:10.1002/phar.1728.
151. Hernandez AL, Ocfemia MCB, Saduvala N, Oster AM, Heneine W, Johnson J HH. HIV Integrase Genotypic Testing and Resistance in the United States—9 U.S. Jurisdictions. CROI 2017. :Abstract 478.

152. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005;293(7):817–829. doi:10.1001/jama.293.7.817.
153. Helou E, Shenoi S, Kyriakides T, Landry M-L, Kozal M, Barakat LA. Characterizing Patients with Very-Low-Level HIV Viremia: A Community-Based Study. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2017;16(3):261–266. doi:10.1177/2325957416680028.
154. Waters L, Bansi L, Asboe D, et al. Second-line protease inhibitor-based antiretroviral therapy after non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor failure: the effect of a nucleoside backbone. *Antivir Ther*. 2013;18(2):213–219.
155. Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND). *Lancet (London, England)*. 2013;381(9883):2091–2099. doi:10.1016/S0140-6736(13)61164-2.
156. La Rosa AM, Harrison LJ, Taiwo B, et al. Raltegravir in second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings (SELECT): a randomised, phase 3, non-inferiority study. *lancet HIV*. 2016;3(6):e247–58. doi:10.1016/S2352-3018(16)30011-X.
157. Imaz A, Falco V, Ribera E. Antiretroviral salvage therapy for multiclass drug-resistant HIV-1-infected patients: from clinical trials to daily clinical practice. *AIDS Rev*. 2011;13(3):180–193.
158. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1441–1449. doi:10.1086/630210.
159. Yuan Y, L'italien G, Mukherjee J, Iloeje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med*. 2006;7(3):156–162. doi:10.1111/j.1468-1293.2006.00355.x.
160. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS*. 2000;14(5):499–507.
161. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(4):407–414.

162. Cooke CE, Lee HY, Xing S. Adherence to antiretroviral therapy in managed care members in the United States: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(1):86–92. doi:10.18553/jmcp.2014.20.1.86.
163. Carr A, Amin J. Efficacy and tolerability of initial antiretroviral therapy: a systematic review. *AIDS.* 2009;23(3):343–346. doi:10.1097/QAD.0b013e32831db232.
164. Gounden V, van Niekerk C, Snyman T, George JA. Presence of the CYP2B6 516G> T polymorphism, increased plasma Efavirenz concentrations and early neuropsychiatric side effects in South African HIV-infected patients. *AIDS Res Ther.* 2010;7:32. doi:10.1186/1742-6405-7-32.
165. Rodriguez-Novoa S, Martin-Carbonero L, Barreiro P, et al. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS.* 2007;21(1):41–46. doi:10.1097/QAD.0b013e328011d7c1.
166. Wohl DA, Bhatti L, Small CB, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine + atazanavir. *HIV Med.* 2016;17(2):106–117. doi:10.1111/hiv.12281.
167. Ghosn J, Carosi G, Moreno S, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther.* 2010;15(7):993–1002. doi:10.3851/IMP1666.
168. Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials.* 2012;13(5):233–244. doi:10.1310/hct1305-233.
169. Mills A, Crofoot G, Ortiz R, et al. Switching from twice-daily raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects: 48 weeks data. *HIV Clin Trials.* 2014;15(2):51–56. doi:10.1310/hct1502-51.
170. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active. *lancet HIV.* 2016;3(4):e158–65. doi:10.1016/S2352-3018(16)00024-2.

171. Mills AM, Cohen C, Dejesus E, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials*. 2013;14(5):216–223. doi:10.1310/hct1405-216.
172. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results o. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):581–589. doi:10.1016/S1473-3099(14)70782-0.
173. Palella FJJ, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS*. 2014;28(3):335–344. doi:10.1097/QAD.0000000000000087.
174. Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week . *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):590–599. doi:10.1016/S1473-3099(14)70796-0.
175. Eron JJ, Yeni P, Gathe JJ, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9534):476–482. doi:10.1016/S0140-6736(06)69155-1.
176. Clotet B, Bellos N, Molina J-M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9568):1169–1178. doi:10.1016/S0140-6736(07)60497-8.
177. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection. *Drugs*. 2004;64(18):2101–2124.
178. Dziuban EJ, Raizes E, Koumans EH. A farewell to didanosine: harm reduction and cost savings by eliminating use of didanosine. *Int J STD AIDS*. 2015;26(12):903–906. doi:10.1177/0956462414554433.
179. Leon A, Martinez E, Mallolas J, et al. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS*. 2005;19(2):213–215.

180. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther.* 2005;10(1):171–177.
181. Campbell–Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)–2 infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(6):780–787. doi:10.1093/cid/ciq248.
182. Ekouevi DK, Tchounga BK, Coffie PA, et al. Antiretroviral therapy response among HIV–2 infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014;14:461. doi:10.1186/1471-2334-14-461.
183. Kanki PJ, Travers KU, MBoup S, et al. Slower heterosexual spread of HIV–2 than HIV–1. *Lancet (London, England).* 1994;343(8903):943–946.
184. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, et al. Comparison of viro–immunological marker changes between HIV–1 and HIV–2–infected patients in France. *AIDS.* 2008;22(4):457–468. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f4ddfc.
185. Martinez–Steele E, Awasana AA, Corrah T, et al. Is HIV–2– induced AIDS different from HIV–1–associated AIDS? Data from a West African clinic. *AIDS.* 2007;21(3):317–324. doi:10.1097/QAD.0b013e328011d7ab.
186. Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. *Curr Infect Dis Rep.* 2006;8(2):125–131.
187. Centers for Disease Control. Factsheet HIV Type 2. [citado em abril 2015]. Disponível em: <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0038078/m0038078.asp>.
188. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde., Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. *Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV.* 3ª edição.; 2016.
189. Benard A, van Sighem A, Taieb A, et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse–transcriptase inhibitors and ritonavir–boosted protease inhibitors in treatment–naive HIV–2–infected patients: The ACHIEV2E Collaboration Study Group. *Clin Infect Dis.* 2011;52(10):1257–1266. doi:10.1093/cid/cir123.
190. Gottlieb GS, Eholie S–P, Nkengasong JN, et al. A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV–2 infection in West Africa. *AIDS.* 2008;22(16):2064–2069. doi:10.1097/QAD.0b013e32830edd44.
191. Adje–Toure CA, Cheingsong R, Garcia–Lerma JG, et al. Antiretroviral therapy in HIV–2–infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS.* 2003;17 Suppl 3:S49–54.

192. Tuailleon E, Gueudin M, Lemee V, et al. Phenotypic susceptibility to nonnucleoside inhibitors of virion-associated reverse transcriptase from different HIV types and groups. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(5):1543–1549.
193. Poveda E, Rodes B, Toro C, Soriano V. Are fusion inhibitors active against all HIV variants? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(3):347–348. doi:10.1089/088922204322996590.
194. Rodes B, Sheldon J, Toro C, Jimenez V, Alvarez MA, Soriano V. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(4):709–713. doi:10.1093/jac/dkl034.
195. Parkin NT, Schapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther*. 2004;9(1):3–12.
196. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, Freire E. Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. *Chem Biol Drug Des*. 2008;71(4):298–305. doi:10.1111/j.1747-0285.2008.00647.x.
197. Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1545–1548. doi:10.1128/AAC.01284-07.
198. Roquebert B, Damond F, Collin G, et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(5):914–920. doi:10.1093/jac/dkn335.
199. Trevino A, Cabezas T, Lozano AB, et al. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. *J Clin Virol*. 2015;64:12–15. doi:10.1016/j.jcv.2015.01.001.
200. Charpentier C, Larrouy L, Collin G, et al. In-vitro phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitor S/GSK1349572. *AIDS*. 2010;24(17):2753–2755. doi:10.1097/QAD.0b013e32833f9e36.
201. Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, et al. Dolutegravir in HIV-2-Infected Patients With Resistant Virus to First-line Integrase Inhibitors From the French Named Patient Program. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1521–1527. doi:10.1093/cid/civ124.
202. Gilleece Y, Chadwick DR, Breuer J, et al. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2-positive individuals 2010. *HIV Med*. 2010;11(10):611–619. doi:10.1111/j.1468-1293.2010.00889.x.



203. Chiara M, Rony Z, Homa M, et al. Characteristics, immunological response & treatment outcomes of HIV-2 compared with HIV-1 & dual infections (HIV 1/2) in Mumbai. *Indian J Med Res.* 2010;132:683–689.
204. Organização Panamericana da Saúde. *Guia para atenção e manejo integral de usuários de drogas vivendo com HIV/AIDS na América Latina e Caribe.* Washington, D.C.; 2006.
205. Piconez e Trigueiros D, Haiek R. *Estratégias de redução de danos.* In: *Silveira DX, Moreira FG. Panorama atual de drogas e dependências.* São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p. 355–358.
206. Niel M, da Silveira DX. *Drogas e Redução de Danos: uma cartilha para profissionais de saúde.* São Paulo; 2008.
207. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(9):e96–138. doi:10.1093/cid/ciu617.
208. Kovari H, Weber R. Influence of antiretroviral therapy on liver disease. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011;6(4):272–277. doi:10.1097/COH.0b013e3283473405.
209. World Health Organization WH. *Global tuberculosis report 2016.*; 2016. doi:ISBN 978 92 4 156539 4.
210. Ministerio da Saúde. *Boletim Epidemiologico TB-HIV.*; 2017.
211. Ministerio da Saúde. Nota informativa conjunta Nº 002, de 2015 DEVIT/DDAHV/SVS/MS e DAB/SAS/MS. Realização de teste rápido para o diagnóstico da infecção pelo HIV para pessoas com TB nos serviços de saúde.
212. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med.* 2010;362(8):707–716. doi:10.1056/NEJMoa0907488.
213. World Health Organization. Guidelines on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. *World Heal Organ.* 2015;(September):78. doi:978 92 4 150956 5.
214. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2014;384(9944):682–690. doi:10.1016/S0140-6736(14)60162-8.

215. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda–Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med*. 1997;337(12):801–808. doi:10.1056/NEJM199709183371201.
216. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA*. 2005;293(22):2719–2725. doi:10.1001/jama.293.22.2719.
217. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WDJ. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet (London, England)*. 1993;342(8866):268–272.
218. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(1):CD000171. doi:10.1002/14651858.CD000171.pub3.
219. Ministério da Saúde. Nota Informativa Nº 9, de 2014 CGPNCT/DEVEP/SVS/MS. Recomendação sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose.
220. World Health Organization. *Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary TB in Adults and Children*. (WHO, org.). Geneva; 2013.
221. Siddiqi K, Lambert M-L, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(5):288–296.
222. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Informativa Nº 08, de 2014 CGPNCT/DEVEP/SVS/MS. Recomendações para controle de contatos e tratamento da infecção latente da tuberculose na indisponibilidade transitória do Derivado Proteico Purificado. 2014.
223. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):697–706. doi:10.1056/NEJMoa0905848.
224. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1471–1481. doi:10.1056/NEJMoa1013911.

225. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24(15):2381–2390. doi:10.1097/QAD.0b013e32833dfc68.
226. Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, et al. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampin coadministration influences steady-state pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients in South India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):863–868. doi:10.1128/AAC.00899-08.
227. Cohen K, Grant A, Dandara C, et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy and the cytochrome P450 2B6 516G>T polymorphism on efavirenz concentrations in adults in South Africa. *Antivir Ther*. 2009;14(5):687–695.
228. Crampin AC, Mwaungulu JN, Mwaungulu FD, et al. Recurrent TB: relapse or reinfection? The effect of HIV in a general population cohort in Malawi. *AIDS*. 2010;24(3):417–426. doi:10.1097/QAD.0b013e32832f51cf.
229. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):603–662. doi:10.1164/rccm.167.4.603.
230. BRASIL., Ministério da Saúde. *Guia de vigilância em saúde.*; 2014.
231. EUA. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Panel Opportunistic Infect HIV-Infected Adults Adolesc*. 2017. [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).
232. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):251–261. doi:10.1016/S1473-3099(10)70026-8.
233. Burman W, Weis S, Vernon A, et al. Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(12):1282–1289.
234. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):e96–107. doi:10.1086/598988.

235. Lawn SD, Bekker L-G, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(6):361–373. doi:10.1016/S1473-3099(05)70140-7.
236. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284(4):450–456.
237. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22(15):1979–1991. doi:10.1097/QAD.0b013e32830e6d51.
238. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*. 1998;28(3):805–809. doi:10.1002/hep.510280330.
239. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9055):825–832.
240. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):562–569. doi:10.1086/321909.
241. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1815–1826. doi:10.1056/NEJMoa0807252.
242. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632–1641. doi:10.1001/archinte.166.15.1632.
243. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002;35(1):182–189. doi:10.1053/jhep.2002.30319.
244. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000;283(1):74–80.
245. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373(8):714–725. doi:10.1056/NEJMoa1503153.

246. WHO. *Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection*. World Health Organization, Updated Version, April 2016. Geneva; 2016.
247. AASLD–IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Disponível em: [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org). Acessado em: 18 de abril, 2017.
248. World Health Organization. *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection*; 2015. doi:10.1186/1471-2334-13-288.
249. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 1999;30(5):1302–1306. doi:10.1002/hep.510300525.
250. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV–hepatitis B virus–coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS*. 2010;24(6):857–865. doi:10.1097/QAD.0b013e328334bddd.
251. Neukam K, Mira JA, Collado A, et al. Liver Toxicity of Current Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients with Chronic Viral Hepatitis in a Real-Life Setting: The HEPAVIR SEG-HEP Cohort. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148104. doi:10.1371/journal.pone.0148104.
252. den Brinker M, Wit FW, Wertheim–van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV–1 infection. *AIDS*. 2000;14(18):2895–2902.
253. Mphahlele MJ, Lukhwareni A, Burnett RJ, Moropeng LM, Ngobeni JM. High risk of occult hepatitis B virus infection in HIV–positive patients from South Africa. *J Clin Virol*. 2006;35(1):14–20. doi:10.1016/j.jcv.2005.04.003.
254. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções*. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
255. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect*. 2011;87(3):183–190. doi:10.1136/sti.2010.047514.
256. Boily M–C, Bastos FI, Desai K, Mâsse B. Changes in the Transmission Dynamics of the HIV Epidemic After the Wide–Scale Use of Antiretroviral Therapy Could Explain Increases in Sexually Transmitted Infections: Results From Mathematical Models. *Sex Transm Dis*. 2004;31(2).

[http://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2004/02000/Changes\\_in\\_the\\_Transmission\\_Dynamics\\_of\\_the\\_HIV.5.aspx](http://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2004/02000/Changes_in_the_Transmission_Dynamics_of_the_HIV.5.aspx).

257. He H, Wang M, Zaller N, et al. Prevalence of syphilis infection and associations with sexual risk behaviours among HIV-positive men who have sex with men in Shanghai, China. *Int J STD AIDS*. 2014;25(6):410–419. doi:10.1177/0956462413512804.
258. Callegari FM, Pinto-Neto LF, Medeiros CJ, Scopel CB, Page K, Miranda AE. Syphilis and HIV co-infection in patients who attend an AIDS outpatient clinic in Vitoria, Brazil. *AIDS Behav*. 2014;18 Suppl 1:S104–9. doi:10.1007/s10461-013-0533-x.
259. Huang Y-F, Nelson KE, Lin Y-T, Yang C-H, Chang F-Y, Lew-Ting C-Y. Syphilis among men who have sex with men (MSM) in Taiwan: its association with HIV prevalence, awareness of HIV status, and use of antiretroviral therapy. *AIDS Behav*. 2013;17(4):1406–1414. doi:10.1007/s10461-012-0405-9.
260. Cohen MS. When people with HIV get syphilis: triple jeopardy. *Sex Transm Dis*. 2006;33(3):149–150. doi:10.1097/01.olq.0000204530.19762.e4.
261. Garnett GP, Brunham RC. Magic bullets need accurate guns--syphilis eradication, elimination, and control. *Microbes Infect*. 1999;1(5):395–404.
262. Branger J, van der Meer JTM, van Ketel RJ, Jurriaans S, Prins JM. High incidence of asymptomatic syphilis in HIV-infected MSM justifies routine screening. *Sex Transm Dis*. 2009;36(2):84–85. doi:10.1097/OLQ.0b013e318186debb.
263. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS*. 2004;18(15):2075–2079.
264. Lawrence D, Cresswell F, Whetham J, Fisher M. Syphilis treatment in the presence of HIV: the debate goes on. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(1):44–52. doi:10.1097/QCO.0000000000000132.
265. Marra CM, Tantaló LC, Sahi SK, Maxwell CL, Lukehart SA. CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis*. 2010;37(5):283–287. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181d877a1.
266. Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW 3rd. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis*. 2001;28(8):448–454.

267. Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med.* 1990;113(11):872–881.
268. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2008;22(10):1145–1151. doi:10.1097/QAD.0b013e32830184df.
269. Cresswell F V, Fisher M. Management of syphilis in HIV-positive individuals. *Sex Health.* 2015;12(2):135–140. doi:10.1071/SH14168.
270. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis.* 2004;189(3):369–376. doi:10.1086/381227.
271. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis.* 2004;38(7):1001–1006. doi:10.1086/382532.
272. Libois A, De Wit S, Poll B, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis.* 2007;34(3):141–144. doi:10.1097/01.olq.0000230481.28936.e5.
273. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis.* 2009;48(6):816–821. doi:10.1086/597096.
274. Pound MW, May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch–Herxheimer reactions. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(3):291–295. doi:10.1111/j.1365-2710.2005.00631.x.
275. Tsai M-S, Yang C-J, Lee N-Y, et al. Jarisch–Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:18993.
276. Sena AC, Zhang X-H, Li T, et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis.* 2015;15:479. doi:10.1186/s12879-015-1209-0.
277. Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):577–589. doi:10.1128/CMR.00063-09.

278. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol.* 2012;3:388. doi:10.3389/fmicb.2012.00388.
279. Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, et al. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. *Rev Panam Salud Publica.* 2006;19(1):44–53.
280. Souza-Machado A, Cruz AA, Galvão TS, Carvalho EM. Imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1: influência sobre a resposta imune tipo 2. *Rev bras alerg imunopatol.* 2003;26(4).
281. Silva MTT, Neves ES, Grinsztejn B, de Melo Espindola O, Schor D, Araujo A. Neurological manifestations of coinfection with HIV and human T-lymphotropic virus type 1. *AIDS.* 2012;26(4):521–523. doi:10.1097/QAD.0b013e32834c4a3e.
282. Timerman A. Zika and HIV: Connecting the science. International AIDS Society. <https://www.iasociety.org/IASONEVOICE/Zika-and-HIV-Connecting-the-Science>.
283. Calvet GA, Filippis AMB, Mendonca MCL, et al. First detection of autochthonous Zika virus transmission in a HIV-infected patient in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Virol.* 2016;74:1–3. doi:10.1016/j.jcv.2015.11.014.
284. Torrentes-Carvalho A, Hottz ED, Marinho CF, et al. Characterization of clinical and immunological features in patients coinfecting with dengue virus and HIV. *Clin Immunol.* 2016;164:95–105. doi:10.1016/j.clim.2016.01.005.
285. Pang J, Thein T-L, Lye DC, Leo Y-S. Differential clinical outcome of dengue infection among patients with and without HIV infection: a matched case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(6):1156–1162. doi:10.4269/ajtmh.15-0031.
286. Hills SL, Russell K, Hennessey M, et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission – Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(8):215–216. doi:10.15585/mmwr.mm6508e2.
287. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1552–1563. doi:10.1056/NEJMra1602113.
288. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, et al. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus—Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(14):372–374. doi:10.15585/mmwr.mm6514a3.



289. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, et al. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(5):940. doi:10.3201/eid2205.160107.
290. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids – Preliminary Report. *N Engl J Med*. fevereiro 2017. doi:10.1056/NEJMoa1613108.
291. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Is Frequent CD4+ T-Lymphocyte Count Monitoring Necessary for Persons With Counts  $\geq 300$  Cells/ $\mu$ L and HIV-1 Suppression? *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1340–1343. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit004>.
292. Whitlock GG, Ahmed N, Benn P, Edwards S, Waters L. Stop routine CD4 monitoring in HIV-infected patients with fully suppressed virus and CD4  $\geq 350$  cells/ml. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):327–328. doi:10.1093/cid/cit203.
293. Stephan C, Hill A, Xi N, van Delft Y, Moecklinghoff C. Research letter: is monitoring for CD4 counts still needed for the management of patients with long-term HIV RNA suppression? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(5):e73–5. doi:10.1097/QAI.0b013e3182737254.
294. Reynolds SJ, Sempa JB, Kiragga AN, et al. Is CD4 monitoring needed among ugandan clients achieving a virologic and immunologic response to treatment? *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28(11):575–578. doi:10.1089/apc.2014.0086.
295. Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16(7):1073–1075.
296. Girard P-M, Nelson M, Mohammed P, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? *AIDS*. 2013;27(17):2759–2763. doi:10.1097/01.aids.0000432458.98851.c1.
297. Ford N, Stinson K, Davies M-A, et al. Is it safe to drop CD4+ monitoring among virologically suppressed patients: a cohort evaluation from Khayelitsha, South Africa. *AIDS*. 2014;28(14):2003–2005. doi:10.1097/QAD.0000000000000406.
298. Duncan CJA, Schmid ML, Schwab U, Price DA, Ong E. Futility of CD4+ monitoring in HIV-1 patients with CD4+ cell count above 350 cells/ml on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28(17):2638–2639. doi:10.1097/QAD.0000000000000469.

299. Chow EPF, Read TRH, Chen MY, Fehler G, Bradshaw CS, Fairley CK. Routine CD4 cell count monitoring seldom contributes to clinical decision-making on antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-infected patients. *HIV Med.* 2015;16(3):196–200. doi:10.1111/hiv.12198.
300. Ahn JY, Boettiger D, Law M, et al. Effects of CD4 monitoring frequency on clinical endpoints in clinically stable HIV-infected patients with viral suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69(3):e85–e92. doi:10.1097/QAI.0000000000000634.
301. Ford N, Stinson K, Gale H, et al. CD4 changes among virologically suppressed patients on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(1):20061. doi:10.7448/IAS.18.1.20061.
302. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795–807. doi:10.1056/NEJMoa1506816.
303. Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808–822. doi:10.1056/NEJMoa1507198.
304. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(4):281–290. doi:10.1016/S1473-3099(13)70692-3.
305. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1133–1144. doi:10.1086/586713.
306. Sterne JAC, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet (London, England).* 2009;373(9672):1352–1363. doi:10.1016/S0140-6736(09)60612-7.
307. Cain LE, Logan R, Robins JM, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):509–515. doi:10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00001.
308. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med.* 2011;171(17):1560–1569. doi:10.1001/archinternmed.2011.401.

309. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001270. doi:10.1371/journal.pmed.1001270.
310. May MT, Gompels M, Delpech V, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS.* 2014;28(8):1193–1202. doi:10.1097/QAD.0000000000000243.
311. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq$  500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol.* 2012;41(2):433–445. doi:10.1093/ije/dyr164.
312. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(6):493–505. doi:10.1056/NEJMoa1105243.



# REFERÊNCIAS POR CAPÍTULOS E ITENS

## Capítulo 5

---

BACCHETTI, P. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*, [S.l.], v. 338, n. 6212, p. 251-253, 1989.

BOTTONE PD, Bartlett AH. Diagnosing Acute HIV Infection. *Pediatr Ann.* 2017 Feb 1;46(2):e47-e50.

BRASIL. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 88 p

COHEN MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *The New England journal of medicine.* 2011;364(20):1943-1954.

DAAR, E. S.; LITTLE, S.; PITT, J. et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann. Intern. Med.*, [S.l.], v. 134, n. 1., p. 25-9, 2001.

PANTALEO G. et al, New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection, *N Engl J Med.*, [S.l.], v. 328, n. 5, p. 327-35, 1993.

PEDERSEN, C.; LINDHARDT, B. O.; JENSEN, B. L. et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ*, [S.l.], v. 299, p. 154, 1989.

POLK, B. F.; FOX, R. et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N. Eng. L. Med.*, [S.l.], v. 316, n. 2, p. 61-6, 1987.

ROBBM, Eller LA, Kibuuka H, et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *The New England journal of medicine.* 2016;374(22):2120-2130.

#### Item 11.4

---

BOILLAT-BLANCO N, Darling KE, Schoni-Affolter F, Vuichard D, Rougemont M, Fulchini R, Bernasconi E, Aouri M, Clerc O, Furrer H, Günthard HF, Cavassini M, the Swiss HIV Cohort Study. Virological Outcome and Management of Persistent Low-Level Viraemia in HIV-Infected Patients: 11 Years of the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral Therapy*. 2015; 20:165-175.

DELAUGERRE C, Gallien S, Flandre P, Mathez D, Amarsy R, Ferret S, Timsit J, Molina JM, and Truchis P. Impacto of Low-Level-Viremia on HIV-1 Drug-Resistance Evolution among Antiretroviral Treated-Patients. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e36673.

GONZALEZ-SERNA A, Min JE, Woods C, Chan D, Lima VD, Montaner JSG, Harrigan PR, and Swenson LC. Performance of HIV-1 Drug Resistance Testing at Low-Level Viremia and Its Ability to Predict Future Virologic Outcomes and Viral Evolution in Treatment-Naive Individual. *CID*. 2014;58:1165-1173.

HOFSTRA LM, Mudrikova T, Stam AJ, Otto S, Tesselaar K, Nijhuis M, and Wensing AMJ. Residual Viremia is Preceding Viral Blips and Persistent Low-level Viremia in Treated HIV-1 Patients. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e110749.

JORDAN MR, Winsett J, Tiro A, Bau V, Barbara RS, Rowley C, Bellosillo N, Wanke C, and Coakley EP. HIV Drug Resistance Profiles and Clinical Outcomes in Patients with Viremia Maintained at Very Low Level. *World Journal of aids*. 2013;3:71-78.

KANAPATHIPILLAI R, McManus H, Cuong DD, Ng OT, Kinh NV, Giles NV, Read T, and Wooley I. The Significance of Low-Level Viraemia in Diverse Settings: Analysis of the Treat Asia HIV Observational Database (TADOH) and the Australian HIV Observational Database (AHOD). *HIV Medicine*. 2014; 15:406-416.

LAPRISE C, Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, and Trottier H. Virologic Failure Following Persistent Low-Level Viremia in a Cohort of HIV-Positive Patients: Results From 12 Years of Observation. *CID*. 2013. DOI:10.1093/cid/cit529.

LEIERER G, Grabmeier-Pfistershammer K, Steuer A, Geit M, Sarcletti M, Haas Bernhard, Kanatschnig M, Rappold M, Zangerie R, Ledergerber B, Taylor N, Austrian HIV Cohort Study Group. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0142923.

MACKIE NE, Phillips AN, Kaye S, Booth C, and Geretti AM. Antiretroviral Drug Resistance in HIV-1-Infected Patients with Low-Level Viremia. *JID*. 2010;201(9):1303-1307.

RYSCAVAGE P, Kelly S, Li JZ, Harrigan PR and Taiwo B. Significance and Clinical Management of Persistent Low-Level Viremia and Very-Low-Level in HIV-1-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):3585-3598.

SWENSON LC, Min JE, Woods CK, Cai E, Li JZ, Montaner JSG, Harrigan PR, and Gonzalez-Serna A. HIV Drug Resistance Detected During Low-level Viremia is Associated with Subsequent Virologic Failure. *AIDS*. 2014;28(8):1125–1134.

TAIWOB, Gallien S, Aga E, Ribaud H, Haubrich R, Kuritzkes DR, and Eron JJ Jr. Antiretroviral Drug Resistance in HIV-1-Infected Patients Experiencing Persistent Low-Level Viremia During First-Line Therapy. *JID*. 2011;204:515–520.

THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION (ART-CC). Impact of Low-Level Viremia on Clinical and Virological Outcomes in Treated HIV-1-Infected Patients. *AIDS*. 2015;29:373–383.

VANCOILLIE L, Martier V, Demecheleer E, Schauvliege M, Vandekerckhove L, Vogelaers D, and Verhofstede C. Drug Resistance in Rarely the Cause or Consequence of Long-Term Persistent Low-Level Viraemia in HIV-1-Infected Patients on ART. *Antiviral Therapy*. 2015;20:789–794.

VANDENHENDE MA, Perrier A, Bonnet F, Lazaro E, Cazanave C, Reigadas S, Chêne G, Morlat P, Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Risk of Virological Failure in HIV-1-Infected Patients Experiencing Low-Level Viraemia Under Active Antiretroviral Therapy (ANRS C03 Cohort Study). *Antiviral Therapy*. 2015;20:655–660.

WIDERA M, Dirks M, Bleekmann B, Jablonka R, Däumer M, Walter H, Ehret R, Verheyen J, and Esser S. HIV-1 Persistent Viremia is Frequently Followed by Episodes of Low-Level Viremia. *Med Microbiol Immunol*. 2017. DOI 10.1007/s00430-017-0494-1.

## Capítulo 14

---

Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan A. Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with human immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;35:E8–E13.

Adult Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Guidelines Working Group. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents [DRAFT]. June 18, 2008;1–289.

Battegay M, Fehr J, Flückiger U, et al. Antiretroviral therapy of late presenters with advanced HIV disease. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:41–44.

Battegay M, Nüesch R, Hirschel B, et al. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2006;6:280–287.

Boulware D, Meya D, Bergemann T, et al. Inflammatory biomarkers in serum predict HIV immune reconstitution inflammatory syndrome and death after cryptococcal meningitis. Sixteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8–11, 2009, Montréal, Canada.

Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59:704–707.

Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1709–1712.

Consolidated Guidelines on the use of Antiretroviral Drugs for Treatment and Preventing HIV Infection, Recommendations for a Public Health Approach, OMS, June 2013.

Feller L, Anagnostopoulos C, Wood NH, et al. Human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma as an immune reconstitution inflammatory syndrome: A literature review and case report. *J Periodontol* 2008;79:362–368.

French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:1615–1627.

Grant P, Komarow L, Sereti I, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome and mortality during a randomized trial of early versus deferred ART in the setting of acute opportunistic infections: ACTG A5164. Sixteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8–11, 2009, Montréal, Canada.

Gray F, Bazille C, Adle-Biassette H, et al. Central nervous system immune reconstitution disease in acquired immunodeficiency syndrome patients receiving highly active antiretroviral treatment. *J Neurovirol* 2005;11(Suppl 3):16–22.

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;46:1694–1701.

Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999;179:697–700.

Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5:361–373.



Lawn SD, Bekker LG, Myer L, et al. Cryptococcal immune reconstitution disease: A major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme. *AIDS* 2005;19:2050–2052.

Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: Incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21:335–341.

Lawn SD, Wood R. Hepatic involvement with tuberculosis-associated immune reconstitution disease. *AIDS* 2007;21:2362–2363.

Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, et al. for the French Cryptococcosis Study Group. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 2005;19:1043–1049.

Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis* 2009;48:667–676.

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;41:1483–1497.

Robertson J, Meier M, Wall J, et al. Immune reconstitution syndrome in HIV: Validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2006;42:1639–1646.

Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, et al. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: Impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002;35:1250–1257.

Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: A decision analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:229–234.

Shankar EM, Vignesh R, Velu V, et al. Does CD4+CD25+foxp3+ cell (Treg) and IL-10 profile determine susceptibility to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV disease? *J Inflamm (Lond)* 2008;5:2.

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;40:1049–1052.

Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: More answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:167–170.

Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005;19:399–406.

Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML–IRIS in patients with HIV infection: Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009. In press.

von Both U, Laffer R, Grube C, et al. Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection: An unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis* 2008;46:e38–e40.

Schrier RD, Song MK, Smith IL, et al. Intraocular viral and immune pathogenesis of immune recovery uveitis in patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Retina* 2006;26:16

## Capítulo 17

---

Baigent C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81.

Barrios A, Blanco F, García-Benayas T, et al. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-related dyslipemia. *AIDS* 2002; 16:2079.

Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B: Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006, 17: 4–12.

Brasil Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Derivados do tabaco.: Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Derivados+do+Tabaco/Assuntos+de+Interesse/Danos+A+Saude>. Acesso em: 25/10/2013.

Brenchley JM, Price DA, Schacker TW et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat. Med.*12,1365–1371 (2006).

Brumpton BM, Camargo CA, Jr, Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Mai XM. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: The HUNT study. *Eur Respir J*. 2013.

Bukrinsky M, Sviridov D. Human immunodeficiency virus infection and macrophage cholesterol metabolism. *J. Leukoc. Biol.*80,1044–1051 (2006).

Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, Protopopescu C, Leport C, Raffi F, Chene G: Group ACA-CCS: Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2012, 26: 303-314.

Connick E, Greiner Jared, et al. Levin. Exercise, Oxidative Stress and Fibrinolytic Function in HIV-1 Infected Adults. CROI 2017 Feb 14-17 Seattle WA

Dave JA, Lambert EV, Badri M, West S, Maartens G, Levitt NS: Effect of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy on dysglycemia and insulin sensitivity in South African HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011, 57: 284-289.

Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. Sociedade Brasileira de Cardiologia · ISSN-0066-782X · Volume 101, N° 3, Supl. 3, Setembro 2013

Diretrizes Brasileiras de Obesidade, ABESO, tabela 5, pg 17; 2016. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fcc403e5da.pdf>. Acesso em 30 de abril de 2017.

Domingos H, et al. Rosuvastatin and Ciprofibrate in the Treatment of Dyslipidemia in Patients with HIV. *Arq Bras Cardiol*. 2012. Disponível em: <http://www.arquivosonline.com.br>.

Drugs That Should Not Be Used With Selected Antiretroviral Agents Due to Proven or Predicted Pharmacokinetic Interactions (Last updated July 14, 2016; last reviewed July 14, 2016. Disponível em: <http://arv.ashm.org.au/arv-guidelines/drug-interactions/drug-drug-interactions>, acesso em 10/04/2017.

Feinstein MJ, et al. HIV-Related Myocardial Vulnerability to Infarction and Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2026-2027.

Fiala M, Murphy T, MacDougall J, Yang W, Luque A, Iruela-Arispe L, Cashman J, Buga G, Byrns RE, Barbaro G, Arthos J: HAART drugs induce mitochondrial damage and intercellular gaps and gp120 causes apoptosis. *Cardiovasc Toxicol*. 2004, 4: 327-337. 10.1385/CT:4:4:327

Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 349,1993-2003 (2003); Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 350(9),955 (2004).

Gili S, Marra WG, et al. Comparative Safety and Efficacy of Statins for Primary Prevention in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Heart J* (2016) 37 (48): 3600-3609

Gomes Neto M, Conceição CS, Oliveira Carvalho V, Brites C. Effects of Combined Aerobic and Resistance Exercise on Exercise Capacity, Muscle Strength and Quality of Life in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015 Sep 17;10(9):e0138066.)

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 4/2/2017.

Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 352:1685–1695 (2005).

Heriberto Rodríguez-Hernández, Luis E. Simental-Mendía, Gabriela Rodríguez-Ramírez, Miguel A. Reyes-Romero Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation Int J Endocrinol. 2013; 2013: 678159. Published online 2013 Apr 17. doi: 10.1155/2013/678159

INSIGHT START Study Group IS; Lundgren JD, Babiker AG et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med 2015; 373:795–807.

