

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

**Recomendações
para terapia anti-retroviral
em adultos e adolescentes
infectados pelo HIV
2007/2008**

Documento preliminar

**Brasília - DF
2007**

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	5
1 - METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS ENSAIOS CLÍNICOS DE TERAPIA ANTI-RETROVIRAL	7
2 - SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA	12
ESPECTRO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HIV-1.....	12
SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA	13
LATÊNCIA CLÍNICA E FASE SINTOMÁTICA	15
SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA	16
3 – DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV	17
JANELA IMUNOLÓGICA	18
FATORES BIOLÓGICOS QUE CAUSAM RESULTADOS FALSO-POSITIVOS NA PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-HIV	19
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV	20
DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV UTILIZANDO-SE OS TESTES RÁPIDOS	20
4 - ABORDAGEM INICIAL DO ADULTO INFECTADO PELO HIV E IMUNIZAÇÕES	34
CONSULTAS INICIAIS.....	34
HISTÓRIA E EXAME FÍSICO INICIAIS	35
PREVENÇÃO	38
AVALIAÇÃO LABORATORIAL INICIAL	38
IMUNIZAÇÕES.....	41
5 - ADESÃO AO TRATAMENTO	45
6 – CRITÉRIOS PARA INÍCIO DE TRATAMENTO.....	52
QUANDO INICIAR O TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL	53
7 - ESCOLHA DO ESQUEMA INICIAL (COMO INICIAR).....	57
COM QUE ESQUEMAS DEVE SER INICIADA A TERAPIA?	57
COM QUE DROGAS DEVE SER INICIADA A TERAPIA?	59
<i>Escolha da dupla de ITRN.....</i>	59
<i>Escolha do ITRNN.....</i>	62
<i>Escolha do IP</i>	63
<i>Aconselhamento, orientações, seguimento clínico e laboratorial após o início do tratamento.....</i>	66
<i>Efeitos adversos mais comuns nas primeiras semanas de tratamento anti-retroviral</i>	68
<i>Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (IRIS).....</i>	70
<i>Genotipagem pré-tratamento</i>	71
<i>Terapia dupla</i>	72
8 - FALHA DE TRATAMENTO E TERAPIA DE RESGATE	77
CARACTERIZAÇÃO DE FALHA TERAPÊUTICA	77
CAUSAS DE FALHA TERAPÊUTICA	80

TESTE DE GENOTIPAGEM.....	81
PRINCÍPIOS GERAIS DA TERAPIA DE RESGATE	85
SITUAÇÕES/ DROGAS ESPECIAIS	91
<i>Manejo da falha terapêutica sem teste de genotipagem.....</i>	<i>91</i>
<i>Enfuvirtida</i>	<i>94</i>
<i>Duplo IP</i>	<i>97</i>
<i>Darunavir.....</i>	<i>97</i>
<i>Pacientes sem alternativas terapêuticas</i>	<i>99</i>
<i>Interrupção do tratamento.....</i>	<i>100</i>
9 - MANEJO DA TOXICIDADE DO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL.....	109
DISLIPIDEMIA, RISCO CARDIOVASCULAR, HIPERTENSÃO ARTERIAL E SÍNDROME METABÓLICA ...	110
FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS	118
DIABETES MELLITUS.....	119
LIPODISTROFIA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO HIV	121
NEFROTOXICIDADE.....	122
HEPATOTOXICIDADE	125
EFEITOS ADVERSOS NEURO-PSIQUIÁTRICOS DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL.....	126
<i>Sistema nervoso central</i>	<i>126</i>
<i>Sistema nervoso periférico.....</i>	<i>127</i>
TOXICIDADE MITOCONDRIAL	129
<i>Miopatia</i>	<i>129</i>
<i>Lipoatrofia.....</i>	<i>130</i>
<i>Esteatose hepática</i>	<i>130</i>
<i>Hiperlactatemia e acidose láctica.....</i>	<i>131</i>
10 - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTI-RETROVIRAIS, OUTROS MEDICAMENTOS, FITOTERÁPICOS, ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS.....	133
INTERAÇÕES ENTRE ANTI-RETROVIRAIS	133
<i>Tenofovir (TDF).....</i>	<i>134</i>
<i>Efavirenz (EFZ).....</i>	<i>135</i>
<i>Nevirapina (NVP)</i>	<i>135</i>
<i>Lopinavir/r (LPV/r).....</i>	<i>136</i>
<i>Atazanavir/r (ATV/r).....</i>	<i>136</i>
INTERAÇÕES ENTRE ANTI-RETROVIRAIS E OUTROS MEDICAMENTOS.....	137
INTERAÇÕES ENTRE ANTI-RETROVIRAIS, ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS.....	146
<i>Álcool.....</i>	<i>146</i>
<i>Cocaína.....</i>	<i>148</i>
<i>Maconha.....</i>	<i>148</i>
<i>MDMA (ecstasy).....</i>	<i>148</i>
<i>Anfetaminas</i>	<i>149</i>
11. CO-MORBIDADES E CO-INFECÇÕES	151
CO-INFECÇÃO HIV E HEPATITES B E C	151
<i>Co-infecção HIV/HCV.....</i>	<i>152</i>
<i>Co-infecção HIV/HBV.....</i>	<i>157</i>
CO-INFECÇÃO HIV/TB.....	161
<i>Epidemiologia</i>	<i>161</i>
<i>Diagnóstico.....</i>	<i>161</i>
<i>Uso de anti-retrovirais na co-infecção HIV/TB.....</i>	<i>162</i>
<i>Manejo de pacientes experimentados em TARV.....</i>	<i>165</i>
<i>Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (IRIS) ou reação paradoxal</i>	<i>171</i>
DOENÇAS CARDIOVASCULARES PRÉ-EXISTENTES, DISLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS E DIABETES	174
CO-INFECÇÃO HIV/HTLV (I-II)	174
DOENÇA DE CHAGAS.....	177
LEISHMANIA.....	181
<i>Leishmaniose Visceral</i>	<i>181</i>
<i>Leishmaniose Tegumentar</i>	<i>184</i>
NEOPLASIAS MAIS FREQUENTES EM HIV E AIDS	185
<i>Sarcoma de Kaposi.....</i>	<i>185</i>

<i>Linfoma não Hodgkin</i>	187
<i>Linfoma primário cerebral</i>	188
<i>Neoplasia anal</i>	189
<i>Câncer cervical invasivo</i>	189
MALÁRIA	195
12 - PROFILAXIA DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS	197
PNEUMOCISTOSE	198
TUBERCULOSE	199
TOXOPLASMOSE	200
CANDIDÍASE ORO-ESOFÁGICA	200
CRÍPTOCOCOSE	201
CITOMEGALOVIROSE	201
HISTOPLASMOSE	201
COMPLEXO MYCOBACTERIUM AVIUM	202
ANEXO A - CUSTO DO TRATAMENTO DOS ANTI-RETROVIRAIS	207

INTRODUÇÃO

Desde 1996, ano da publicação da Lei 9.313 (Lei Sarney), o Ministério da Saúde vem garantindo o tratamento com anti-retrovirais a todos os portadores de HIV que se enquadram nas recomendações terapêuticas vigentes no Brasil. Estas recomendações são revistas e atualizadas sempre que surgem novas drogas ou que as evidências demonstram necessidade de mudança no manejo das mesmas. No cumprimento do acesso universal ao tratamento anti-retroviral, até o final deste ano serão cerca de 180.000 pessoas recebendo esse tratamento no país.