Jones SP, Doran DA, Leatt PB, et al. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. AIDS 2001; 15:2049.

Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, Lundgren J, Neuhaus J, Nixon D: Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med. 2008, 5: e203– 10.1371/journal.pmed.0050203

Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S (2005) Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. The American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology 288: H2031–H2041.

Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Sprinz E, et al. Dietary intervention prevents dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals: a randomized trial. J Am Coll Cardiol 2012; 59:979.

Lee GA, Seneviratne T, Noor MA (2004) The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. AIDS 18: 641–649.

Li JC, Yim HC, Lau AS. Role of HIV-1 Tat in AIDS pathogenesis: its effects on cytokine dysregulation and contributions to the pathogenesis of opportunistic infection. AIDS 24:1609–1623 (2010).

Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA: Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. Endocrinology. 2003, 144: 2195–2200. 10.1210/en.2003-0285

M Krikke; RC Hoogeveen; AIM Hoepelman; FLJ Visseren; JE Arends Cardiovascular Risk Prediction in HIV-infected Patients Comparing the Framingham, Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Risk Prediction Models. *HIV Medicine*. 2016;17(4):289–297. )

Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:29.

Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010; 24:1697.

Matthew J. Feinstein, MD; et al. Assessing and Refining Myocardial Infarction Risk Estimation Among Patients With Human Immunodeficiency Virus. *JAMA Cardiol*. 2017;2(2):155–162.

Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, Mattson CL, Sutton MY, Brooks JT, Skarbinski J. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med*. 2015 Mar 3;162(5):335–44. doi: 10.7326/M14-0954.

Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis*.10,251–261 (2010).

Murata H, Hruz PW, Mueckler M: The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000, 275: 20251–20254. 10.1074/jbc.C000228200

Neuhaus J, Jacobs DR, Baker JV et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J. Infect. Dis*.201,1788–1795 (2010).

Obel N, Thomsen HF, Kronborg G et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin. Infect. Dis*.44,1625–1631 (2007).

O'Halloran J A ; Satchell C S ; Mallon P W G. Dyslipidemia, Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. An Increasingly Important Triad in an Aging Population Living With HIV. *Future Virology*. 2013;8(10):1021–1034.

Palella FJ Jr, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014; 28:335.

Phillips AN, Carr A, Neuhaus J *et al.* Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2008; 13: 177–187.

Polgreen PM, Putz S, Stapleton JT. Inaccurate glycosylated hemoglobin A1c measurements in human immunodeficiency virus-positive patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2003;37:e53–e56.

Polgreen PM, Putz S, Stapleton JT. Inaccurate glycosylated hemoglobin A1c measurements in human immunodeficiency virus-positive patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2003;37:e53–e56.

Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM, Sales MPU *et al.* Diretrizes para cessação do tabagismo – 2008. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):845–880

Savès M, Chêne G, Ducimetière P *et al.* Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin. Infect. Dis*.37,292–298 (2003).

Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL *et al.* Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*104,257–262 (2001).

Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest*. 1994;94(3):1172–1179.

Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010 Jun 30; 8():41.

Toribio M, Fitch KV, Sanchez L, *et al.* Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *AIDS*. 2017 Mar 27;31(6):797–806.

Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*.92,2506–2512 (2007).

V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Volume 101, N° 4, Supl. 1, Outubro 2013.

Van Vonderen MG, Blumer RM, Hassink EA, Sutinen J, Ackermans MT, Van Agtmael MA, Yki-Jarvinen H, Danner SA, Serlie MJ, Sauerwein HP, Reiss P: Insulin sensitivity in multiple pathways is differently affected during zidovudine/lamivudine-containing compared with NRTI-sparing combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic*

Syndr. 2010, 53: 186–193. 10.1097/QAI.0b013e3181c190f4

Van Vonderen MG, Blumer RM, Hassink EA, Sutinen J, Ackermans MT, Van Agtmael MA, Yki-Jarvinen H, Danner SA, Serlie MJ, Sauerwein HP, Reiss P: Insulin sensitivity in multiple pathways is differently affected during zidovudine/lamivudine-containing compared with NRTI-sparing combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010, 53: 186–193.

Westley RL, May FE. A twenty-first century cancer epidemic caused by obesity: the involvement of insulin, diabetes, and insulin-like growth factors. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013():632461.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Who Report on the Tobacco Epidemic, 2011.Spanish. Disponível em: [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2011/exec\\_summary/en/](http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/exec_summary/en/) Acesso em: 04/05/2016.

## Capítulo 18

---

Behrens GM. Treatment options for lipodystrophy in HIV-positive patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9:39–52.

Calza I, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 10–4.

Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, Vigouroux C, Capeau J. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Mol Med.* 2010 May; 16(5):218–29. doi: 10.1016/j.molmed.2010.03.002. Epub 2010 Apr 17. Review.

Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A Syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 51–8.

Carr A, Workman C, Smith DE et al. Mitochondrial Toxicity (MITOX) Study Group. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. *JAMA.* 2002; 288:207–15.

Carr A. Treatment strategies for HIV lipodystrophy. *Curr Opin HIV AIDS.* 2007; 2: 332–8.

Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4845–56.

Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4845–56.

Chițu-Tișu CE, Barbu EC, Lazăr M, Bojincă M, Tudor AM, Hristea A, Abagiu AO, Ion DA, Bădărău AI. Body composition in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Acta Clin Belg.* 2017 Feb; 72(1):55–62. doi: 10.1080/17843286.2016.1240426. Epub 2016 Oct 11.

Cofrancesco J Jr, Freedland E, McComsey G. Treatment options for HIV-associated central fat accumulation. *AIDS Patient Care STDS.* 2009; 23:5–18.

Feeney ER, Mallon PWG. Impact of mitochondrial toxicity of HIV-1 antiretroviral drugs on lipodystrophy and metabolic dysregulation. *Curr Pharm Des* 2010; 16:3339–3351

Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc.* 2015 Jan 15;18: 19033.

Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292:191–201.

Giralt M, Domingo P, Villarroya F. Adipose tissue biology and HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(3):487–99.

Grenha I, Oliveira J, Lau E, Santos AC, Sarmento A, Pereira J, Carvalho D, Freitas P. HIV-Infected Patients With and Without Lipodystrophy Under Combined Antiretroviral Therapy: Evaluation of Body Composition. *J Clin Densitom.* 2016 Dec 27. pii: S1094-6950(16)30254-2.

Grunfeld C. Understanding the complications of antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:575–6.

Herranz P, de Lucas R, Pérez-España L, Mayor M. Lipodystrophy syndromes. *Dermatol Clin.* 2008; 26:569–78.

<http://www.aids.gov.br/pagina/tratamento-de-lipodistrofia>

Janneh O, Hoggard PG, Tjia JF, Jones SP, Khoo SH, Maher B, Back DJ, Pirmohamed M. Intracellular disposition and metabolic effects of zidovudine, stavudine and four protease inhibitors in cultured adipocytes. *Antivir Ther.* 2003; 8: 417–26.

Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, Ward DJ, Moorman AC, Wood KC, et al; HIV Outpatient Study Investigators. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32: 48–56.



Mallewa JE, Wilkins E, Vilar J, Mallewa M, Doran D, Back D, Pirmohamed M. HIV-associated lipodystrophy: a review of underlying mechanisms and therapeutic options. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62: 648–60.

Mantzoros CS. Clinical review 159: Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1961–76.

Manual de tratamento da lipoatrofia facial: recomendações para o preenchimento facial com polimetilmetacrilato em portadores de HIV/Aids / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978–85–334–1622–2.

McDermott AY, Terrin N, Wanke C, Skinner S, Tchetgen E, Shevitz AH. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1662–70.

Miro O, Lopez S, Cardellach F, Casademont J. Mitochondrial studies in HAART-related lipodystrophy: from experimental hypothesis to clinical findings. *Antivir Ther* 2005;10 (suppl 2): M73–81.

Nacheva JB, Trotta MP, Nelson M, Ammassari A. Impact of metabolic complications on antiretroviral treatment adherence: clinical and public health implications. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009; 6: 121–9.

Panse I, Vasseur E, Raffin-Sanson ML, Staroz F, Rouveix E, Saiag P. Lipodystrophy associated with protease inhibitors. *Br J Dermatol* 2000; 142:496–500.

Podzanczer D, Ferrer E, Martinez E, et al. How Much Fat Loss Is Needed for Lipodystrophy to Become Clinically Evident? *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25:563–7.

Saint-Marc T, Partisani M, Poisot-Martin I et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleosides analogue therapy. *AIDS* 1999; 13: 1659–67.

Vigouroux C, Maachi M, Ngyen TH et al. Serum adipocytokines are related lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:1503–11.

Villaroya F, Domingo P, Giral M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral therapy. *Biochim Biophys Acta*, 2010; 1801:392–9.

Wohl DA, Brown TT. Management of morphologic changes associated with antiretroviral use in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 49 Suppl 2:S93–S100.

## Capítulo 19

---

Anderson AM, Munoz-Moreno JA, McClernon DR, *et al.* Prevalence and Correlates of Persistent HIV-1 RNA in Cerebral Spinal Fluid During Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 2017;215:105-13.

Antinori A, Arendt G, Becker JT, *et al.* Update research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-99.

Canestri A, Lescure F-X, Jaureguiberry S, *et al.* Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010;50(5):773-778.

Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology* 2006;66:1447-50.

Edén A, Fuchs D, Hagberg L, *et al.* HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2010;202:1819-25.

European AIDS Clinical Society Guidelines Clinical Management and Treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 8.2. Disponível em: [http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelinespdf/1\\_Treatment\\_of\\_HIV\\_Infected\\_Adults.pdf](http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf). Acesso em: 10 de abril 2017.

Ferretti F, Gisslen M, Cinque P, Price RW. Cerebrospinal Fluid HIV Escape from Antiretroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2015;12:280-8

Heaton R, Franklin D, Woods S, *et al.* Asymptomatic Mild HIV-associated Neurocognitive Disorder Increases Risk for Future Symptomatic Decline: A CHARTER Longitudinal Study. 19<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Seattle, March 5-8, 2012. Abstract 77.

Le LT, Spudich SS. HIV-Associated Neurologic Disorders and Central Nervous System Opportunistic Infections in HIV. *Seminars in Neurology* 2016;36:373-81.

Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, *et al.* Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008;65:65-70.

Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med* 2011;19:137-42.

Letendre SL, Mills AM, Tashima KT, *et al.* ING116070: A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in Cerebrospinal Fluid in HIV-1-Infected, ART-Naive

Subjects. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(7):1032–7.

Lopes dos Santos R, Virtuoso Júnior JS. Confiabilidade da versão brasileira da escala de atividades instrumentais da vida diária. *Brasileira em Promoção da Saúde* 2008;21:290–6.

Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, *et al.* Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* 2009;23:1359–66.

McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005;4:543–55.

Moore DJ, Roediger MP, Eberly L, *et al.* Identification of an abbreviated test battery for detection of HIV–neurocognitive impairment in an early–treated HIV–infected cohort. 19<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Seattle, March 5–8, 2012. Abstract 499.

Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus–associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 2002; 8(Suppl. 2):115–21.

Sacktor NC, Wong M, Nakasuja N, *et al.* The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005;19:1367–74.

Shikuma CM, Nakamoto B, Shiramizu B, *et al.* Antiretroviral monocyte efficacy score linked to cognitive impairment in HIV. *Antivir Ther* 2012;17:1233–42.

Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, *et al.* Cognitive dysfunction in HIV patients despite long–standing suppression of viraemia. *AIDS* 2010;24:1243–50.

Smith B, Skolasky R, *et al.* The International HIV Dementia Scale as a screening tool for all forms of HIV–associated neurocognitive disorders. 19<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Seattle, March 5–8, 2012. Abstract 505.

Tozzi V, Balestra P, Salvatori MF, *et al.* Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV–associated neurocognitive disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:56–63.

Winston A, Duncombe C, Li PC, *et al.* Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment–naïve, HIV–1–infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2010;50:920–9.

## Capítulo 20

---

Adam W & Carrico, AW. Elevated Suicide Rate Among HIV-Positive Persons Despite Benefits of Antiretroviral Therapy: Implications for a Stress and Coping Model of Suicide. *Am J Psychiatry*. 2010;167:117-119.

Ah-Kee EY, Egong E, Shafi A, Lim LT, Yim JL. A review of drug-induced acute angle closure glaucoma for non-ophthalmologists. *Qatar Med J*. 2015 May 10;2015(1):6

Alves MAS, Rodrigues PA & Rocha J. Avaliação de interações medicamentosas de antidepressivos e antipsicóticos em pacientes submetidos à farmacoterapia antirretroviral. *Conscientia e Saúde*. 2009; 8 (2): 345-351.

American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-IV-TR. Tradução: Dayse Batista. Porto Alegre: ARTMED, 2004.

Angelino FA & Treisman GJ. Management Of Psychiatric Disorders in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Disease*. 2001; 33: 847-56.

Arseniou S, Arvaniti A, Samakouri M. HIV infection and depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Feb;68(2):96-109

Azar MM, Springer SA, Meyer JP & Altice FL. A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care utilization. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(3):178-93.

Badiee J, Moore DJ, Atkinson JH, Vaida F, et al. Lifetime suicidal ideation and attempt are common among HIV+ individuals. *J Affect Disord*. 2011;22 [Epub ahead of print].

Barber TJ, Marett B, Waldron S, Portsmouth S, Mackie NE, Weston R & Winston A. Are disulfiram-like reactions associated with abacavir-containing antiretroviral regimens in clinical practice? *AIDS*. 2007;21(13):1823-4.

Barret JG. Medical management of HIV infection. Port City Press, Baltimore, 1998.

Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page B & Campa A. Crack-cocaine use accelerates HIV disease progression in a cohort of HIV-positive drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(1):93-9.

Benton TD. Depression and HIV/AIDS. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10(3):280-5.

Bhatia R, Hartman C, Kallen MA, Graham J, Giordano TP. Persons newly diagnosed with HIV infection are at high risk for depression and poor linkage to care: results from the Steps Study. *AIDS Behav*. 2011;15(6):1161-70.

Brasil – Ministério da Saúde. Manual de Assistência Psiquiátrica em HIV/AIDS. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST/Aids. Brasília, 2000.

Brasil – Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica. Brasília, 2002.

Brasil – Ministério da Saúde. Recomendações para a Terapia Anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV. Brasília, 2008.

Brasil – Ministério da saúde (2010). Boletim epidemiológico AIDS. Brasília, 2010.

Caballero J & Nahata MC. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of depression in adults with HIV. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005; 39 (1): 141-5.

Campos LN, Guimarães MDC & Remien RH. Anxiety and Depression Symptoms as Risk Factors for Non-adherence to Antiretroviral Therapy in Brazil. *AIDS Behav*. 2010;14(2):289-99.

Cardoso LRD, Malbergier A & Figueiredo TFB. O consumo de álcool como fator de risco para a transmissão das DSTs/HIV/Aids. *Rev. psiquiatr. clín.* [online]. 2008; 35, suppl.1.

Clucas C, Sibley E, Harding R, Liu L, Catalan J, Sherr L. A systematic review of Interventions for anxiety in people with HIV. *Psychol Health Med*. 2011; 16(5):528-47.

Catalan J, Harding R, Sibley E, Clucas C, Croome N, Sherr L. HIV infection and mental health: suicidal behaviour--systematic review. *Psychol Health Med*. 2011;16(5):588-611.

Chander G, Himelhoch S & Moore R. Substance Abuse and Psychiatric disorder in HIV-Positive Patients. *Drugs*, 2006, 66, 6: 769-789.

Carrico AW, Riley ED, Johnson MO, Charlebois ED et al. Psychiatric risk factors for HIV disease progression: the role of inconsistent patterns of antiretroviral therapy utilization. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 56(2):146-50.

Carrico AW, Johnson MO, Morin SF, Remien RH et al. Stimulant use is associated with immune activation and depleted tryptophan among HIV-positive persons on anti-retroviral therapy. *Brain Behav Immun* 2008; 22:1257-1262.

DeLorenze GN, Satre DD, Quesenberry CP, Tsai AL, Weisner CM. Mortality after diagnosis of psychiatric disorders and co-occurring substance use disorders among HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2010;24(11):705-12.

Duval X, Baron G, Garelik D, Villes V, Dupré T, et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multisite cross-sectional study. *Antivir Ther*. 2008;13(3):389-97.

Fekete EM, Antoni MH, Lopez C, Mendez AJ, et al. Stress buffering effects of oxytocin on HIV status in low-income ethnic minority women. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(6):881-90.

Ferlatte O, Salway T, Oliffe JL, Trussler T. Stigma and suicide among gay and bisexual men living with HIV. *AIDS Care*. 2017 Feb 10:1-5.

Gaskill PJ, Yano HH, Kalpana GV, Javitch JA, Berman JW. Dopamine receptor activation increases HIV entry into primary human macrophages. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108232.

Gabler T, Yudelowitz B & Mahomed A. Overdose with HAART: are we managing these patients adequately?. *S Afr Med J*. 2011; 25;101(8):520-1.

Greeson JM, Gettes DR, Spitsin S, Dubé B, Benton TD, Lynch KG, Douglas SD, Evans DL. The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Citalopram Decreases Human Immunodeficiency Virus Receptor and Coreceptor Expression in Immune Cells. *Biol Psychiatry*. 2016 Jul 1;80(1):33-9

Hasse B, Ledergerber B, Hirschel B, Vernazza P et al. Swiss HIV Cohort Study. Frequency and determinants of unprotected sex among HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2010;51(11):1314-22.

Heaphy ELG, Loue S, Sajatovic M & Tisch DJ. Impact of psychiatric and social characteristics on HIV sexual risk behavior in Puerto Rican women with severe mental illness. *Soc Psychiat Epidemiol*. 2009, 24.