De fato, a recente história de ampla utilização da terapia anti-retroviral altamente ativa em nosso país, resultou na reconhecida melhora nos indicadores de morbidade, mortalidade e qualidade de vida dos brasileiros que realizam tratamento para o HIV e aids. Por outro lado, contribuiu para o desenvolvimento do perfil crônico-degenerativo assumido pela doença na atualidade. Parte das pessoas que estão em uso de TARV há mais tempo, convivem com efeitos da toxicidade dos medicamentos, como por exemplo a lipodistrofia, com condições concomitantes, como a Hepatite B ou C e/ou com variantes virais resistentes ao tratamento.

Nesse cenário, o Programa Nacional de DST e Aids (PN-DST/AIDS) do Ministério da Saúde e o Comitê Assessor em Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes, buscaram nos princípios da equidade e da integralidade, fortalecer a resposta nacional a epidemia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Em consonância com estes paradigmas, foi elaborado um protocolo mais integral e renovado, capaz de indicar rotinas que qualifiquem e atualizem o enfrentamento da epidemia aos desafios contemporâneos e emergentes, preparando o sistema de saúde para a segunda década de acesso universal ao tratamento anti-retroviral.

Em novembro de 2006, o PN-DST/AIDS reuniu o Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral de Adultos e Adolescentes, constituído por gestores, por representantes da academia, de serviços especializados, do governo e da sociedade civil, com o objetivo de discutir modificações no processo de

atualização das *Recomendações em Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes* para os anos de 2007 e 2008. Desde então, foram adotadas estratégias de manejo com eventuais conflitos de interesses e utilizada metodologia de análise crítica dos setenta mais importantes ensaios clínicos em terapia anti-retroviral disponíveis na literatura.

A ampliação do escopo do documento de 2007 e 2008 foi possível pela divisão do Comitê em quatro subcomitês voltados para os mais importantes temas do tratamento na atualidade: a) Terapia inicial; b) Manejo da resistência; c) Toxicidade; d) Co-morbidades. Os subcomitês iniciaram então um intenso processo de discussão da estrutura dos doze capítulos que compõem o documento, detalhando as recomendações em cada item desenvolvido.

Na definição das novas recomendações foram considerados os mais recentes avanços no campo do tratamento anti-retroviral, no manejo da toxicidade e das condições concomitantes mais freqüentes, considerando os medicamentos atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

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

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

1 - METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS ENSAIOS CLÍNICOS DE TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

Com o objetivo de contribuir para a sistematização da atualização do texto do Consenso de Terapia Anti-retroviral (TARV) em Adultos, foi realizada uma busca bibliográfica de ensaios clínicos de TARV acompanhada de uma análise crítica dos artigos, conforme descrito a seguir.

Foram consultadas as seguintes bases de dados: PUBMED e Cochrane Collaboration. A estratégia de busca no PUBMED envolveu os seguintes unitermos: "anti-retroviral agents", "antiviral agents", "randomized controlled trial". Sempre que possível, foram considerados os ensaios clínicos randomizados fase III ou IV com tempo de seguimento não inferior a 24 semanas, com controle ativo ou placebo, envolvendo dois ou mais braços, avaliando terapia tripla definida como a combinação envolvendo 2 Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos Nucleosídeos (ITRN) + 1 Inibidor da Transcriptase Reversa Não-análogos (ITRNN); 3 ITRN; 2 ITRN + 1 ou mais Inibidor da Protease (IP), associado ou não a ritonavir, e 3 ITRNN, com pelo menos 30 pacientes em cada grupo de tratamento, apresentando infecção crônica pelo HIV. Somente ensaios clínicos randomizados publicados em revistas científicas de circulação internacional baseadas em *peer-review*, foram considerados. Estudos observacionais ou ensaios clínicos não randomizados não publicados apresentados em encontros científicos não foram avaliados. Além disso, revisão manual de publicações e bases eletrônicas envolvendo revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises e artigos de opinião como aqueles publicados na base de dados *Clinical Research Options*.

A partir desta busca, foram selecionados 80 artigos, sendo 45 sobre terapia inicial. Outros artigos selecionados referiam-se a aspectos relativos ao manejo da toxicidade relacionada à TARV, co-infecções, co-morbidades e terapia de resgate.

Para a avaliação dos ensaios clínicos, foi utilizada metodologia de leitura crítica dos mesmos, conforme proposto por Guyatt (1). Desta forma, foram selecionados artigos que apresentavam resultados de estudos experimentais, com randomização dos participantes, e foram observados alguns aspectos

metodológicos importantes para avaliação da validade dos mesmos, além dos resultados. Esses resultados, quando possível, foram também apresentados sob a forma de medidas de impacto, ou seja, a significância clínica, através das reduções de risco relativo e absoluto e do número necessário para tratar. Foi elaborada uma ficha de avaliação dos ensaios clínicos com a apresentação destas informações para cada um dos artigos que foram lidos e uma avaliação da metodologia e do conteúdo do material apresentado. A seguir, estão apresentados alguns comentários sobre estes aspectos metodológicos que foram avaliados.

Os estudos experimentais são os mais adequados para produzir a evidência de que um tratamento deve, ou não, ser utilizado, porque permitem comparar uma intervenção em dois grupos distintos, um que recebe o novo tratamento e o outro que não o recebe (*grupo-controle*, que pode receber placebo ou o tratamento disponível até o momento para a determinada situação em estudo). Para a seleção destes dois grupos, é imprescindível que haja *randomização* dos participantes. A randomização garante que a designação dos participantes para qualquer dos dois grupos tenha sido feita de modo aleatório, sem interferência dos pesquisadores, permitindo o controle de fatores de confusão que poderiam interferir no resultado do estudo. Ela garante que os participantes da pesquisa estão distribuídos de forma semelhante nos grupos quanto a gravidade da doença, a presença ou não de co-morbidades que possam modificar o efeito do tratamento, e até de aspectos desconhecidos que podem interferir com o desfecho da doença.

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

Uma outra fonte de vieses é a avaliação do desfecho durante o seguimento do estudo. Sempre que possível, os pacientes e investigadores

devem ser *cegados* quanto aos grupos de tratamento, porque o conhecimento sobre o tipo de tratamento que está sendo recebido pode influenciar tanto os pacientes quanto os investigadores, de forma sistemática, e comprometer a validade dos resultados. Há evidências de que estudos abertos, ou não cegados, têm estimativa falsamente melhores do efeito do tratamento.

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

Após a consideração dos aspectos acima, avalia-se a significância dos resultados. A significância estatística é indispensável para que um tratamento seja considerado melhor do que o placebo ou outro tratamento, mas a *significância clínica* também não pode ser desprezada. Medidas de magnitude do efeito permitem que seja avaliado o impacto do tratamento nos pacientes com a doença em questão. A *Redução do Risco Absoluto* (RRA) expressa a diferença entre a proporção de pacientes com o desfecho no grupo de tratamento e no grupo-controle. Quanto maior a RRA, maior o benefício do tratamento. Resultados que mostram a magnitude do efeito através da *Redução do Risco Relativo* (RRR) podem dar a impressão subjetiva de um efeito maior do tratamento. Essas estimativas devem vir acompanhadas de um *intervalo de confiança* que permita avaliar sua precisão. Por fim, deve-se calcular o *Número Necessário para Tratar* (NNT), que expressa quantos pacientes necessitam ser tratados por dado período de tempo para se evitar certo desfecho. Quanto menor o NNT, mais importante é o efeito do tratamento. O NNT fornece dados úteis para se comparar diferentes tratamentos. Os cálculos da RRR, RRA e do NNT são apresentados abaixo:

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

Os níveis de evidência e graus de recomendação constantes no texto do consenso foram classificados utilizando-se a Classificação do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford, 2001 (ver a seguir).

Referência bibliográfica

Guyatt GH. Drummond R. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice (Users' Guides to the Medical Literature: a Manual for Evidence-Based Clinical Practice). Chicago, IL: American Medical Association, 2002.

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

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

Graus de Recomendação

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

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

2 - SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

Espectro clínico da infecção pelo HIV-1

A infecção pelo HIV-1 cursa com amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda (que pode ser assintomática, oligossintomática ou se manifestar como síndrome retroviral aguda), até fase avançada da doença com as manifestações definidoras da síndrome da imunodeficiência (aids). Em indivíduos não-tratados, estima-se em 10 anos o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença.

Para estimar o prognóstico e avaliar a indicação de início de terapia anti-retroviral monitora-se a evolução da contagem de linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+) e a quantificação plasmática da carga viral do HIV. A contagem de LTCD4+ é utilizada internacionalmente como marcador do status imunológico dos indivíduos.

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

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

Síndrome Retroviral Aguda

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

Após a transmissão do HIV-1, manifestações clínicas podem ocorrer em cerca de 50 a 90% dos indivíduos. O quadro clínico tem duração de duas a quatro semanas, se assemelha à mononucleose infecciosa (Quadro 1) e cursa com viremia plasmática (carga viral) elevada e queda transitória, mas significativa da contagem de LT-CD4+. O início dos sintomas ocorre duas a quatro semanas após a exposição. Porém, já foi descrito em até 10 meses após a infecção primária. A duração dessa fase sintomática pode ser de sete a dez dias e, raramente, até duas semanas.

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

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

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

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

facial, ou síndrome Guillan-Barré, completam o espectro de manifestações neurológicas nesta fase da doença.

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

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

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

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

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

Adaptado: Niu, 1993

Latência clínica e fase sintomática

O tempo para o desenvolvimento da aids após a soroconversão é em média 10 anos (Bacchetti et al. 1989).

Conforme já mencionado, após a infecção primária 50 a 70% dos indivíduos desenvolverão linfadenopatia (Metroka et al 1983). Com exceção da linfadenopatia, na fase de latência clínica, o exame físico é normal.

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

Podem ocorrer alterações nos exames laboratoriais nessa fase e plaquetopenia é um achado comum, embora sem qualquer repercussão clínica, na maioria das vezes. Alguns indivíduos podem, também, apresentar anemia (normocrômica e normocítica) e leucopenia discretas. Lesões cutâneas inespecíficas, tais como foliculite, molusco contagioso, dermatite seborréica e prurigo podem estar presentes antes do aparecimento de doenças definidoras de aids.

Enquanto a contagem de linfócitos TCD4+ permanece acima de 350 células/mm³, os episódios infecciosos mais freqüentes são geralmente bacterianos, como as infecções respiratórias ou mesmo tuberculose, incluindo a forma pulmonar cavitária. Com a progressão da infecção, começam a ser observadas apresentações atípicas das infecções, resposta tardia a antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas, como, por exemplo, a tuberculose ou neurotoxoplasmose.

À medida que a infecção progride, podem ocorrer sintomas constitucionais como febre baixa, sudorese noturna, fadiga, diarreia crônica, cefaléia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite,

bronquites) e lesões orais como a leucoplasia oral pilosa. Nesse período, já é possível encontrar diminuição na contagem de LT-CD4+, entre 200 e 300 células/mm³.

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

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

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

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

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

Referências bibliográficas

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

3 – DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV

O diagnóstico da infecção pelo HIV no Brasil em indivíduos com idade acima de dois anos é baseado na detecção de anticorpos, de acordo com a Portaria N° 59/GM/MS, de 29 de janeiro de 2003 (disponível na página www.aids.gov.br). Alternativamente, para a identificação da infecção pelo HIV em crianças nascidas de mães soropositivas, utilizam-se testes para quantificação da carga viral do HIV-1, em função da transferência passiva de anticorpos da mãe para o bebê, que pode ocasionar resultados falso-positivos nos testes para detecção de anticorpos.

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

- Ensaio de triagem: desenvolvidos para detectar todos os indivíduos infectados, ou
- Ensaio confirmatório: desenvolvidos para identificar os indivíduos que não estão infectados, mas têm resultados reativos nos ensaios de triagem⁽¹⁾. Os testes de triagem possuem um alto grau de sensibilidade¹, enquanto os testes confirmatórios possuem um alto grau de especificidade². Testes com alta sensibilidade produzem poucos resultados falso-negativos, enquanto os testes com alta especificidade produzem poucos resultados falso-positivos⁽¹⁾.

No Brasil, para a realização do diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV, somente podem ser utilizados testes registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Ministério da Saúde. Um dos critérios para registro desses testes é que eles possuam 100% de sensibilidade e pelo menos 99,5% de especificidade em avaliação laboratorial realizada pelo

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

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

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz.