Henrich TJ; Lauder N; Desai MM & Sofair AN. Association of alcohol abuse and injection drug use with immunologic and virologic responses to HAART in HIV-positive patients from urban community health clinics. *J Community Health*, 2008; 33 (2): 69-77.

Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, Thase ME, Trivedi M & Rush AJ. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment?. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 (4): 455-68.

Jang GR, Harris RZ. Drug interactions involving ethanol and alcoholic beverages. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007;3(5):719-31.

Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, Goodman M, Hill AN et al. Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, 16; 3.

Johnson MO, Charlebois E, Morin SF, Remien RH, Chesney MA - Effects of a behavioral intervention on antiretroviral medication adherence among people living with HIV: the

healthy living project randomized controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 15; 46(5): 574–80.

Joint United Nation Program on HIV/AIDS – UNAIDS (2010). Report on the global AIDS epidemic 2010. Disponível no site: [http://www.unaids.org/globalreport/Global\\_report.htm](http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm)

Kalichman SC, Simbayi LC, Kaufman M, Cain D & Jooste S. Alcohol use and sexual risks for HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: systematic review of empirical findings. *Prev Sci*. 2007; 8(2): 141–151.

Keiser O, Spoerri A, Brinkhof MWG, Hasse B, Gayet-Ageron A, Tissot F, Christen A, Battegay M, Schmid P, Bernasconi E, Egger M, for the Swiss HIV Cohort Study and the Swiss National Cohort: Suicide in HIV-infected individuals and the general population in Switzerland, 1988–2008. *Am J Psychiatry* 2010; 167:143–150.

Kim TW, Palepu A, Cheng DM, Libman H et al. Saitz R; Samet JH – Factors associated with discontinuation of antiretroviral therapy in HIV-infected patients with alcohol problems. *AIDS Care*, 2007; 19; 8: 1039–47.

Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, Shade SB, Hilton JF, Lizak PS, Abrams DI. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS*. 2002; 8;16(4):543–50.

Langford D, Baron D, Joy J, Del Valle L & Shack J. Contributions of HIV infection in the hypothalamus and substance abuse/use to HPT dysregulation. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(5):710–9.

Leserman J. The effects of stressful life events, coping, and cortisol on HIV infection. *CNS Spectr*. 2003;8(1):25–30.

Leserman J, Petitto JM, Gu H, Gaynes BN, Barroso J, et al. Progression to AIDS, a clinical AIDS condition and mortality: psychosocial and physiological predictors. *Psychol Med*. 2002;32(6):1059–73.

Leserman J. Role of depression, stress, and trauma in HIV disease progression. *Psychosom Med*. 2008;70(5):539–45.

Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E, Goehler L & Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(1):7–24.

Malbergier A & Cardoso LRD. Problemas específicos: álcool e HIV/AIDS. In: Arthur Guerra de Andrade; James C. Anthony; Camila Magalhães Silveira. (Org.). *Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual*. 1 ed. São Paulo: Minha Editora, 2009, v. 1, p. 123–138.

Malbergier André & Schoffel AC. Tratamento de depressão em indivíduos infectados pelo HIV. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [online]. 2001;23 (3).

Martell CR, Addis ME & Jacobson NS. *Depression in context: strategies for guided action.* New York: W. W. Norton, 2001.

McDowell JA, Chittick GE, Stevens CP, Edwards KD & Stein DS. Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(6):1686–90.

Meade CS, Conn NA, Skalski LM & Safren SA. Neurocognitive impairment and medication adherence in HIV patients with and without cocaine dependence. *J Behav Med.* 2011;34(2):128–38.

Meade CS & Sikkema KJ. HIV risk behavior among adults with severe mental illness: a systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2005; 25: 433–457.

Mello VA, Segurado AC & Malbergier A. Depression in women living with HIV: clinical and psychosocial correlates. *Arch Womens Ment Health.* 2009; 16.

Michel L, Carrieri MP, Fugon L, Roux P, Aubin HJ, Lert F et al. Harmful alcohol consumption and patterns of substance use in HIV-infected patients receiving antiretrovirals (ANRS-EN12-VESPA Study): relevance for clinical management and intervention. *AIDS Care.* 2010;22(9):1136–45.

Mondy KE, Gottdiener J, Overton ET, Henry K, et al. High Prevalence of Echocardiographic Abnormalities among HIV-infected Persons in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):378–86.

Mosack KE, Lance S, Weinhardt LS, Kelly JA et al. Influence of Coping, Social Support, and Depression on Subjective Health Status Among HIV-Positive Adults With Different Sexual Identities. *Behavioral Medicine.* 2009; 34 (4): 133–144.

Neblett RC, Hutton HE, Lau B, McCaul ME, Moore RD et al. Alcohol consumption among HIV-infected women: impact on time to antiretroviral therapy and survival. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(2):279–86.

Oliveira AM, Costa LF & Fonseca CA. A fármaco-psiquiatria e as reações adversas no uso de anti-retrovirais. *Revista Eletrônica de Farmácia.* 2006; 3(2): 31–33.

Prasad A, Kulkarni R, Jiang S, Groopman JE. Cocaine Enhances DC to T-cell HIV-1 Transmission by Activating DC-SIGN/LARG/LSP1 Complex and Facilitating Infectious Synapse Formation. *Sci Rep.* 2017 Jan 17;7:40648.



- Peng EY, Yeh CY, Lyu SY, Morisky DE, Chen YM et al. Prevalence and correlates of lifetime suicidal ideation among HIV-infected male inmates in Taiwan. *AIDS Care*. 2010; 22(10):1212–20.
- Powell VB, Abreu N, Oliveira IR & Sudak D. Terapia cognitivo-comportamental da depressão. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008, 30; Sup II: S73–80.
- Rabkin JG. Depression high among HIV-positive patients. Rates are more than five times greater. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008; 5(4): 163–71.
- Reid SD, Malow RM & Rosenberg R. Alcohol, Drugs, Sexual Behavior, and HIV in Trinidad and Tobago: The Way Forward. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2011;4.
- Sari L, Reisner MA, Matthew J et al. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Tropics in HIV Medicine*. 2009; 17; 1: 14–25
- Skeer MR, Mimiaga MJ, Mayer KH, O’Cleirigh C et al. Patterns of Substance Use Among a Large Urban Cohort of HIV-Infected Men Who Have Sex With Men in Primary Care. *AIDS Behav*. 2011; 15. [Epub ahead of print].
- Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. *Riv Psichiatr*. 2015 Sep–Oct;50(5):210–5
- Stumpf BP, Rocha FL & Proietti ABFC. Infecções virais e depressão. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2006; 55 (2):132–141.
- Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 2005;4(2):141–94.
- Teles JS, Fukuda EY, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012 Jan–Mar;10(1):110–5
- Tsai AC, Weiser SD, Petersen ML, Ragland K, Kushel MB, et al. A marginal structural model to estimate the causal effect of antidepressant medication treatment on viral suppression among homeless and marginally housed persons with HIV. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(12):1282–90.
- Thomas G & Lungu EM. A two-sex model for the influence of heavy alcohol consumption on the spread of HIV/AIDS. *Math Biosci Eng*. 2010;7(4):871–904.
- Venkatesh KK, Srikrishnan AK, Mayer KH, Kumarasamy N, et al. Predictors of nonadherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected South Indians in clinical care: implications for developing adherence interventions in resource-limited settings. *AIDS Patient Care STDS*. 2010;24(12):795–803.

Yuen GJ, Weller S & Pakes GE. A review of the pharmacokinetics of abacavir. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(6):351–71.

Webb MS, Vanable PA, Carey MP & Blair DC. Medication adherence in HIV-infected smokers: the mediating role of depressive symptoms. *AIDS Educ Prev*. 2009;21(3 Suppl):94–105.

Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with AIDS – prevalence and severity. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015 Jan 29;7:35–47.

Zangerle R, Widner B, Quirchmair G, Neurauter G, Sarcletti M et al. , Fuchs D: Effective antiretroviral therapy reduces degradation of tryptophan in patients with HIV-1 infection. *Clin Immunol*. 2002; 104:242–247.

## Capítulo 22

---

Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–121.

Aldeen T, Davies S. Vanishing bile duct syndrome in a patient with advanced AIDS. *HIV Med* 2007;8:573–574.

Arslan U, Türkoğlu S, Balcioglu S, Tavil Y, Karakan T, Cengel A. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2007;18:433–436.

Bonacini M. Hepatobiliary complications in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992;92:404–411.

Cello JP. Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: spectrum of disease. *Am J Med* 1989;86:539–546.

Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, et al. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:570–574.

Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Mar;40 Suppl 1:S5–10.

Crum-Cianflone N, Collins G, Medina S, et al. Prevalence and factors associated with liver test abnormalities among human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:183–191.

Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:464–473.

Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C. Group TDCoAEoA-HIVdS: factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D: A: D study. *AIDS* 2010;24:1537–1548.

Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Longterm follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–873.

Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99–S112.

Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, London AS, Caetano R, Burnam MA, Longshore D, Morton SC, Orlando M, Shapiro M. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Stud Alcohol* 2002; 63: 179–186.

Garvey LJ, Thomson EC, Lloyd J, et al. Response to Mallet et al "Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients." *AIDS* 2007;21:1494–1495.

Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48–62.

Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045–1052.

Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D'Amico R, Ligabue G, Fiocchi F, Zona S, Loria P, Esposito R, Palella F Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 15;47(2):250–7.

Hindupur S, Yeung M, Shroff P, et al. Vanishing bile duct syndrome in a patient with advanced AIDS. *HIV Med* 2007;8:70–72.

Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. *AIDS* 2007;21:1301–1308.

Huang CT, McGarry T, Cooper S, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of five cases from a nonendemic area. *Arch Intern Med* 1987;147: 1181–1184.

Keaveny AP, Karasik MS. Hepatobiliary and pancreatic infections in AIDS: part II. *AIDS Patient Care STDS* 1998;12:451–456.

Keaveny AP, Karasik MS. Hepatobiliary and pancreatic infections in AIDS: part one. *AIDS Patient Care STDS* 1998;12:347–357. 92. Poles MA, Lew EA, Dieterich DT. Diagnosis and treatment of hepatic disease in patients with HIV. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:291–321.

Klatt EC, Nichols L, Noguchi TT. Evolving trends revealed by autopsies of patients with the acquired immunodeficiency syndrome: 565 autopsies in adults with the acquired immunodeficiency syndrome, Los Angeles, Calif, 1982–1993 [corrected]. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:884–890.

Ko WF, Cello JP, Rogers SJ, et al. Prognostic factors for the survival of patients with AIDS cholangiopathy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2176–2181.

Kovari H, Ledergerber B, Peter U, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;49:626–635.

Lee KC, Lim WW, Lee SS. High prevalence of HCV in a cohort of injectors on methadone substitution treatment. *J Clin Virol* 2008; 41: 297–300.

Maida I, Nunez M, Rios MJ, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:177–182.

Mallet V, Blanchard P, Verkarre V, et al. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2007;21:187–192.

McGovern B. Hepatic safety and HAART. *J Int Association Physicians AIDS Care* 2004;3(Suppl 2):S24–S40.

McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2006;43:365–372

Nash JA, Cohen SA. Gallbladder and biliary tract disease in AIDS. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:323–335.

Neuschwander-Tetri, BA.; Caldwell, SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference; *Hepatology*; 2003. p. 1202–1219

Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:401–418.

O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307–328.

Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27–34.

Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection: HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853–860.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1–161. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

Perkocha LA, Geaghan SM, Yen TS, et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatitis in association with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1990; 323:1581–1586.

Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 2):S65–S72.

Puoti M, Nasta P, Gatti F, et al. HIV-related liver disease: ARV drugs, coinfection, and other risk factors. *J Int Association Physicians AIDS Care* 2009;8:30–42.

Reisler RB, Han C, Burman WJ, et al. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:379–386.

Samet JH, Phillips SJ, Horton NJ, Traphagen ET, Freedberg KA. Detecting alcohol problems in HIV-infected patients: use of the CAGE questionnaire. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 151–155.

Schneider MF, Gange SJ, Williams CM, et al. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984–2004. *AIDS* 2005;19:2009–2018.

Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008;22:1–13.

Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004;18:2277–2284.

Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 2005;19:585–592

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

Sulkowski MS. Management of hepatic complications in HIV-infected persons. *J Infect Dis* 2008;197(Suppl 3):S279–S293.

Szabo G, Zakhari S. Mechanisms of alcohol-mediated hepatotoxicity in human-immunodeficiency-virus-infected patients. *World J Gastroenterol*. 2011 May 28;17(20):2500–6.

Torti C, Lapadula G, Antinori A, et al. Hyperbilirubinemia during atazanavir treatment in 2,404 patients in the Italian atazanavir expanded access program and MASTER cohorts. *Infection* 2009; 37:244–249.

Viriyavejakul P, Rojanasunan P, Viriyavejakul A, et al. Opportunistic infections in the liver of HIV-infected patients in Thailand: a necropsy study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31:663–667.

Yusuf TE, Baron TH. AIDS cholangiopathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004;7:111–117.

## Capítulo 23

---

Allen S.H., Moore A.L., Tyrer M.J., et al. Osteonecrosis of the knee in a patient receiving antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2002;13:792–4.

Allison G.T., Bostrom M.P., Glesby M.J. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies and clinical management. *AIDS* 2003;17:1–9.

Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV Infection. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):108–114.

Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4522–4528.

Borges ÁH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink HJ, Uzdaviniene V, Tomazic J, Gargalianos-Kakolyris P, Schmid P, Orkin C, Pedersen C, Leen C, Pradier C, Mulcahy F, Ridolfo AL, Staub T, Maltez F, Weber R, Flamholz L, Kyselyova G, Lungren JD, Mocroft A. Antiretrovirals, fractures and osteonecrosis in a large international HIV cohort. *Clin Infect Dis*. 2017 Feb 22.

Brown TT, Hoy J, Borderi M et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Inf Dis* 2015;60(8):1242–1251

Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17(13):1917–1923.

Cortes YI, Yin MT and Reame NK. Bone density and fractures in HIV-infected postmenopausal women: a systematic review. *J Assoc Nurses AIDS* 2015;26(4):387–398

Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2014;25:2359–2381

Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J*. 2003;12 Suppl 2:S142–6.

Graham SM, Lubega N, Mkandawire N, et al. Total hip replacement in HIV- positive patients. *J Bone Joint* 2014;96–B:462–6.

Grijzen ML, Vrouwenraets SM, Steingrover R, Lips P, Reiss P, Wit FW, et al. High prevalence of reduced bone mineral density in primary HIV-1-infected men. *AIDS*. 2010;24(14):2233–2238.

Jain R.G., Furfine E.S., Pedneault L., et al. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2001;51:151–77

Kanis JA, Oden A, Johansson H et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44:734–743.

Li V, Soresi M, Giannitrapani L et al. Dairy calcium intake and lifestyle risk factors for bone loss in HIV-infected and uninfected Mediterranean subjects. *BMC Infect Dis* 2012;12:192.

Lima AL, Godoy-Santos AL, Oliveira PR, Gobbi RC, Silva CA, Martino PB, Gutierrez EB, Gianna MC, Camanho GL. Alterações ortopédicas na AIDS. *Rev Bras Ortop*. 2009;44(3):186–90

Lima AL, Oliveira PR, Gobbi RG, Godoy-Santos AL, Camanho GL. Algorithm for the management of osteoporosis (letter to editor). *South Med J*. 2011 Mar;104(3):247.

Lima AL, Zumiotti AV, Camanho GL, Benegas E, et al. Osteoarticular complications related to HIV infection and highly active antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(4):426–429.

Lin CA, Kuo AC, Takemoto S. Comorbidities and perioperative complications in HIV-positive patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1028–36.

Mahoney C.R, Glesby M.J., DiCarlo E.F., et al. Total hip arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus infection. *Acta Orthop* 2005;76:198–203.

McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):937–946.

Mehta P, Nelson M, Brand A, Boag F. Avascular necrosis in HIV. *Rheumatol Int*. 2013 Jan;33(1):235–8. Epub 2011 Sep 22.

Negredo E, Bonjoch A, Gomes-Mateu M et al. Time of progression to osteopenia/osteoporosis in chronically HIV-infected patients: screening DXA scan. *PLoS One* 2012;7:e46031

Pinto Neto LFS, Ragi-Eis S, Vieira NFR et al. Low bone mass prevalence, therapy type, and clinical risk factors in an HIV-infected Brazilian population. *J Clin Dens* 2011;14(4):434–439.

Sharma A, Flom PL, Weedon J, Klein RS. Prospective study of bone mineral density changes in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS*. 2010;24(15):2337–2345.

Sharma A, Qiu S, Hoover DR et al. Increased fracture incidence in middle-aged HIV-infected and uninfected women: updated results from the Women's interagency HIV study. *J Acquir Defic Syndr* 2015;70(1):54–61

Tehranzadeh J, Ter-Oganesyan RR, Steinbach LS. Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS. Part II: non-infectious musculoskeletal conditions. *Skeletal Radiol*. 2004 Jun;33(6):311–20.

Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(1): 50–60.

Tornero E, Garcia S, Larrousse M, et al. Total hip arthroplasty in HIV-infected patients: a retrospective, controlled study. *HIV Med* 2012;13:623–9.

Walker Harris V, Brown TT. Bone loss in the HIV-infected patient: evidence, clinical implication, and treatment strategies. *J Infect Dis* 2012;205:S391–398.

Zalavras CG, Lieberman JR. Osteonecrosis of the femoral head: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014 Jul;22(7):455–64.



## Capítulo 28

---

Almeida EA, Lima JN, Lages-Silva E, Guariento ME, Aoki FH, Torres-Morales AE, et al. Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene* 2010; 104(7): 447-452.