Cabe enfatizar que erros técnicos podem ocorrer e existem fatores biológicos que podem limitar a acurácia dos testes. Para garantir a qualidade do resultado dos testes, é necessária a implementação de programa de garantia de qualidade, controle de qualidade e avaliação de qualidade ⁽¹⁾.

Janela imunológica

Anticorpos específicos contra o HIV começam a ser produzidos após o contágio. No entanto, o tempo exato para seu aparecimento depende de vários fatores, relacionados ao hospedeiro e ao agente viral, dentre outros. Esses anticorpos podem estar presentes em níveis baixos durante a infecção recente, mas não no limite de detecção de alguns ensaios. Ensaios mais recentes, incluindo os ensaios de terceira geração do tipo *sandwich*, podem detectar anticorpos em 3-4 semanas após a infecção ⁽¹⁾. De acordo com Fiebig et al ⁽²⁾ o período de janela imunológica para detecção de anticorpos em um ensaio imunoenzimático que detecte anticorpos da classe IgM é de 22 dias, para a detecção de antígeno p24 é de aproximadamente 17 dias e detecção de RNA HIV é de 12 dias após o período de eclipse. Esse período é caracterizado por marcadores virais indetectáveis em amostras de sangue, podendo durar até sete dias após a exposição viral.

O período total para a detecção de anticorpos (janela imunológica) é a soma do período de eclipse (sete dias) e o período de detecção de anticorpos anti-HIV da classe IgM (22 dias), ou seja, em média, 29 dias, já que em torno de 90% das infecções são detectadas nesse período. Os anticorpos anti-HIV são detectados mais precocemente nos testes Elisa (EIA) do que nos testes *Western Blot* (WB), em função dos EIA serem mais sensíveis que os WB. Esta é a razão pela qual a Portaria Nº 59/ GM/MS determina que em uma amostra com resultado reagente no EIA e negativo ou indeterminado no WB, deve-se investigar a soroconversão no indivíduo, coletando-se uma nova amostra 30 dias após a coleta da primeira amostra e realizando todos os testes preconizados na referida portaria.

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

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

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

Inúmeros fatores biológicos podem apresentar resultados falso-positivos para os testes que pesquisam anti-HIV, incluindo os testes Elisa e *western blot*, dentre outros.

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

Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV

Para a realização do diagnóstico da infecção pelo HIV em laboratórios no Brasil, um conjunto de procedimentos seqüenciados (algoritmo ou fluxograma de testes) é regulamentado por meio da Portaria Nº 59/GM/MS, de 28 de janeiro de 2003 (Anexo 1).

Diagnóstico da infecção pelo HIV utilizando-se os testes rápidos

O desempenho dos testes rápidos para detecção de anticorpos anti-HIV tem sido aprimorado, nos últimos anos, aumentando sua sensibilidade e especificidade, à partir de ensaios baseados em novas tecnologias⁽³⁾. Como consequência disso, alguns testes rápidos têm desempenho comparável aos Elisa. Os testes rápidos são de fácil execução, não requerem equipamentos ou mão-de-obra especializada e podem ser executados em poucas etapas em um tempo inferior a 20 minutos.

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

Uma vez que o valor preditivo³ do teste de triagem depende da prevalência da infecção do HIV na população, bem como da sensibilidade e especificidade do teste, um único teste rápido não permite o diagnóstico rápido do HIV no Brasil.

Para definir sua utilidade no diagnóstico da infecção do HIV no Brasil, o Ministério da Saúde, em cooperação com o *Centers for Disease Control* (CDC), promoveu uma avaliação do desempenho dos testes registrados no país, com o objetivo de elaborar um algoritmo para o diagnóstico da infecção pelo HIV utilizando-se somente testes rápidos.

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

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

Os testes rápidos selecionados para o estudo tiveram o seu desempenho (sensibilidade e especificidade) comparados aos Elisa e *western blot* – testes que compõem o algoritmo padrão para o diagnóstico da infecção pelo HIV no Brasil. Os resultados da avaliação permitiram selecionar três diferentes testes rápidos, para composição do algoritmo nacional, com sensibilidade de 100% (utilizados na primeira etapa do algoritmo) e um terceiro teste a ser utilizado como *tiebreaker* somente quando os dois testes iniciais apresentarem resultados discordantes (Anexo 2 - Portaria N. 34, de 28 de julho de 2005).

Os resultados do estudo demonstram que a utilização do algoritmo de testes rápidos dispensa a necessidade do teste confirmatório. A vantagem da adoção de um algoritmo com teste rápido é sua simplicidade e rapidez quando comparado ao algoritmo que utiliza Elisa e *western blot* para confirmação ⁽⁵⁾.

A realização do diagnóstico da infecção pelo HIV por meio dos testes rápidos é regulamentada pela Portaria N° 34/SVS/MS, de 28 de julho de 2005.

ANEXO 1

PORTARIA Nº 59, DE 28 DE JANEIRO DE 2003

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

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

Etapa I - Triagem Sorológica

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

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

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

Etapa I - Triagem Sorológica

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

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

B) as amostras reagentes ou inconclusivas devem ser submetidas:

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

B.2) diretamente ao teste de Western blot .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

·Amostra não-reagente: ausência de bandas

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

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

A) As amostras negativas terão seu resultado definido como "Amostra Negativa para HIV-1" e poderão ser submetidas à investigação de soroconversão ou pesquisa de anticorpos anti-HIV-2.

B) Amostras positivas no teste *Western blot* terão seu resultado definido como "Amostra Positiva para HIV-1". É obrigatória a coleta de uma segunda amostra para repetir a Etapa I visando a confirmar a positividade da primeira amostra.

C) As amostras indeterminadas terão seu resultado definido como "Amostra Indeterminada para HIV-1" e poderão ser submetidas à investigação de soroconversão ou pesquisa de anticorpos anti-HIV-2.

RECOMENDAÇÕES:

Investigação de soroconversão:

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

Investigação de HIV-2

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

OBSERVAÇÕES:

- 1) As amostras com resultado definido como positivo deverão ter o resultado da primeira amostra liberado com a ressalva, por escrito, de que se trata de um resultado parcial e que somente será considerado como definitivo após a análise da segunda amostra.
- 2) Para amostras com resultado definido como positivo será obrigatório proceder a coleta de uma segunda amostra e repetir da etapa de triagem sorológica descrita acima, para confirmar a positividade da primeira amostra, preferencialmente em um intervalo de até 30 dias após a emissão do resultado referente à primeira amostra. Caso o resultado do teste dessa segunda amostra seja não-reagente ou inconclusivo, deverão ser cumpridas todas as etapas do conjunto de procedimentos seqüenciados. Em caso de resultados conclusivos discordantes na primeira e segunda amostra, deverá ser coletada uma terceira amostra e realizados todos os testes para a conclusão do diagnóstico.
- 3) Sempre que os resultados da segunda amostra forem diferentes dos obtidos com a primeira amostra, será preciso considerar a possibilidade de ter havido troca de amostras ou algum erro inerente aos procedimentos de realização dos testes.
- 4) O laboratório que emitiu o primeiro laudo deverá realizar a análise da segunda amostra para a confirmação da positividade da primeira amostra. No caso de recusa por parte da pessoa a que se refere o primeiro laudo em permitir a coleta da segunda amostra, deverá ela firmar Termo de Responsabilidade indicando os motivos da recusa.

5) A detecção de anticorpos anti-HIV em crianças com idade inferior a dois anos não caracteriza infecção devido à transferência dos anticorpos maternos anti-HIV através da placenta, sendo necessária a realização de outros testes complementares para a confirmação do diagnóstico.

6) Deverão constar dos laudos laboratoriais do diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV:

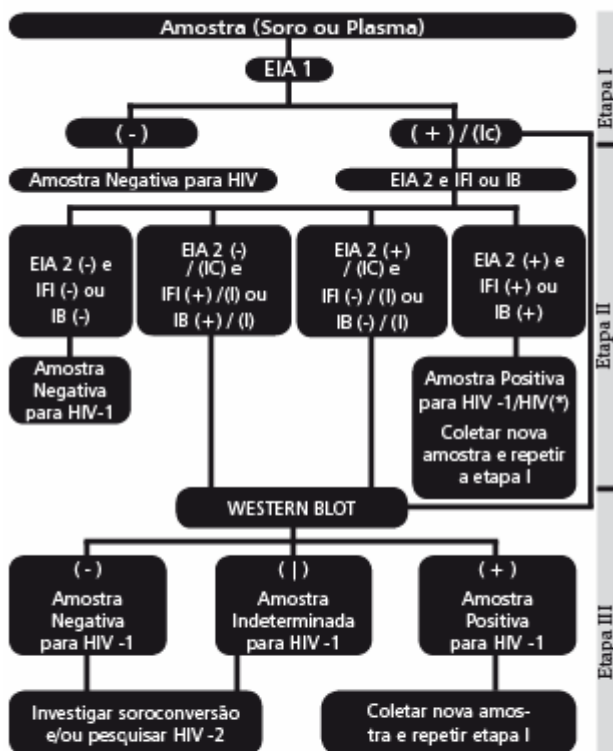
as metodologias e os antígenos virais utilizados em cada imunoensaio, e

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

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

FIGURA 3

FLUXOGRAMA PARA DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-HIV EM INDIVÍDUOS COM IDADE ACIMA DE 18 MESES.



LEGENDA:
 EIA - ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO
 IFI - IMUNOFLUORESCÊNCIA
 INDIRETA
 IB - IMUNOBLOT
 IC - INCONCLUSIVO

I - INDETERMINADO
 (-) - NÃO REAGENTE
 (+) - REAGENTE
 (*) De acordo com o ensaio realizado
 (IFI ou IB)

ANEXO 2

PORTARIA Nº 34/SVS/MS, DE 28 DE JULHO DE 2005

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 3º O procedimento de realização dos testes rápidos somente poderá ser feito de acordo com normatização definida pela SVS/MS, a partir do resultado do estudo de avaliação dos referidos testes, conforme disposto no Anexo desta portaria.

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

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

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

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

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

- I. Adquiram os testes definidos pela SVS/MS;
- II. Desenvolvam programa de treinamento para a realização dos testes rápidos, que deverá ser submetido para apreciação e aprovação da SVS/MS; e
- III. Atendam ao disposto no Anexo desta Portaria.

Art. 8º O Ministério da Saúde, por meio da SVS, responsabilizar-se-á pela aquisição e distribuição dos testes rápidos aos serviços de saúde e maternidades públicas, onde achar pertinente a aplicação destes.

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

§ 2º A aquisição será efetivada após atender:

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

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

JARBAS BARBOSA DA SILVA JÚNIOR

ANEXO

PROCEDIMENTOS SEQÜENCIADOS PARA REALIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV UTILIZANDO-SE TESTES RÁPIDOS EM INDIVÍDUOS COM IDADE ACIMA DE 18 (DEZOITO) MESES

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

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

Os serviços de saúde que realizam testes rápidos para o diagnóstico da infecção pelo HIV deverão adotar, obrigatoriamente, a realização de dois testes - T1 e T2 - em paralelo, nesta primeira etapa de testes de qualquer amostra de sangue total, soro ou plasma. Os dois primeiros imunoenaios deverão

apresentar valores de sensibilidade de 100% na análise de controle a ser realizada no INCQS/FIOCRUZ.