Freitas VLT, Silva SCV, Sartori AM, Bezerra RC, Westphalen EVN, Molina TD, Teixeira ARL, Ibrahim KY, Shikanai-Yasuda MA. Real-Time PCR in HIV / *Trypanosoma cruzi* Coinfection with and without Chagas Disease Reactivation: Association with HIV Viral Load and CD4+ Level. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2011; 5(8): e1277.

Ramos Jr AN, Correia D, Almeida EA, Shikanai-Yasuda MA. History, Current Issues and Future of the Brazilian Network for Attending and Studying *Trypanosoma cruzi*/HIV Coinfection. *Journal of Infection in Developing Countries* 2010; 4(11): 682-688.

Ramos Jr AN, Rocha A, Sartori AM, Correia D, Gontijo ED, Tatto E, Almeida E, Pereira GF, Silva JC, Figueiredo JFC, Shikanai-Yasuda MA, Ferreira MS, Pontes RJS, Santos SO. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Trypanosoma cruzi* - vírus da imunodeficiência humana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2006; 39(4): 392-415.

Rocha A, de Meneses AC, da Silva AM, Ferreira MS, Nishioka SA, Burgarelli MK, Almeida E, Turcato Júnior G, Metze K, Lopes ER. Pathology of patients with Chagas' disease and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 50(3): 261-268.

Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LM, Oliveira OC Jr, Gakiya E, Lopes MH, Shikanai-Yasuda MA. Manifestations of Chagas' disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV / AIDS. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* 2007; 101(1): 31-50.

## Capítulo 29

---

Batista MD, Porro MA, Maeda SM, Gomes EE, Yoshioka MCN, Enokihara MMSS, Tominori J. Leprosy Reversal reaction as immune reconstitution Inflammatory Syndrome in patients with AIDS. *Clinical Infectious Disease* 2008; 46(6): e56-60.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da hanseníase. Portaria nº 3.125, de 7 de outubro de 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Hanseníase – PNCH.

Hanseníase. Informações Técnicas. 2009. [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=31205](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31205)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Hanseníase – PNCH. Hanseníase. Situação Epidemiológica. 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Departamento de DST, AIDS e Hepatites virais. Boletim Epidemiológico Aids & DST 2010. [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/45974/boletim\\_2010\\_pdf\\_14544.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/45974/boletim_2010_pdf_14544.pdf)

Cunha ARC, Pereira GFM. AIDS and Hansen's disease co-infection in Brazil: epidemiological scenario. In: XVIII International AIDS Conference, 2010, Viena. AIDS, 2010. <http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?AID=4464>

[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/graf4\\_coef\\_det\\_br\\_1994\\_2009\\_11210.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/graf4_coef_det_br_1994_2009_11210.pdf).

Jardim MR, Vital R, Illarramendi X, Antune SLG, Nery, JAC, Sales AM, Moraes MO, Martinez AN, Sampaio EP, Menezes JA, Gripp CBG, Morgado MG, Sarno E. Ulnar neuropathy as a first sign of HIV infection. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2009 ;67(3-A): 726–729.

Leprosy and HIV coinfection: a critical approach. Massone C, Talhari C, Ribeiro-Rodrigues R, Sindeaux RH, Mira MT, Talhari S, Naafs B. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011 Jun; 9(6):701–10.

MS (Ministério da Saúde), 2006. Hanseníase na Atenção Básica de Saúde. Ministério da Saúde. 2ª Edição.

MS (Ministério da Saúde), 2016. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública – Manual técnico-operacional – Brasília: 58p. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hansenia-4fev16-web.pdf>. Acesso em: 30 de março 2017

Penna ML, Oliveira ML, Penna GO. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Leprosy Review* 2009; 80(3): 332–344.

Pereira GAS, Stefani M, Filho JAA, Souza LCS, Stefani G, Martelli CM. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and *Mycobacterium leprae* co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic, and histopathologic profiles in a Brazilian cohort. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2004; 71(5): 679–684.

Sampaio EP, Caneshi JR, Nery JAC. Cellular immune response to *Mycobacterium leprae* infection in human immunodeficiency virus–infected individuals. *Infection and Immunity* 1995; 63(5): 1848–1854.

Talhari C, Mira MT, Massone C, Braga A, Chrusciak–Talhari A, Santos M, Orsi AT, Matsuo C, Rabelo R, Nogueira L, de Lima Ferreira LC, Ribeiro–Rodrigues R, Talhari S. Leprosy and HIV coinfection: a clinical, pathological, immunological, and therapeutic study of a cohort from a Brazilian referral center for infectious diseases. *Journal of Infectious Diseases* 2010; 202(3):345–354.

Talhari S, Neves RG, Oliveira MLW, Penna GO. Capítulo I, Introdução, Patogenia. In: Hanseníase, 4ª Editora Manaus, 2006:15–19.

Trope BM, Lenzi MER, Maceira JP, Barroso PF, Oliveira MLW. Leprosy Reaction and Immune Reconstitution Syndrome. *Hansenologia Internationalis* 2008; 33(1): 25–33.

Ustianowski AP, Lawn SD, Looockwood DNJ. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infectious Diseases* 2006; 6(6): 350–360.

### Capítulo 31

---

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania*-HIV / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011. 106 p.

Lindoso JA, Barbosa RN, Posada–Vergara MP, Duarte MI, Oyafuso LK, Amato VS, Goto H. Unusual manifestations of tegumentary leishmaniasis in AIDS patients from the New World. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):311–8.

Cota GF, de Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV–infected patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(6):e1153.

Carranza–Tamayo CO, de Assis TS, Neri AT, Cupolillo E, Rabello A, Romero GA.

Prevalence of *Leishmania* infection in adult HIV/AIDS patients treated in a tertiary–level care center in Brasilia, Federal District, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103(7):743–8.

Ribera E, Ocaña I, de Otero J, Cortes E, Gasser I, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus–infected patients. *Am. J. Med.* 1996, [S. I], 100: 496–501.

## Capítulo 32

---

Almeida FA, Neves FF, Mora DJ, Reis TA, Sotini DM, Ribeiro BM, Andrade-Silva LE, Nascentes GN, Ferreira-Paim K, Silva-Vergara ML. Paracoccidiodomycosis in Brazilian Patients With and Without Human Immunodeficiency Virus Infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Feb 8; 96(2):368–372.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

Morejón KML, Machado AA, Martinez R. Paracoccidiodomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 359–366.

Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Consenso em Paracoccidiodomycose. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39: 297–310.

## Capítulo 34

---

Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* May 1 2005;40 Suppl 6:S409–413.

Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS.* Mar 27 2009;23(6):701–706.

Bicanic T, Meintjes G, Wood R, et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis.* Jul 1 2007;45(1):76–80.

Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* Apr 4 2013;368(14):1291–1302.

Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O, French Cryptococcosis Study G. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One.* 2008;3(8):e2870.

Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, Lortholary O, French Cryptococcosis Study G. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med.* Feb 2007;4(2):e21.

Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis*. Jan 2000;30(1):47–54.

Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis*. Jul 15 2010;51(2):225–232.

J, WG. P. Cryptococcosis. In: Dolin R MH, Saag MS, ed. *AIDS Therapy*. New York, NY: Churchill Livingstone;2002:498–510. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. Feb 20 2009;23(4):525–530.

Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*. Oct 1997;11(12):1463–1471.

McKenney J, Bauman S, Neary B, et al. Prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS, United States, 1986–2012. *Clin Infect Dis*. Mar 15 2015;60(6):959–965.

Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis*. Feb 1 2010;50(3):338–344.

Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. Jun 15 2009;48(12):1775–1783.

Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. May 1 2003;36(9):1122–1131.

Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Apr 2000;30(4):710–718.

Vidal JE, Toniolo C, Paulino A, et al. Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV-infected patients in São Paulo, Brazil. *Trop Med Int Health*. 2016;21:1539–1544.

## Capítulo 35

---

Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*. Nov 15 2001;33(10):1747–1755.

Bertschy S, Opravil M, Cavassini M, et al. Discontinuation of maintenance therapy against toxoplasma encephalitis in AIDS patients with sustained response to anti-retroviral therapy. *Clin Microbiol Infect*. Jul 2006;12(7):666–671.

Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. Jul 15 1992;117(2):106–111.

Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *AIDS*. Nov 1996;10(13):1521–1527.

Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Jun 18 2004;18(9):1342–1344.

Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004; 18:1342–4.

Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE, Jones JL, Ward JW. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis*. Aug 2000;182(2):611–615.

El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. Dec 24 1998;339(26):1889–1895.

Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. Jun 24 2000;355 (9222):2217–2218.

Hernández AV, Thota P, Pellegrino D, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option?. *HIV Med*. 2017;18:115–124.

Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2009;49(6):878–884.

Jones JL, Kruszon–Moran D, Sanders–Lewis K, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999–2004, decline from the prior decade. *Am J Trop Med Hyg*. Sep 2007;77(3):405–410.

Jordan MK, Burstein AH, Rock–Kress D, et al. Plasma pharmacokinetics of sulfadiazine administered twice daily versus four times daily are similar in human immunodeficiency virus–infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. Feb 2004;48(2):635–637.

Kupfer MC, Zee CS, Colletti PM, Boswell WD, Rhodes R. MRI evaluation of AIDS–related encephalopathy: toxoplasmosis vs. lymphoma. *Magn Reson Imaging*. 1990;8(1):51–57.

Martin–Blondel G, Alvarez M, Delobel P, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV–infected patients: a case series and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jun 2011;82(6):691–693.

Mesquita RT, Ziegler AP, Hiramoto RM, Vidal JE, Pereira–Chioccola VL. Real–time quantitative PCR in cerebral toxoplasmosis diagnosis of Brazilian human immunodeficiency virus–infected patients. *J Med Microbiol*. Jun 2010;59(Pt 6):641–647.

Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type 1–infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis*. May 2000;181(5):1635–1642.

Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, et al. Evaluating contrast–enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. *Ann Intern Med*. Oct 15 1995;123(8):594–598.

Podzamczak D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice–weekly sulfadiazine–pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV–infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Feb 2000;19(2):89–95.

Soriano V, Dona C, Rodriguez–Rosado R, Barreiro P, Gonzalez–Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV–infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Mar 10 2000;14(4):383–386.

## Capítulo 36

---

Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *AIDS*. Jun 19 2010;24(10):1549–1559.

Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. Jul 15 1992;117(2):106–111.

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Jun 16 1989;38 Suppl 5(Suppl 5):1–9.

El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al; with Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis*. Oct 1999;29(4):775–783.

Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al; with AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. Dec 24 1992;327(26):1842–1848.

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. *European Radiology*. 2003;13:1179–1184.

Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS*. Sep 28 2001;15(14):1831–1836. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11579245](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11579245).

Lundberg BE, Davidson AJ, Burman WJ. Epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia in an era of effective prophylaxis: the relative contribution of non-adherence and drug failure. *AIDS*. Nov 10 2000;14(16):2559–2566.

Para MF, Finkelstein D, Becker S, Dohn M, Walawander A, Black JR. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: AIDS Clinical Trials Group 268. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Aug 1 2000;24(4):337–343.

Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, et al; with the The Dutch AIDS Treatment Group. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia



in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. Dec 24 1992;327(26):1836–1841.

Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, et al; with Dutch AIDS Treatment Group. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim–sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. Jun 1995;171(6):1632–1636.

Smith DE, McLuckie A, Wyatt J, Gazzard B. Severe exercise hypoxaemia with normal or near normal X-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection. *Lancet*. Nov 5 1988;2(8619):1049–1051.

Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest*. Dec 2001;120(6):1888–1893.

### Capítulo 37

---

Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis*. Aug 1995;172(2):527–531.

Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, Emery VC, Wilson P, Griffiths PD. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. Jun 26 2004;363(9427):2116–2121.

Dotk KK, Jacobsen PH, Hofmann B, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) disease maybe predicted in HIV infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS*. Mar 1997;11(3):F21–28.

Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmol*. Mar 2008;145(3):397–408.

Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Dunn JP, Yeh S, Studies of the Ocular Complications of ARG. Comparison of treatment regimens for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology*. Jun 2013;120(6):1262–1270.

Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology*. Nov 2010;117(11):2152–2161 e2151–2152.

Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology*. Apr 2007;114(4):780–786.

Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. Jan 2002;133(1):48–61.

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*. Dec 2004;111(12):2232–2239.

Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia J. Mortality risk for patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. Nov 15 2003;37(10):1365–1373

Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group. *N Engl J Med*. Jul 10 1997;337(2):83–90.

Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Teran G. Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Apr 29 2005;19(7):735–738.

Rodriguez-Barradas MC, Stool E, Musher DM, et al. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. Jul 1996;23(1):76–81.

Ruiz-Cruz M, Alvarado-de la Barrera C, Ablanado-Terrazas Y, Reyes-Teran G. Proposed clinical case definition for cytomegalovirus-immune recovery retinitis. *Clin Infect Dis*. Jul 15 2014;59(2):298–303.

Schwarcz L, Chen MJ, Vittinghoff E, Hsu L, Schwarcz S. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS*. Feb 20 2013;27(4):597–605.

Studies of Ocular Complications of ARGTECTG. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: The Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. *Am J Ophthalmol*. Apr 2001;131(4):457–467.

Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials*. May–Jun 2009;10(3):143–152.

**Capítulo 38**

---

de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2004;39(6):842-849.

Fichtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. May 2000;30(5):749-756.

Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis*. Nov 15 2005;41(10):1473-1480

Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2004;39(6):770-775.

Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. Jan 15 2004;38(2):161-189.

Schuman P, Capps L, Peng G, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Ann Intern Med*. May 1 1997;126(9):689-696.

Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad(R) efficacy and safety (SMILES). *HIV Clin Trials*. Jul-Aug 2010;11(4):186-196.

Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis*. Apr 15 2006;42(8):1179-1186.

Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)*. 2010;2(1):89-101.

## Capítulo 39

---

Assi M, McKinsey DS, Driks MR, et al. Gastrointestinal histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of 18 cases and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Jul 2006;55 (3):195–201.

Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, Pappas PG, Many WJ, Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Oct 2008;62(2):151–156.

Freifeld A, Proia L, Andes D, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr 2009;53(4):1648–1651.

Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. May 15 2004;38(10):1485–1489.

Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis*. Apr 15 2005;40(8):1199–1202.

Hage CA, Davis TE, Fuller D, et al. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid. *Chest*. Mar 2010;137(3):623–628.

Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. Jul 16 2002;137(2):105–109.

McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis*. Jun 1997;24(6):1195–1203.

Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Apr 1 2006;41(4):468–470.

Restrepo A, Tobon A, Clark B, et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J Infect*. Apr 2007;54(4):319–327.

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*. Apr 1 2005;40 (7):1049–1052.

Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management

of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Oct 1 2007;45(7):807–825.

Wheat LJ, Musial CE, Jenny–Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. Mar 15 2005;40(6):844–852.

Wheat LJ. Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. *Clin Chest Med*. Jun 2009;30(2):379–389, viii.

## Capítulo 40

---

AKOLO, C.; ADETIFA, I.; SHEPPERD, S. et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst. Rev.*, [S.l.], v. 1, p. CD000171, 2010.

EL–SADR, W. M.; BURMAN, W. J.; GRANT, L. B. et al. Discontinuation of prophylaxis for Mycobacterium avium complex disease in HIV–infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 342, p. 1085, 2000.

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*, [S.l.], v. 355, p. 2217, 2000.

GALLANT, J. E. Johns Hopkins HIV Guide 2012. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2012. 1. ed.

KAPLAN, J. E.; BENSON, C.; HOLMES, K. H. et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIVinfected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm. Rep.*, [S.l.], v. 58, p. 1, 2009.

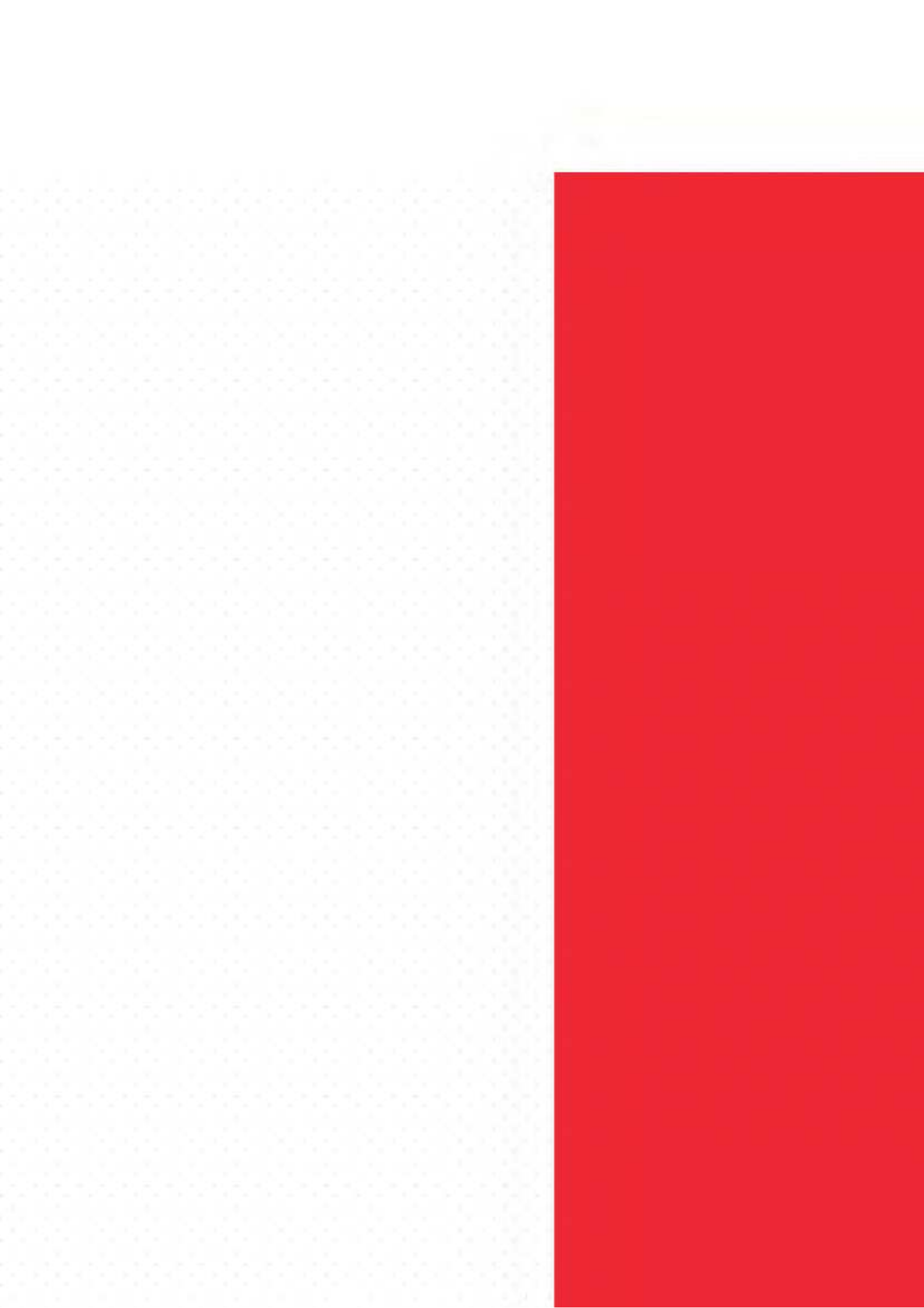
MOCROFT, A. et al. Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 51, n. 5, p. 611–619, 2010.