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

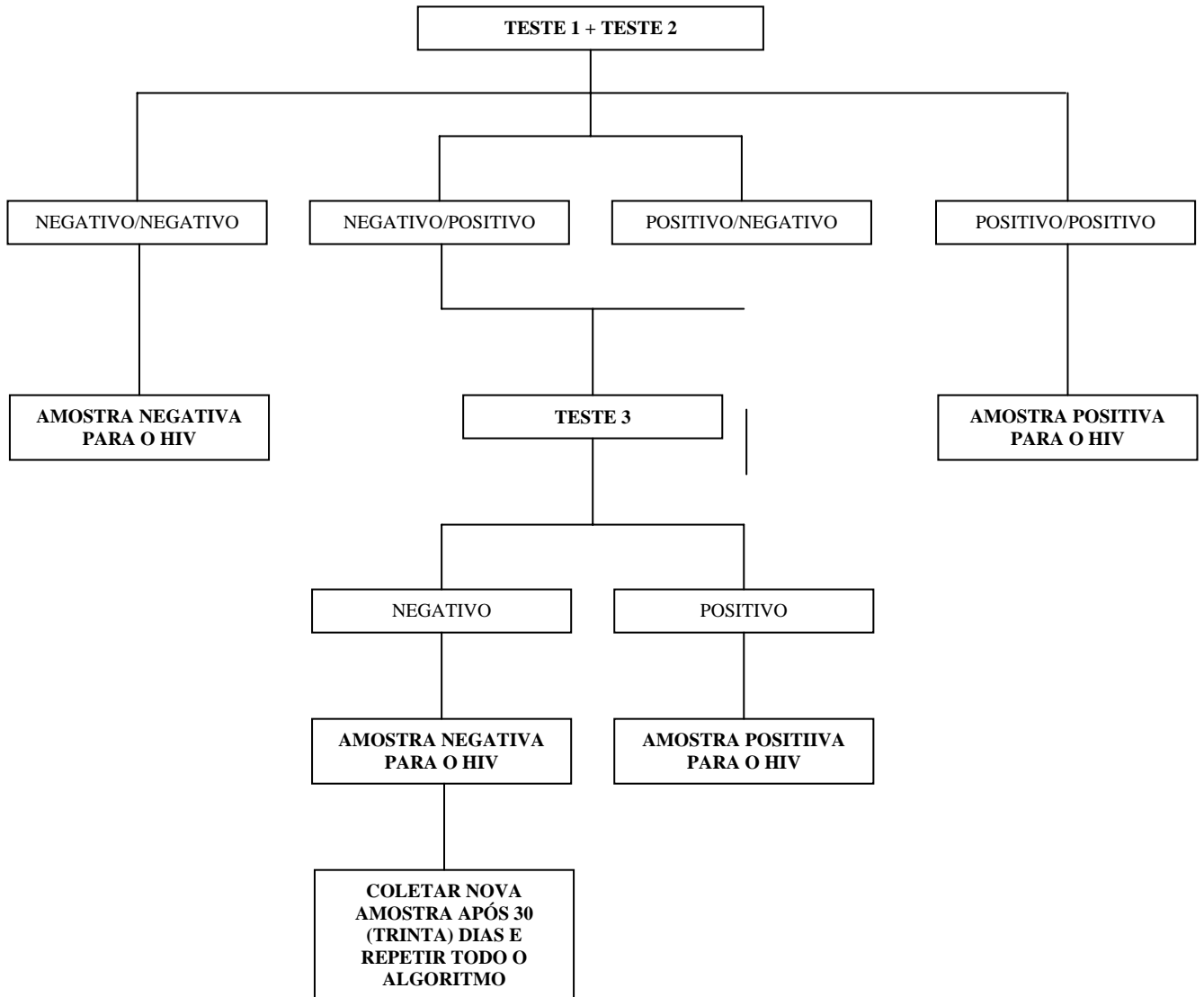
Em caso de resultados discordantes nos dois primeiros ensaios, a amostra deverá ser submetida a um terceiro teste rápido - T3, que deverá apresentar valor igual ou superior a 99,5% de especificidade na análise de controle a ser realizada no INCQS.

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

OBSERVAÇÕES:

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

ALGORITMO DE TESTES RÁPIDOS PARA DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-HIV EM INDIVÍDUOS COM IDADE ACIMA DE 18 MESES



Referência bibliográfica

Constantine N. HIV Antibody Assays. HIV InSite Knowledge Base Chapter

Bibliografia

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

4 - ABORDAGEM INICIAL DO ADULTO INFECTADO PELO HIV E IMUNIZAÇÕES

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

Consultas iniciais

Um dos objetivos da avaliação inicial de uma pessoa recém-diagnosticada com HIV é estabelecer uma sólida relação médico-paciente.

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

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

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

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

História e exame físico iniciais

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

TABELA 1. Aspectos a serem abordados nos atendimentos iniciais

Necessidades e informações para o manejo	Aspectos a serem abordados
Reação emocional ao diagnóstico	Avaliar o apoio familiar e social
Informações específicas sobre a infecção pelo HIV	<ul style="list-style-type: none"> - Revisar a data do primeiro exame anti-HIV - Documentação do teste - Tempo provável de soropositividade - Situações de risco para infecção - Presença ou história de doenças oportunistas - Contagem de CD4+ ou carga viral anteriores - Uso anterior de TARV* e eventos adversos prévios - Compreensão sobre a doença: explicação sobre transmissão, história natural, significado da contagem CD4+, carga viral e TARV
Abordagem do risco	<ul style="list-style-type: none"> - Vida sexual - Utilização de preservativos - História de sífilis e outras DST - Abuso de tabaco, álcool e outras drogas - Uso injetável de drogas - Interesse em reduzir os danos a saúde
História médica atual e passada	<ul style="list-style-type: none"> - História de doença mental - História de Tuberculose: PPD, doença e tratamento - Outras doenças - Hospitalização - Uso de práticas complementares e/ou alternativas
História reprodutiva	<ul style="list-style-type: none"> - Desejo de ter filhos - Métodos contraceptivos
História social	<ul style="list-style-type: none"> - Discutir a rede de apoio social (família, amigos, ONG) - Condições de domicílio - Condições de alimentação - Emprego - Aspectos legais
História familiar	<ul style="list-style-type: none"> - Doenças cardiovasculares - Dislipidemias - Diabetes

*Terapia Anti-retroviral

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

TABELA 2. Sistemas comumente associados com manifestações da infecção do HIV no exame inicial, em pacientes assintomáticos*

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

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

Avaliação do risco cardiovascular

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

Recomenda-se que seja feita avaliação do risco cardiovascular global como rotina em toda pessoa com infecção pelo HIV, utilizando a escala de Framingham (ver capítulo 9) (2cA).

Prevenção

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

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

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

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

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

Avaliação laboratorial inicial

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

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

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

TABELA 3. Exames laboratoriais iniciais e periodicidade para pacientes assintomáticos – adaptado do *guidelines Johns Hopkins*

Exame	Inicial	Periodicidade	Comentário
Hemograma	Sim	Repetir cada 3–6 meses	Repetir com maior frequência em sintomáticos ou quando em uso de drogas mielotóxicas
Contagem Linfócitos T CD4+	Sim	Repetir cada 3-6 meses	Repetir quando valores discrepantes e com maior frequência quando há tendência à queda
Carga Viral (CV)	Sim	Repetir quando Linfócitos T CD4 próximo a 350 céls/mm ³	A CV auxilia a decisão de iniciar TARV em pacientes assintomáticos com contagens de Linfócitos T CD4 entre 350 e 200 céls/mm ³
Avaliação hepática e renal	Sim	Repetir 1 x ao ano	Repetição com maior frequência em pacientes em tratamento
Exame básico de urina	Sim		Pesquisa de proteinúria associada ao HIV
Exame parasitológico de fezes	Sim		
Citopatológico de colo de útero	Sim	Repetir a cada 6 meses	Se normal, repetição anual
Citopatológico anal	Considerar		Pessoas que tenham prática receptiva anal. Está relacionado com presença de HPV

PPD	Sim	Repetir anualmente, caso o inicial seja não-reator	Nos casos com história de contato com Tuberculose ou anteriormente PPD > 5 mm, já está indicada a quimioprofilaxia não sendo portanto necessário realizar o PPD
Anti-HVA	Opcional		Triagem somente para candidatos* a vacina
HbsAg			Testar se provas de função hepática
Anti-HBc ou anti-HBs	Sim		Para identificar candidatos a vacina
Anti-HCV	Sim		Repetir anualmente em pessoas com exposição
VDRL	Sim	Repetir anualmente em pessoas sexualmente ativas	
Raio-X de tórax	Sim		Cicatriz de TB sem tratamento prévio indica profilaxia com INH
IgG para Toxoplasma	Sim	Repetir anualmente, caso negativo	
Sorologia para HTLV I e II	Considerar		Apenas, em pacientes com manifestações neurológicas sugestivas e/ou quando CD4 elevado e discrepante
Sorologia para Chagas	Sim		Pacientes oriundos de área endêmica
Dosagem de lipídios	Sim	Repetir pré-tratamento para monitorar dislipidemia	
Glicemia de jejum	Sim	Repetir cada 3 – 4 meses para pacientes em TARV	

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

O PPD é um importante marcador de risco para o desenvolvimento de tuberculose. Quando negativo, deve ser repetido anualmente para orientar a indicação de quimioprofilaxia (QP) com isoniazida (INH) (ver cap. 12). Como parte desta avaliação, quando indicado QP, deve-se excluir tuberculose ativa

usando critérios clínicos, exame de escarro e radiografia de tórax, antes de iniciar a QP.

A infecção pelo HIV eleva o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa em indivíduos com Tuberculose (TB) Latente, sendo o mais potente fator de risco para TB identificado até hoje (2bA) . Vários estudos mostraram que em pacientes infectados pelo HIV, com prova tuberculínica positiva (PPD \geq 5 mm), a quimioprofilaxia com INH é efetiva em prevenir a TB (2cA).

Imunizações

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

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

A administração de vacinas com vírus vivos atenuados em pacientes com imunodeficiência deve ser condicionada à análise individual de risco-benefício e não deve ser realizada em casos de imunodepressão grave.

TABELA 4. Parâmetros imunológicos para tomada de decisão em imunizações com vacinas de bactérias ou vírus vivos em pacientes HIV+ com mais de 13 anos de idade

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

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

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

TABELA 5. Esquema vacinal para adolescentes \geq 13 anos e adultos infectados com HIV

Vacina	Esquema
Hib	Duas doses com intervalo de dois meses nos menores de 19 anos não vacinados.
VZ*	Não há dados que respaldem seu uso de rotina em adultos e adolescentes HIV+ suscetíveis a varicela. Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica.
Febre Amarela*	Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e epidemiológica da região e, se necessário, aplicar conforme quadro 14.
DT	Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos; gestantes devem seguir o calendário habitual.

*Contra-indicada em gestantes

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

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

TABELA 6. Recomendações para vacinação contra febre amarela em adultos e crianças com 13 anos ou mais de idade infectados pelo HIV, de acordo com o número de linfócitos T CD4+ e regiões de risco

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

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

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

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

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

TABELA 7. Recomendações para profilaxia da infecção pneumocócica e hepatite

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

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

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

³ A vacinação pode ser oferecida para pacientes que tenham a contagem de linfócitos T-CD4+ <200 céls/mm³, apesar de a eficácia ser possivelmente menor. A revacinação 5 anos após a primeira dose é considerada opcional, assim como a revacinação em intervalos menores de tempo quanto a contagem de linfócitos T-CD4+ no momento da primeira dose for <200 céls/mm³ e depois elevar-se acima de 200 céls/mm³ devido à TARV. Alguns autores acreditam que a vacinação possa aumentar a replicação do HIV.

5 - ADESÃO AO TRATAMENTO

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

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

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

- **o tratamento:** eficácia do regime prescrito, efeitos adversos, posologias incompatíveis com as atividades diárias do paciente, grande número de comprimidos, interações medicamentosas, perda da motivação no decorrer do tempo ou necessidade de restrição alimentar.

- **a pessoa que vive com HIV:** as percepções e interesse do paciente sobre seu tratamento e doença, desconhecimento da importância do tratamento, dificuldade em compreender a prescrição, falta de informação sobre as consequências da má adesão, presença de seqüelas de manifestações oportunistas (principalmente neurológicas), condições de vida materiais, presença eventual de depressão, entre outros fatores.

- **a organização do serviço/equipe de saúde:** horários de consultas e dispensação de medicamentos inflexíveis e não-adaptados à rotina do usuário, barreiras de acesso ao serviço, ausência de atividades direcionadas a adesão, falta de vínculo entre usuário e equipe de saúde, a discriminação a algumas populações (particularmente usuários de álcool e outras drogas, travestis e

peças em situação de exclusão social), entre outros, também dificultam a adesão.

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

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

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

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

Drogas ilícitas freqüentemente constituem um tabu e seus padrões de uso não são abordados pelos profissionais de saúde. Os estereótipos associados ao uso de drogas dificultam que os usuários de drogas sejam abordados em sua singularidade, impedindo que a equipe de saúde os auxilie em dificuldades específicas. O uso do álcool é considerado um importante fator

associado à falta de adesão ao tratamento de doenças crônicas em geral, tendo se apresentado como desafio para as pessoas que vivem com HIV/aids.

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

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

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

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

Portanto, além do início do tratamento, o médico deve estar atento a todas as etapas do seguimento clínico, especialmente na mudança de esquema anti-retroviral, nas possíveis variações de humor (como nas reações depressivas) e no medo de enfrentar o diagnóstico e de revelá-lo para a família ou para o(a) parceiro(a).

Algumas intervenções que resultam em impacto positivo na adesão ao tratamento incluem uma combinação de estratégias, tais como fornecimento de

informação sobre a doença e o tratamento, aconselhamento e mensagens escritas⁴.

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

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

Referências bibliográficas

Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendennin NJ. Predictors of optimal virologic response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13:1873-1880

Raboud JM, Harris M, Rae S, Montaner JS. Impact of adherence on duration of virological suppression among patients receiving combination antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2002;3:118-124.

Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21- 30.

Remien RH, Hirky AE, Johnson MO, Weinhardt LS, Whittier D, Le GM. Adherence to medication treatment: a qualitative study of facilitators and barriers among a diverse sample of HIV+ men and women in four US cities. *AIDS Behav.* 2003;7(1):61-72

Wilson HS, Hutchinson SA, Holzemer WL. Reconciling incompatibilities: a grounded theory of HIV medication adherence and symptom management. *Qual Health Res.* 2002;12(10):1309-22.

d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients: ICONA Study Group. *AIDS.* 2000;14:499-507.

Murphy DA, Roberts KJ, Hoffman D, Molina A, Lu MC. Barriers and successful strategies to antiretroviral adherence among HIV-infected monolingual Spanish-speaking patients. *AIDS Care.* 2003;15(2):217-30

Laws MB, Wilson IB, Bowser DM, Kerr SE. Taking antiretroviral therapy for HIV infection: learning from patients' stories. *J Gen Intern Med.* 2000;15(12):848-58)

Malcolm SE, Ng JJ, Rosen RK, Stone VE. An examination of HIV/AIDS patients who have excellent adherence to HAART. *AIDS Care.* 2003;15(2):251-61

Remien RH, Bastos FI, Berkman A, Terto Jr V, Raxach JC, Parker RG. Universal access to antiretroviral therapy may be the best approach to "Do no harm" in developing countries: the Brazilian experience. *AIDS.* 2003;17(5):786-7.