NELSON, M.; DOCKRELL, D.; EDWARDS, S. et al. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV–seropositive individuals 2011. *HIV Med.*, [S.l.], v. 12, p. 1–5, 2011.

SAAH, A. J.; HOOVER, D. R.; PENG, Y. et al. Predictors for failure of Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. *JAMA*, [S.l.], v. 273, p. 1197, 1995

STANSELL, J. D.; OSMOND, D. H.; CHARLEBOIS, E. et al. Predictors of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV–infected persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, [S.l.], v. 155, p. 60, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Rapid advice: Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIVinfected adults, adolescents and children.







# ANEXOS

## Anexo A – Doses-padrão dos ARV

| ANTIRRETROVIRAIS            | POSOLOGIA                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abacavir (ABC)              | 300mg 12/12h ou 600mg 1x/dia                                                                                                                                                                   |
| Atazanavir (ATV)            | 300mg 1x/dia (se associado com RTV) ou 400mg 1x/dia                                                                                                                                            |
| Darunavir (DRV)             | 600mg 12/12h                                                                                                                                                                                   |
| Dolutegravir (DTG)          | 50mg/dia<br>100mg/dia com EFV, TPV/r ou resistência a RAL comprovada por genotipagem                                                                                                           |
| Efavirenz (EFV)             | 600mg 1x/dia                                                                                                                                                                                   |
| Enfuvirtida (ENF) (T20)     | 1 amp 12/12h (SC)                                                                                                                                                                              |
| Etravirina (ETR)            | 200mg 2x/dia                                                                                                                                                                                   |
| Lamivudina (3TC)            | 150mg 12/12h ou 300mg 1x/dia                                                                                                                                                                   |
| Lopinavir/ritonavir (LPV/r) | 2 comp. associados 12/12h                                                                                                                                                                      |
| Maraviroque (MVC)           | Com IP, exceto TPV/r, 150mg 12/12h<br>Com EFV ou ETR, s/ IP, 600mg 12/12h<br>Com DRV/r + ETR ou EFV + IP/r (exceto TPV/r) 150mg 12/12h<br>TPV/r ou NVP, TDF, 3TC+ AZT, RAL, s/IP, 300mg 12/12h |
| Nevirapina (NVP)            | 200mg 12/12h                                                                                                                                                                                   |
| Raltegravir (RAL)           | 400mg 12/12h                                                                                                                                                                                   |
| Ritonavir (RTV)             | 100mg/dia com ATV, 200mg/dia com DRV, 200mg com LPV ou 400mg/dia com TPV                                                                                                                       |
| Tenofovir (TDF)             | 300mg 1x/dia                                                                                                                                                                                   |
| Tipranavir (TPV)            | 500mg 2x/dia                                                                                                                                                                                   |
| Zidovudina (AZT)            | 300mg 12/12h                                                                                                                                                                                   |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

## Anexo B – Interações medicamentosas

Informações recentes e atualizadas sobre interação entre todos os tipos de ARV e contraceptivos hormonais, antitubercúlicos, antidepressivos, anti-hipertensivos, analgésicos, antimaláricos e outros medicamentos podem ser obtidas na página web: <http://www.hiv-druginteractions.org>.

As indicações existentes nos quadros abaixo e na referida página não substituem as orientações divulgadas pelo MS, Anvisa e demais instituições regulamentadoras sanitárias nacionais.



## Interações medicamentosas entre antidepressivos e ARV

| Antidepressivos |                               | ATV/r           | DRV/c           | DRV/r          | LPV/r           | EFV  | ETV | NVP | RPV | MVC | DTG | EVG/c           | RAL |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----------------|-----|
| ISRS            | citalopram                    | ↑ <sup>1</sup>  | ↑               | ↑              | ↑ <sup>1</sup>  | ↓    | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | escitalopram                  | ↑ <sup>1</sup>  | ↑               | ↑              | ↑ <sup>1</sup>  | ↓    | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | fluvoxamina                   | ↑               | ↑               | ↑              | ↑               | ↔    | ↔   | E   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | fluoxetina                    | ↑               | ↑               | ↑              | ↑               | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | paroxetina                    | ↑ <sup>1?</sup> | ↑ <sup>1?</sup> | ↓39%           | ↑ <sup>1?</sup> | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑ <sup>1?</sup> | ↔   |
|                 | sertralina                    | ↓               | ↑               | ↓49%           | ↓               | ↓39% | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
| IRSN            | duloxetina                    | ↑ <sup>1</sup>  | ↑               | ↑ <sup>1</sup> | ↑ <sup>1</sup>  | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | venlafaxina                   | ↑               | ↑               | ↑              | ↑               | ↓    | ↓   | ↓   | ↔   | D   | ↔   | ↑               | ↔   |
| ATC             | amitriptilina                 | ↑ <sup>1</sup>  | ↑               | ↑              | ↑ <sup>1</sup>  | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | clomipramina                  | ↑ <sup>1</sup>  | ↑               | ↑              | ↑               | ↓    | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | desipramina                   | ↑ <sup>1</sup>  | ↑               | ↑              | 15%             | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | doxepina                      | ↑               | ↑               | ↑              | ↑               | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | imipramina                    | ↑ <sup>1</sup>  | ↑               | ↑              | ↑ <sup>1</sup>  | ↓    | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | norriptilina                  | ↑ <sup>1</sup>  | ↑               | ↑              | ↑ <sup>1</sup>  | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | trimipramina                  | ↑               | ↑               | ↑              | ↑               | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
| ATeC            | nasprolina                    | ↑               | ↑               | ↑              | ↑               | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | mianserina                    | ↑               | ↑               | ↑              | ↑               | ↓    | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | mirtazapina                   | ↑               | ↑               | ↑              | ↑               | ↓    | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |
| Outros          | bupropiona                    | ↓               | ↔               | ↓              | ↓57%            | ↓55% | ↔   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑?              | ↔   |
|                 | lamotrigina                   | ↓32%            | ↔               | ↓              | ↓50%            | ↓    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔               | ↔   |
|                 | nefazodona                    | ↑               | ↑               | ↑              | ↑               | ↓E   | ↓E  | ↓E  | E   | E   | ↔   | ↑               | ↔   |
|                 | extrac. óleo de erva São João | D               | D               | D              | D               | D    | D   | D   | D   | D   | D   | D               | D?  |
|                 | trazodona                     | ↑               | ↑               | ↑              | ↑               | ↓    | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑               | ↔   |

**Legenda**

- ↑ potencial elevação da exposição ao antidepressivo
- ↓ potencial diminuição da exposição ao antidepressivo
- ↔ sem efeito significativo
- D potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E potencial elevação da exposição de um medicamento ARV
- ↑<sup>1</sup> recomenda-se monitorização do traçado ECG
- ↑<sup>1?</sup> o RCM americano recomenda que a coadministração deve ser evitada uma vez que não existem dados suficientes para uma recomendação. Os números referem-se à diminuição da AUC do antidepressivo conforme observado em estudos de interação medicamentosas.

**ISRS** inibidores seletivos da recaptação da serotonina  
**IRSN** inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina  
**ATC** antidepressivos tricíclicos  
**ATeC** antidepressivos tetracíclicos

**Legenda de cores**

- sem interação com relevância clínica.
- estes medicamentos não devem ser coadministrados
- potencial interação que pode exigir ajuste de dose ou monitorização apertada
- potencial interação com baixa intensidade prevista (aumento da AUC < 2 ou redução da AUC < a 50%). Não se recomenda o ajuste da dose a priori exceto se o medicamento tiver um intervalo terapêutico estreito.

**Nota:** a diferença de cores usada para graduar o significado clínico da interação medicamentosa é baseada na <http://www.hjc-mcgill.ca/cphs.org> (Universidade de Liverpool). Informação adicional sobre dados farmacocinéticos, interações medicamentosas e ajuste de doses pode ser encontrada no website referido anteriormente.

Fonte: adaptado de EACS Guidelines, versão 8.1, 2017

## Interações medicamentosas entre anti-hipertensivos e ARV

| Anti-hipertensivos                       | ATV/r              | DRV/c | DRV/r | LPV/r | EFV | ETV | NVP | RPV | MVC | DTG | EVG/c | RAL | ABC | FTC | 3TC | TAF | TDF | AZI |
|------------------------------------------|--------------------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>IECAs</b>                             | clizapril          | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | enalapril          | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | lisinopril         | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | perindopril        | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | quinapril          | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | ramipril           | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
| <b>ARA</b>                               | trandolapril       | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | candesartan        | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | irbesartan         | ↓     | ↔     | ↓     | ↓   | ↑   | ↑   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | losartan           | ↓     | ↔     | ↓     | ↓   | ↑   | ↑   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | olmesartan         | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | telmisartan        | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
| <b>Bloqueadores β</b>                    | valsartan          | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | atenolol           | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | bisoprolol         | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | carvedilol         | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | metoprolol         | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | propranolol        | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
| <b>Bloqueadores dos canais de cálcio</b> | amlodipina         | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | diltiazem          | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | E   | E   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | felodipina         | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | lacidipina         | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | lercandipina       | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | nicaropina         | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | E   | E   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | nifedipina         | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | nisoldipina        | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
| <b>Dietéticos</b>                        | verapamil          | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | E   | E   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | E   |
|                                          | amilorida          | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
| <b>Outros</b>                            | bendroflumetiazida | ?     | ?     | ?     | ?   | ?   | ?   | ?   | ?   | ?   | ?     | ?   | ?   | ?   | ?   | ?   | ?   | ?   |
|                                          | clortalidona       | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | furosemida         | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | E   |
|                                          | indapamida         | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
| <b>Outros</b>                            | torasemida         | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|                                          | oxazolisina        | ↑     | ↑     | ↑     | ↑   | ↓   | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
| <b>Outros</b>                            | espironolactona    | ↔     | ↔     | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |

Fonte: adaptado de EACS Guidelines, versão 8.1, 2017

### Interações medicamentosas entre analgésicos e ARV

| Analgésicos                     | ATV/r | DRV/c | DRV/r | LPV/r | EFV | ETV | NVP  | RPV | MVC | DTG | EVG/c | RAL | ABC  | FTC | 3TC | TAF | TDF | AZT |
|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|------|-----|-----|-----|-------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>analgésicos não opioides</b> |       |       |       |       |     |     |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| aspirina                        | ++    | ++    | ++    | ++    |     |     |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| celecoxib                       | ++    | ++    | ++    | ++    | ↑   | ↑   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| ciclofenac                      | ++    | ++    | ++    | ++    | ↑   | ↑   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| ibuprofeno                      | ++    | ++    | ++    | ++    | ↑   | ↑   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| ác. mefenâmico                  | ++    | ++    | ++    | ++    | ↑   | ↑   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| naproxeno                       | ++    | ++    | ++    | ++    | ↑   | ↑   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| nimesulide                      | ++    | ++    | ++    | ++    | ↑   | ↑   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| paracetamol                     | ++    | ++    | ++    | ++    |     |     |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| piroxicam                       | ++    | ++    | ++    | ++    | ↑   | ↑   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| <b>analgésicos opioides</b>     |       |       |       |       |     |     |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| alfentanil                      | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓   | ↓   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| buprenorfina                    | 167%  | ↑     | ↑     | ↑     | ↓   | ↓   | 126% |     |     |     |       |     | 135% |     |     |     |     |     |
| codeína                         | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓   | ↓   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| clidrocodeína                   | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓   | ↓   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| fentanil                        | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓   | ↓   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| metadona                        | ↓     | ↑     | 16%   | 53%   | 52% | 16% | 100% | 16% |     |     |       |     | 17%  |     |     |     |     |     |
| morfina                         | ↓     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓   | ↓   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| oxicodona                       | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓   | ↓   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| petidina                        | ↓     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓   | ↓   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| sufentanil                      | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓   | ↓   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |
| tramadol                        | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓   | ↓   |      |     |     |     |       |     |      |     |     |     |     |     |

**Legenda**

- ↑ potencial elevação da exposição ao analgésico
- ↓ potencial diminuição da exposição ao analgésico
- ± sem efeito significativo
- D potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
- E potencial elevação da exposição de um medicamento ARV
- ⊠ significado clínico desconhecido. Usar a dose mínima recomendada em particular nas pessoas com fatores de risco para DCV, em risco de desenvolver complicações gastrointestinais, com insuficiência renal ou hepática e idosos.
- ⊠ toxicidade hematológica aditiva potencial
- ⊠ [medicamento original] sem alteração mas [metabólitos] aumentados
- ⊠ ambos os medicamentos podem potencialmente prolongar o intervalo QT; recomenda-se a monitorização do traçado ECG
- ⊠ diminuição potencial do efeito analgésico devido a redução da conversão do metabólito ativo
- ⊠ [medicamento original] diminui e aumenta [metabólito neurotóxico]
- ⊠ [medicamento original] diminui e sem alteração em [metabólitos ativos]
- ⊠ potencial risco de nefrotoxicidade, que pode aumentar caso uso prolongado de AINEs, existe condição pré-existente de disfunção renal, a pessoa tenha baixo peso ou receba outros medicamentos que aumentem a concentração plasmática do TDF. O uso concomitante de AINEs e TDF requer monitorização da função renal.

Os números referem-se à diminuição da área sob a curva do analgésico conforme observado em estudos de interação medicamentosas.

**Legenda de cores**

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser coadministrados
- potencial interação que pode exigir ajuste de dose ou monitorização apertada
- potencial interação com baixa intensidade prevista (aumento da AUC < 2 ou redução da AUC < a 50%). Não se recomenda o ajuste da dose a priori exceto se o medicamento tiver um intervalo terapêutico estreito.

**Comentário:** a diferença de cores usada para graduar o significado clínico da interação medicamentosas é baseada na <http://www.pdr-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool). Informação adicional sobre dados farmacocinéticos, interações medicamentosas e ajuste de doses pode ser encontrada no website referido anteriormente.

Fonte: adaptado de EACS Guidelines, versão 8.1, 2017

## Interações medicamentosas entre contraceptivos/terapia hormonal de substituição e ARV

|              |                            | ATV/r | DRV/c | DRV/r | LPV/r | EFV | ETV  | NVP  | RPV  | MVC  | DTG  | EVG/c | RAL   | ABC  | FTC | 3TC | TAF | TDF | AZT |    |
|--------------|----------------------------|-------|-------|-------|-------|-----|------|------|------|------|------|-------|-------|------|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Estrogênicos | etinilestradiol            | ↓19%  | ↑     | ↑44%  | ↓42%  | ↓   | ↑22% | ↓20% | ↑14% | **   | ↑3%  | ↓25%  | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |
|              | estradiol                  | ↓     | ↑     | ↑     | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | **   | **   | **   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |
| Progestinas  | desogestrel                | ↑†    | ↑†    | ↑†    | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | **   | **   | **   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |
|              | drospirenona               | ↑†    | ↑†    | ↑†    | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | **   | **   | **   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |
|              | dihidrogesterona           | ↑†    | ↑†    | ↑†    | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | **   | **   | **   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |
|              | etonogestrel               | ↑†    | ↑†    | ↑†    | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | **   | **   | **   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |
|              | gestodeno                  | ↑†    | ↑†    | ↑†    | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | **   | **   | **   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |
|              | levonorgestrel             | ↑†    | ↑†    | ↑†    | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | **   | **   | **   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  | ** |
|              | medroxiprogesterona (IM)   | **    | **    | **    | **    | **  | **   | **   | **   | **   | **   | **    | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  | ** |
|              | medroxiprogesterona (oral) | ↑†    | ↑†    | ↑†    | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | **   | **   | **   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |
|              | norelgestromin             | ↑†    | ↑†    | ↑†    | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | **   | **   | **   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |
|              | norelisterona              | ↓     | ↑     | ↑14%  | ↑17%  | ↓   | ↓    | ↓    | ↓15% | ↓19% | ↑11% | **    | ↑     | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |
|              | norgestimate               | ↓85%  | ↑     | ↑     | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | ↓    | **   | **   | **    | ↑126% | ↑14% | **  | **  | **  | **  | **  |    |
| norgestrel   | ↑†                         | ↑†    | ↑†    | ↓     | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | **   | **   | **   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  |     |    |
| Outros       | levonorgestrel (EC)        | ↑†    | ↑†    | ↑†    | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | **   | **   | **   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |
|              | mitopristone               | ↑†    | ↑†    | ↑†    | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | E    | E    | ↑†   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |
|              | ulipristal                 | ↑†    | ↑†    | ↑†    | ↓     | ↓   | ↓    | ↓    | **   | **   | **   | ↑     | **    | **   | **  | **  | **  | **  | **  |    |

### Legenda

- ↑ potencial elevação da exposição ao hormônio
  - ↓ potencial diminuição da exposição ao hormônio
  - \*\* sem efeito significativo
  - D potencial diminuição da exposição de um medicamento ARV
  - E potencial elevação da exposição de um medicamento ARV
  - (I) O ATV não potencializado aumentou a AUC do etinilestradiol em 48%. Não usar mais do que 30 µg de etinilestradiol quando coadministrado com ATV não potencializado e pelo menos 35 µg de etinilestradiol quando coadministrado com ATV
  - (II) Estão recomendados meios contraceptivos adicionais ou alternativos ou, se usado como terapia hormonal de substituição, monitorizar sinais de deficiência de estrogênio
  - (III) O uso de implantes ou anéis vaginais não está recomendado em mulheres em tratamento prolongado com outros fármacos indutores das enzimas hepáticas
  - (IV) Sem efeito na exposição ao etinilestradiol, contudo os níveis de progesterona coadministrada estavam muito diminuídos. Deve ser usado um método de barreira adicionalmente à contraceção oral
  - (V) O RCM Europeu refere que um contraceptivo deve conter pelo menos 30 µg de etinilestradiol
  - (VI) Monitorizar sinais de deficiência de estrogênicos
  - (VII) Aumento da conversão para o metabólito ativo etonogestrel
  - (VIII) Quando usado na pílula combinada, o componente de estrogênio é reduzido. Dada a ausência de dados clínicos sobre a sua eficácia contraceptiva, deve ser usado com precaução e estão indicados métodos contraceptivos adicionais
  - (IX) Deve ser usado um método de barreira eficaz adicionalmente à contraceção oral
  - (X) O norelgestromin é combinado com o etinilestradiol e administrado através de adesivo transdérmico. Foi demonstrada a redução do etinilestradiol, o que pode comprometer a eficácia contraceptiva, deve ser usado com precaução e estão indicados métodos contraceptivos adicionais
  - (XI) O ATV não potencializado aumentou a AUC da norelisterona em 2,1 vezes
  - (XII) Usar 3 mg como dose única na contraceção de emergência. A notar: a duplicação da dose padrão não está licenciada e há evidência limitada quanto a sua eficácia
  - (XIII) Poderá reduzir a eficácia da pílula contraceptiva de emergência
  - (XIV) Uma vez que não existem dados suficientes para fazer uma recomendação quanto ao uso de DRV/c com o progestagênio combinado ou simples, oral ou implantável, deve ser usada uma forma alternativa de contraceção
  - (XV) Os números referem-se à diminuição ou aumento da AUC do fármaco não TAR conforme observado em estudos de interação medicamentosas
- Comentário:** Aplicação transdérmica: o metabolismo de primeira passagem é evitado, ainda assim existe metabolismo hepático pelo que existe risco de interação medicamentosas. Aplicação intra-uterina: o hormônio (ex. levonorgestrel) é liberado diretamente no órgão-alvo antes de ser absorvido para a circulação sistêmica, pelo que é menos provável que seja afetado pela TARV

### Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser coadministrados
- potencial interação que pode exigir ajuste de dose ou monitorização estreita
- potencial interação com baixa intensidade prevista (aumento da AUC < 2 ou redução da AUC < a 50%). Não se recomenda o ajuste da dose a priori exceto se o medicamento tiver um intervalo terapêutico estreito.

**Comentário:** a diferença de cores usada para graduar o significado clínico da interação medicamentosas é baseada na <http://www.hca-druginteractions.org> (Universidade de Liverpool). Informação adicional sobre dados farmacocinéticos, interações medicamentosas e ajuste de doses pode ser encontrada no website referindo anteriormente.

Fonte: adaptado de EACS Guidelines, versão 8.1, 2017

### Interações medicamentosas entre corticoides e ARV

| Corticóide                        |                       | ATV/r | DRV/c | DRV/r | LPV/r | EFV   | ETV | NVP | RPV | MVC | DTG | EVG/c | RAL | A3C | FTC | 3TC | TAF | TDF | ZDV |
|-----------------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Inalado, oral, tópico ou injetado | beclometasona inalada | ↑     | ↑?    | ↓     | ↑     | →     | →   | →   | →   | →   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | betametasona          | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓     | ↓   | ↓   | D   | D   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | budesonido inalado    | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓     | ↓   | ↓   | →   | →   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | clobetasol tópico     | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | →     | →   | →   | →   | →   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | dexametasona          | ↑ D   | ↑ D   | ↑ D   | ↑ D   | ↓ D   | ↓ D | ↓ D | D   | D   | →   | ↑ D   | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | fluciclonolona tópica | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | →     | →   | →   | →   | →   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | fluticasona inalada   | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓     | ↓   | ↓   | →   | →   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | hidrocortisona oral   | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓     | ↓   | ↓   | →   | →   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | hidrocortisona tópica | →     | →     | →     | →     | →     | →   | →   | →   | →   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | metilprednisolona     | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓     | ↓   | ↓   | →   | →   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | mometasona inalada    | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓     | ↓   | ↓   | →   | →   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | prednisolona oral     | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓ 40% | ↓   | ↓   | →   | →   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | prednisolona          | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓ 40% | ↓   | ↓   | →   | →   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |
|                                   | triamcinolona         | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓     | ↓   | ↓   | →   | →   | →   | ↑     | →   | →   | →   | →   | →   | →   | →   |

**Legenda**

- ↑ potencial elevação da exposição ao corticoide
- ↓ potencial diminuição da exposição ao corticoide
- sem efeito significativo
- D potencial diminuição da exposição a ARV
- E potencial elevação da exposição a ARV

1. A coadministração de RTV (100mg 2x / dia) aumentou as concentrações do metabólito ativo (beclometasona-17-monopropionato) mas não foi observado qualquer efeito sobre a função da supra-renal. Justifica-se mesmo assim precaução, uso da menor dose possível de corticoide e monitorização de efeitos adversos.

2. O DRV/r diminuiu a exposição ao metabólito ativo (beclometasona-17-monopropionato), não foi observado qualquer efeito significativo sobre a função da supra-renal.

3. Risco de níveis elevados de corticoide, síndrome de Cushing e supressão da supra-renal. Este risco está presente na administração oral, injetável, tópica, inalada e sob a forma de gotas oftálmicas.

4. O grau de absorção percutânea é determinado por múltiplos fatores, como o grau de inflamação e alteração cutâneas, duração, frequência e superfície de aplicação, uso de roupa protetora.

**Legenda de cores**

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser coadministrados
- potencial interação que pode exigir ajuste de dose ou monitorização estreita.
- potencial interação com baixa intensidade prevista (aumento da AUC < 2 ou redução da AUC < a 50%). Não se recomenda o ajuste da dose a priori exceto se o medicamento tiver um intervalo terapêutico estreito.

**Comentário:** a diferença de cores usada para graduar o significado clínico da interação medicamentosa é baseada na <http://www.hivdruginteractions.org> (Universidade de Liverpool). Informação adicional sobre dados farmacocinéticos, interações medicamentosas e ajuste de doses pode ser encontrada no website referido anteriormente.

Fonte: adaptado de EACS Guidelines, versão 8.1, 2017

## Interações medicamentosas entre antimaláricos e ARV

Efeitos dos ARV nos medicamentos antimaláricos e metabólitos chave.

### Legenda:

Setas indicam o efeito dos ARV nos medicamentos antimaláricos e metabólitos chave

Verde interação sem significado clínico esperado

Laranja potencial interação (considerar tratamento antes de viajar e monitorização farmacológica)

Vermelho interação medicamentosa com relevância clínica, não combinar ou usar com precaução

| Medicamento                                                                                                                                                                                                                                                                         | Metabolismo        | Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave                                                                          | Significado                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Mefloquina (M)</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |                    |                                                                                                                       |                                |
| Metabolismo                                                                                                                                                                                                                                                                         | CYP 3A4            |                                                                                                                       |                                |
| ARV                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave                                                                          | Significado                    |
| ITRNN (EFV, NVP, ETV)                                                                                                                                                                                                                                                               |                    | ↓                                                                                                                     | Não                            |
| RAL, MVC, DTG                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    | →                                                                                                                     | Não                            |
| IP                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | ↑ N° para redução RPO (RTV < 50%)                                                                                     | Potencial                      |
| <b>Artemesina (A)</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |                    |                                                                                                                       |                                |
| Artemesina e o metabólito chave, a dihidroartemesina, são compostos ativos.                                                                                                                                                                                                         |                    |                                                                                                                       |                                |
| Metabolismo                                                                                                                                                                                                                                                                         | CYP 2B6, 3A4, 2C19 |                                                                                                                       |                                |
| ARV                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave                                                                          | Significado                    |
| ITRNN (EFV, NVP, ETV)                                                                                                                                                                                                                                                               |                    | ↓ A & dihidroartemesina<br>A & seus metabólitos reduzem NVP, mas não afetam EFV/ETV                                   | Não usar ou usar com precaução |
| RAL, MVC, DTG                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    | → Ralocid reduz RPO MVC                                                                                               | Potencial                      |
| IP                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | ↑ Aumenta A, monitorizar toxicidade hepática                                                                          | Potencial                      |
| <b>Lumefantrina (L)</b>                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |                                                                                                                       |                                |
| Metabolismo                                                                                                                                                                                                                                                                         | CYP 3A4            |                                                                                                                       |                                |
| ARV                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave                                                                          | Significado                    |
| ITRNN (EFV, NVP, ETV)                                                                                                                                                                                                                                                               |                    | ↓                                                                                                                     | Potencial                      |
| RAL, MVC, DTG                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    | →                                                                                                                     | Não                            |
| IP                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | ↑ LPV aumenta L 2-3x                                                                                                  | Não usar ou usar com precaução |
| <b>Atovaquona (AQ), Proguanil (P)</b>                                                                                                                                                                                                                                               |                    |                                                                                                                       |                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Atovaquona aumenta os níveis de AZT cerca de 35%</li> <li>A sinergia com a atovaquona está relacionada com o proguanil e não com os metabólitos ativos, por conseguinte, presumivelmente, sem efeito de rede na indução/inibição.</li> </ul> |                    |                                                                                                                       |                                |
| Metabolismo                                                                                                                                                                                                                                                                         | CYP 2C19           |                                                                                                                       |                                |
| ARV                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave                                                                          | Significado                    |
| ITRNN (EFV, NVP, ETV)                                                                                                                                                                                                                                                               |                    | ↓ RTV e efavirenz                                                                                                     | Potencial                      |
| RAL, MVC, DTG                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    | →                                                                                                                     | Não                            |
| IP                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | ↓ A & P sofre toxicologia local em crianças, monitorizar sintomas GI                                                  | Potencial                      |
| <b>Desferrioxal</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    |                                                                                                                       |                                |
| Metabolismo                                                                                                                                                                                                                                                                         | N/A                |                                                                                                                       |                                |
| ARV                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave                                                                          | Significado                    |
| ITRNN (EFV, NVP, ETV)                                                                                                                                                                                                                                                               |                    | ↑ Efavirenz                                                                                                           | Potencial                      |
| RAL, MVC, DTG                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    | →                                                                                                                     | Não                            |
| IP                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | →                                                                                                                     | Não                            |
| <b>Clinquina</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                                                                                                                       |                                |
| Metabolismo                                                                                                                                                                                                                                                                         | CYP 3A4, 2D6       |                                                                                                                       |                                |
| ARV                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave                                                                          | Significado                    |
| ITRNN (EFV, NVP, ETV)                                                                                                                                                                                                                                                               |                    | →                                                                                                                     | Não                            |
| RAL, MVC, DTG                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    | →                                                                                                                     | Não                            |
| IP                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | →                                                                                                                     | Não                            |
| <b>Quinino (Q)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    |                                                                                                                       |                                |
| Metabolismo                                                                                                                                                                                                                                                                         | CYP 3A4, 2D6       |                                                                                                                       |                                |
| ARV                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave                                                                          | Significado                    |
| ITRNN (EFV, NVP, ETV)                                                                                                                                                                                                                                                               |                    | ↓ Considerar aumento na dose                                                                                          | Potencial                      |
| RAL, MVC, DTG                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    | →                                                                                                                     | Não                            |
| IP                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | ↑ RTV aumenta Q 4x, considerar reduzir dose, monitorizar toxicidade cardíaca (CAVD), R & Q, privilegiar sulfato de DT | Potencial                      |
| <b>Primaquina</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |                                                                                                                       |                                |
| Metabolismo                                                                                                                                                                                                                                                                         | CYP 1A2, 2D6, 3A4  |                                                                                                                       |                                |
| ARV                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave                                                                          | Significado                    |
| ITRNN (EFV, NVP, ETV)                                                                                                                                                                                                                                                               |                    | ↑ INI                                                                                                                 | Potencial                      |
| RAL, MVC, DTG                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    | →                                                                                                                     | Não                            |
| IP                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | N/A                                                                                                                   |                                |

Fonte: adaptado de EACS Guidelines, versão 8.12017



## Anexo C – Ajuste de dose de ARV em pacientes com disfunção renal

|                   | TFGe (mL/min) <sup>(a)</sup>                |                                |                                                  |                                            | Hemodiálise                                                    |                                                 |
|-------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                   | ≥50                                         | 30-49                          | 10-29                                            | <10                                        |                                                                |                                                 |
| ITRN              | ABC                                         | 300mg 12/12h                   |                                                  | sem necessidade de ajuste de dose          |                                                                |                                                 |
|                   | 3TC                                         | 300mg 1x/dia                   | 150mg 1x/24h                                     | 100mg 1x/dia <sup>(b)</sup>                | 50-25mg 1x/dia <sup>(b)</sup>                                  | 50-25mg 1x/dia <sup>(b)</sup> AD <sup>(c)</sup> |
|                   | TDF <sup>(c)</sup>                          | 300mg 1x/dia                   | 300mg 1x/48h                                     | não recomendado                            |                                                                | 300mg 1x/semana AD <sup>(c)</sup>               |
|                   |                                             |                                |                                                  | 300mg 1x/72-96h, se não houver alternativa | 300mg 1x/semana, se não houver alternativa                     |                                                 |
|                   | AZT                                         | 300mg 12/12h                   | sem necessidade de ajuste de dose                |                                            | 100mg 8/8h                                                     |                                                 |
|                   | ABC/3TC                                     | usar drogas individualmente    |                                                  |                                            |                                                                |                                                 |
|                   | AZT/3TC                                     |                                |                                                  |                                            |                                                                |                                                 |
| TDF/FTC           | 300/200mg 1x/dia                            | 300/200mg 1x/48h               | usar drogas individualmente                      |                                            |                                                                |                                                 |
| ITRNN             | EFV                                         | 600mg 1x/dia                   | Sem necessidade de ajuste de dose                |                                            |                                                                |                                                 |
|                   | ETV                                         | 200mg 12/12h                   |                                                  |                                            |                                                                |                                                 |
|                   | NVP                                         | 200mg 12/12h                   |                                                  |                                            |                                                                |                                                 |
| IP                | ATV/r <sup>(d)</sup>                        | 300/100mg 1x/dia               | Sem necessidade de ajuste de dose <sup>(e)</sup> |                                            |                                                                |                                                 |
|                   | DRV/r                                       | 800/100mg 1x/dia               |                                                  |                                            |                                                                |                                                 |
|                   |                                             | 600/100mg 12/12h               |                                                  |                                            |                                                                |                                                 |
|                   | LPV/r                                       | 400/100mg 12/12h               |                                                  |                                            |                                                                |                                                 |
| TPV/r             | 500/200mg 12/12h                            |                                |                                                  |                                            |                                                                |                                                 |
| <b>OUTROS ARV</b> |                                             |                                |                                                  |                                            |                                                                |                                                 |
|                   | RAL                                         | 400mg 12/12h                   | Sem necessidade de ajuste de dose <sup>(e)</sup> |                                            |                                                                |                                                 |
|                   | DTG                                         | 50 mg 1x/dia                   | Sem necessidade de ajuste de dose                |                                            | Sem dados clínicos; dados de farmacocinética sugerem segurança |                                                 |
|                   | MVC (sem inibidor de CYP3A4) <sup>(f)</sup> | 300mg 12/12h                   | Sem necessidade de ajuste de dose                |                                            |                                                                |                                                 |
|                   | MVC (com inibidor de CYP3A4)                | Se TFG <80mL/min, 150mg 1x/dia |                                                  |                                            |                                                                |                                                 |

Fonte: adaptado de EACS Guidelines, versão 8.1, 2016

<sup>(a)</sup> Usar a fórmula de Cockcroft-Gault: CICr

Homem: clearance de creatinina = [(140 - idade) x peso (kg)] / (creatinina sérica x 72)]

Mulher: clearance de creatinina = [(140 - idade) x peso (kg)] / (creatinina sérica x 72)] x 0,85

<sup>(b)</sup> Dose de ataque de 150mg.

<sup>(c)</sup> Após diálise.

<sup>(d)</sup> Associado à nefrotoxicidade; considerar outro ARV em caso de doença renal pré-existente.

<sup>(e)</sup> Dados disponíveis limitados para pessoas com insuficiência renal; a análise farmacocinética sugere não ser necessário ajuste de dose.

<sup>(f)</sup> Usar com cautela se TFG <30mL/min.

## Anexo D – Ajuste de dose de ARN em pacientes com disfunção hepática

| ITRN             |                                                                                                                                                                                               |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABC</b>       | Child-Pugh classe A: 200mg 2x/dia (usar solução oral)<br>Child-Pugh classe B ou C: contraindicado                                                                                             |
| <b>3TC</b>       | Sem ajuste de dose                                                                                                                                                                            |
| <b>TDF</b>       | Sem ajuste de dose                                                                                                                                                                            |
| <b>AZT</b>       | Reduzir dose em cerca de 50% ou aumentar o intervalo entre doses para o dobro se Child-Pugh classe C                                                                                          |
| ITRNN            |                                                                                                                                                                                               |
| <b>EFV</b>       | Sem ajuste de dose; usar com precaução em pessoas com insuficiência hepática                                                                                                                  |
| <b>NVP</b>       | Child-Pugh classe A: sem ajuste de dose<br>Child-Pugh classe B ou C: contraindicado                                                                                                           |
| <b>ETV</b>       | Child-Pugh classe C: sem dados                                                                                                                                                                |
| IP               |                                                                                                                                                                                               |
| <b>ATV</b>       | Child-Pugh classe B: 300mg 1x/dia<br>Child-Pugh classe C: não recomendado<br>O RTV potenciado (booster) não está recomendado em pessoas com insuficiência hepática (Child-Pugh classe B ou C) |
| <b>DRV</b>       | Child-Pugh classe A ou B: sem ajuste de dose<br>Child-Pugh classe C: não recomendado                                                                                                          |
| <b>LPV/r</b>     | Sem recomendação de dose; usar com precaução em pessoas com insuficiência hepática                                                                                                            |
| <b>TPV</b>       | Child-Pugh classe A: usar com precaução<br>Child-Pugh classe B ou C: contraindicado                                                                                                           |
| IF               |                                                                                                                                                                                               |
| <b>ENF (T20)</b> | Sem ajuste de dose                                                                                                                                                                            |
| Inibidor CCR5    |                                                                                                                                                                                               |
| <b>MVC</b>       | Sem recomendação de dose. As concentrações provavelmente irão aumentar em pessoas com insuficiência hepática                                                                                  |
| INI              |                                                                                                                                                                                               |
| <b>RAL</b>       | Sem ajuste de dose                                                                                                                                                                            |
| <b>DTG</b>       | Child-Pugh classe A ou B: sem ajuste de dose<br>Child-Pugh classe C: sem dados                                                                                                                |

Fonte: adaptado de EACS Guidelines, versão 8.1, 2016

| <b>Escore de Child-Pugh</b>                              |                |                       |                 |
|----------------------------------------------------------|----------------|-----------------------|-----------------|
|                                                          | <b>1 ponto</b> | <b>2 pontos</b>       | <b>3 pontos</b> |
| <b>Encefalopatia<sup>(a)</sup></b>                       | Nenhuma        | Grau 1-2              | Grau 3-4        |
| <b>Ascite</b>                                            | Nenhuma        | Facilmente controlada | Mal controlada  |
| <b>Albumina sérica – g/L (g/dL)</b>                      | >35 (>3,5)     | 30-35 (3,0-3,5)       | <30 (<3,0)      |
| <b>Bilirrubina Total sérica – µmol/L (mg/dL)</b>         | <34 (<2,0)     | 34-51 (2,0-3,0)       | >51 (>3,0)      |
| <b>Bilirrubina Total sérica modificada<sup>(b)</sup></b> | <4 mg/dL       | 4-7 mg/dL             | >7 mg/dL        |
| <b>Tempo de protrombina (segundos de prolongamento)</b>  | 0-4            | 4-6                   | >6              |
| <b>INR</b>                                               | <1,7           | 1,7-2,3               | >2,3            |

Fonte: Adaptado de Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents/DHHS/2016.

<sup>(a)</sup> Gradação da encefalopatia:

Grau 1: falta de atenção, euforia, ansiedade, desempenho prejudicado, distúrbios do sono

Grau 2: letargia, desorientação leve tempo-espaço, mudança súbita personalidade, asterixis

Grau 3: sonolento, mas responsivo a estímulos, confusão e desorientação importante, comportamento bizarro, asterixis

Grau 4: Coma

<sup>(b)</sup> Bilirrubina total modificada é utilizada em pacientes com síndrome de Gilbert ou que estão em uso de indinavir ou atazanavir

| <b>Classificação Child-Pugh</b> | <b>Soma do escore de Child-Pugh</b> |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| Classe A                        | 5-6 pontos                          |
| Classe B                        | 7-9 pontos                          |
| Classe C                        | >9 pontos                           |

Fonte: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents/DHHS/2016.

## **Anexo E – Boletim epidemiológico, indicadores e dados básicos de HIV/aids**

O Boletim Epidemiológico HIV/Aids do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde (MS), é publicado anualmente e apresenta informações e análises sobre os casos de HIV/aids no Brasil, regiões, estados e capitais, de acordo com os principais indicadores epidemiológicos e operacionais estabelecidos.

*Para obter o Boletim Epidemiológico mais recente, acesse <<http://www.aids.gov.br/biblioteca>>.*

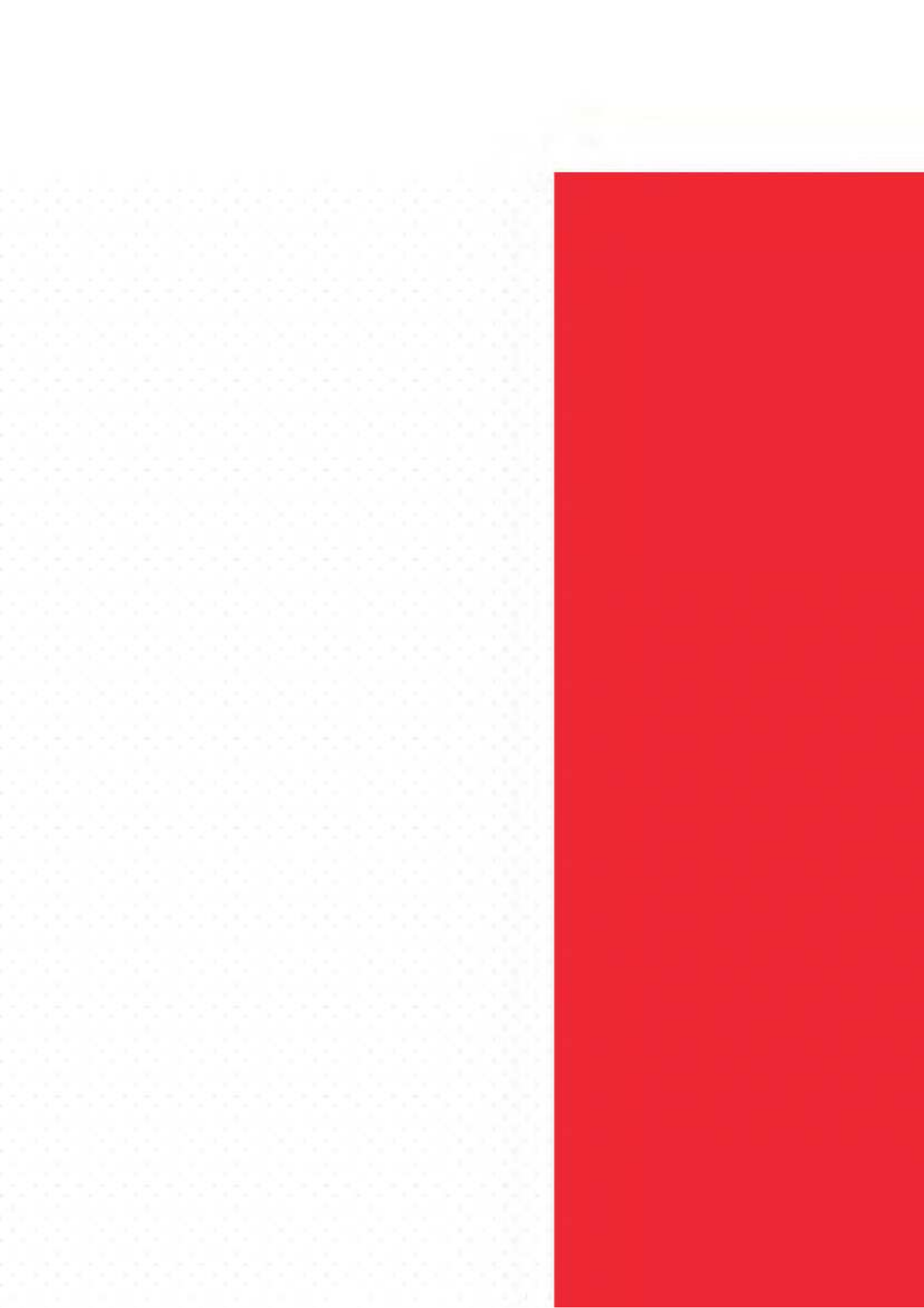
O DIAHV também disponibiliza os dados básicos de aids dos 5.570 municípios do Brasil. O objetivo é subsidiar os gestores estaduais e municipais com informações para formulação, gestão e avaliação de políticas e ações públicas para a resposta à epidemia de HIV/aids.

O conjunto de indicadores foi construído tendo como fontes de dados as notificações compulsórias de HIV/aids e sífilis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), os registros dos casos no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel) e Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) e dados obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), além de dados populacionais dos censos demográficos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), disponíveis no site do DataSUS.

São apresentados dados sobre:

- › População residente, segundo grupos específicos;
- › Número de nascimentos;
- › Casos de aids, segundo características específicas (raça/cor, escolaridade, categoria de exposição);
- › Óbitos por aids;
- › Taxa de detecção de casos de aids;
- › Razão de sexos;
- › Taxa de gestantes infectadas pelo HIV; e
- › Coeficientes de mortalidade por aids.

*Para acessar aos indicadores e dados básicos de HIV/aids de seu estado ou município, acesse <<http://indicadores.aids.gov.br/>>.*



#### ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS DA PUBLICAÇÃO

Capa:

Formato: A4 – 4 pg

Cor: 4/4

Papel: Supremo Couchê Fosco 320 g

Encadernação: Canoa

Acabamento: BOPP

Miolo:

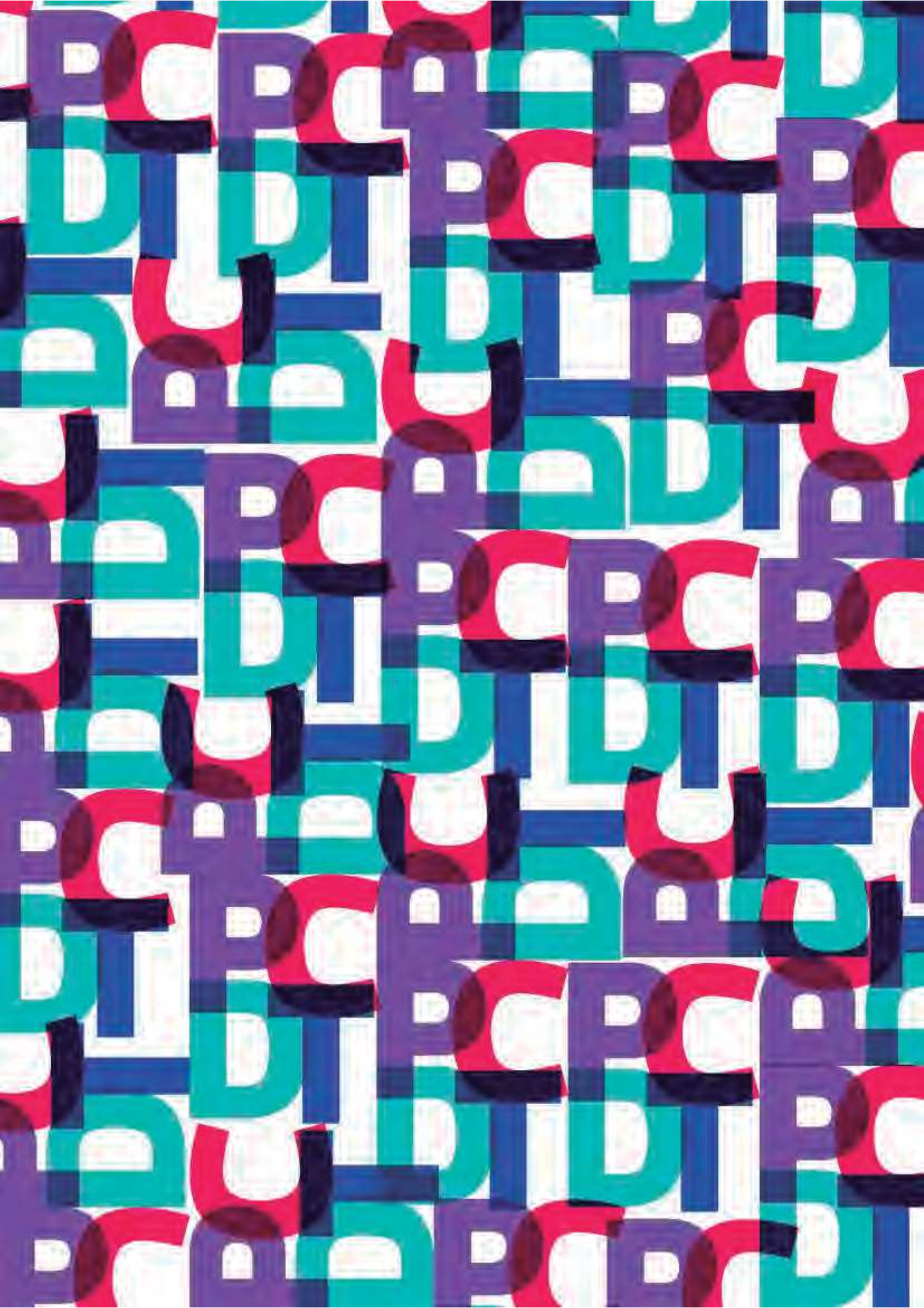
Formato: A4 – 412 pg

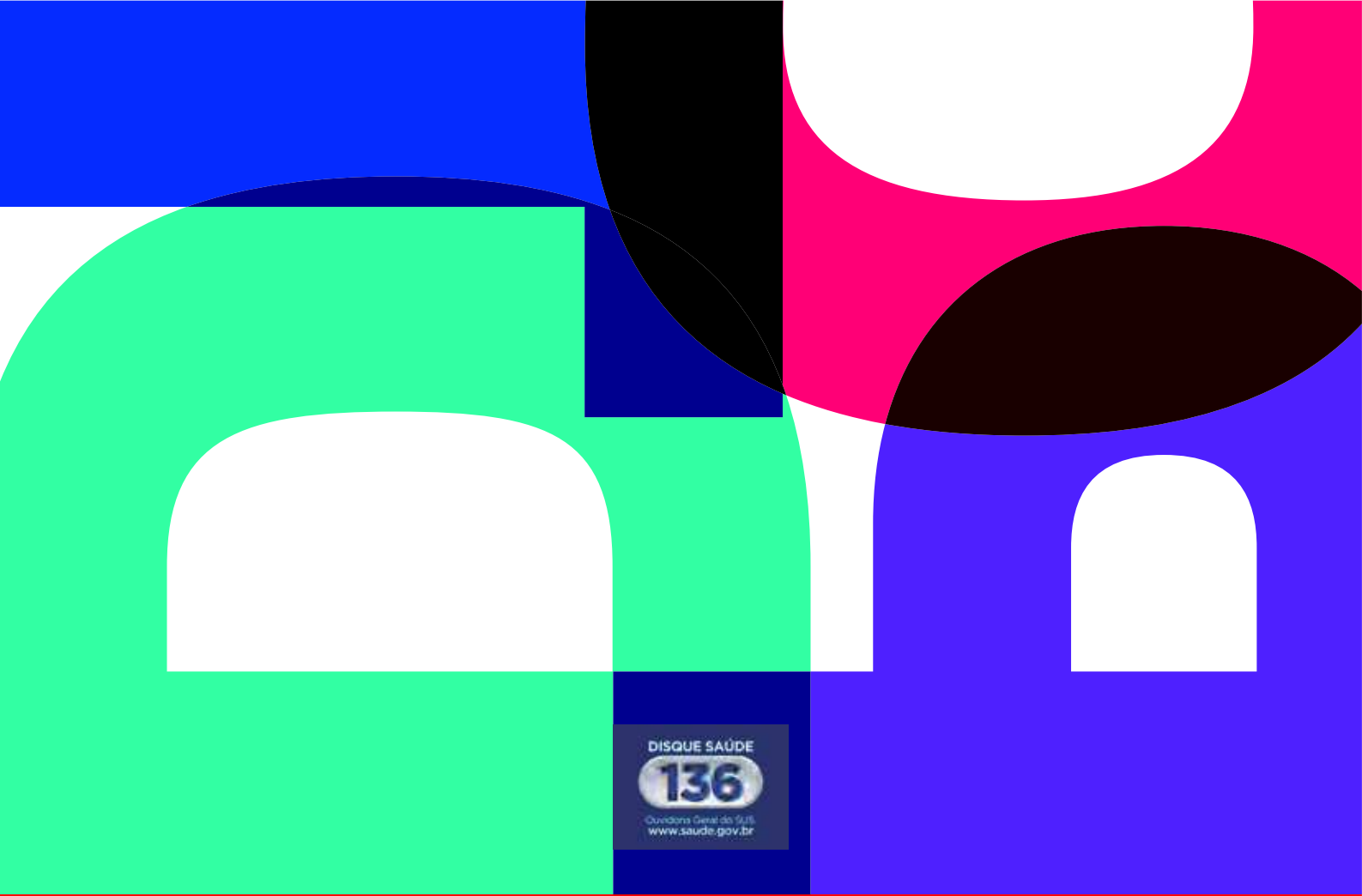
Cor: 4/4

Papel: Off set 90 g/m<sup>2</sup>

Gráfica:

Tiragem: 5.000





Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)



Cooperação  
Representação  
no Brasil

MINISTÉRIO DA  
**SAÚDE**