Vervoort SVCJM, Borleffs JCC, Hoepelman AIM; Grypdonck MHF. Adherence in antiretroviral therapy: a review of qualitative studies. *AIDS*. 2007;21(3):271-81.

Ware NC, Wyatt MA, Tugenberg T. Adherence, stereotyping and unequal HIV treatment for active users of illegal drugs. *Soc Sci Med*. 2005;61(3):565-76.

Burmann WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis – epidemiology and effect on the outcome of treatment. *Chest*. 1997;111(5):1168-73.

Cox WM, Blount JP, Crowe PA, Singh SP. Diabetic patients' alcohol use and quality of life: relationships with prescribed treatment compliance among older males. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(2):327-31.

Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH, Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care*. 1996;8(3):261-9.

Vervoort SVCJM, Borleffs JCC, Hoepelman AIM; Grypdonck MHF. Adherence in antiretroviral therapy: a review of qualitative studies. *AIDS*. 2007;21(3):271-81.

Nemes MIB. Aderência ao tratamento por anti-retrovirais em serviços públicos no Estado de São Paulo. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.

Ware NC, Wyatt MA, Tugenberg T. Adherence, stereotyping and unequal HIV treatment for active users of illegal drugs. *Soc Sci Med*. 2005;61(3):565-76.

Malcolm SE, Ng JJ, Rosen RK, Stone VE. An examination of HIV/AIDS patients who have excellent adherence to HAART. *AIDS Care*. 2003;15(2):251-61.

Mesquita F, Doneda D, Gandolfi D, Nemes MI, Andrade T, Bueno R, et al. Brazilian response to the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome epidemic among injection drug users. *Clin Infect Dis.* 37(Supl 5):382-5.

Nemes MIB. Aderência ao tratamento por anti-retrovirais em serviços públicos no Estado de São Paulo. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.

Vervoort SVCJM, Borleffs JCC, Hoepelman AIM; Grypdonck MHF. Adherence in antiretroviral therapy: a review of qualitative studies. *AIDS.* 2007;21(3):271-81.

Laws MB, Wilson IB, Bowser DM, Kerr SE. Taking antiretroviral therapy for HIV infection: learning from patients' stories. *J Gen Intern Med.* 2000;15(12):848-58)

Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, et al. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS.* 2002;16:2175-2182

Mcdonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 2868-2879

6 – CRITÉRIOS PARA INÍCIO DE TRATAMENTO

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

Os principais objetivos do tratamento anti-retroviral são:

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

A terapia anti-retroviral não deve ser iniciada até que a importância da adesão ao tratamento seja entendida e aceita pelo paciente, objetivo que deve ser buscado pelas equipes e serviços de saúde, estabelecendo-se uma relação de co-responsabilidade entre estes e o paciente. (Ver capítulo 5)

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

- O objetivo do tratamento;
- O significado dos exames de carga viral e de contagem de linfócitos T-CD4+;
- A necessidade de adesão ao regime terapêutico proposto;
- Os efeitos adversos precoces e tardios, sua potencial transitoriedade e a possibilidade de manejo;
- Os medicamentos que compõem o esquema e seus mecanismos de ação;

- Interrupções indesejáveis associadas ao uso recreativo de bebidas alcoólicas;
- A importância de adequação dos hábitos alimentares;
- O desenvolvimento de atividades físicas rotineiras;
- A realização periódica das consultas e dos exames de seguimento.

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

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

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

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

Quando iniciar o tratamento anti-retroviral

O benefício da terapia anti-retroviral altamente ativa já foi claramente demonstrado em pacientes com doença sintomática avançada e naqueles que, apesar de assintomáticos, apresentam imunodeficiência acentuada expressa na contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200/mm³. Atualmente, em nosso

país, estão disponíveis quatro classes de anti-retrovirais, mais potentes, menos tóxicos e com posologia confortável, em esquemas que tornam possível apenas uma ou duas doses diárias.

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

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

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

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

Caso o tratamento não seja iniciado nessa situação, as avaliações laboratoriais **deverão ser realizadas em intervalos curtos**, inferiores aos

quatro meses indicados na rotina, com a finalidade de detectar uma piora imunológica. Quando não for possível a realização freqüente da contagem de linfócitos T-CD4+, nos indivíduos assintomáticos **com contagens LT-CD4+ entre 200 e 350/mm³**, o tratamento deve ser iniciado, para evitar deterioração clínica e imunológica (definida como uma queda da contagem de linfócitos T CD4+ superior a 25%) nas semanas ou meses subseqüentes (**Nível de evidência 2b Grau de recomendação A**).

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

As indicações para iniciar Terapia Anti-retroviral (TARV) em pacientes co-infectadas com tuberculose serão discutidas em detalhes no capítulo 11.

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

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

Quadro 1: Recomendações para início de terapia anti-retroviral

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

1. Na impossibilidade de acesso à contagem de linfócitos T-CD4+, a terapia anti-retroviral e as profilaxias primárias devem ser consideradas para pacientes com menos de 1.200 linfócitos totais/mm³ (ou queda anual maior que 33%) , especialmente se hemoglobina < 10g/dl (ou queda anual maior que 11,6%), pela grande probabilidade da contagem de linfócitos T-CD4+ ser < 200/ mm³. (J Acquir Immune Defic Syndr. 2005. 99: 620-625)
2. Quanto mais próxima de 200 células/mm³ for a contagem de linfócitos T-CD4+ e/ou maior a carga viral (particularmente > 100.000 cópias/ml), mais forte será a indicação para início da terapia anti-retroviral.
3. IO = infecções oportunistas: pneumonia por *P. jiroveci* (*P. carinii*) quando CD4<200 células/mm³ e toxoplasmose quando CD4<100 células/mm³ e presença de IgG anti-toxoplasma.
4. Considerar também os sintomas e manifestações não definidoras de aids.

Em situações excepcionais em que não há possibilidade de se realizar contagem de linfócitos T-CD4+, a introdução de terapia anti-retroviral e de quimioprofilaxias para infecções oportunistas deve ser considerada mesmo para pacientes assintomáticos, quando o total de linfócitos estiver abaixo de 1200/mm³ no hemograma, especialmente se a dosagem de hemoglobina estiver abaixo de 13 g/dl. Nesta situação, é grande a probabilidade de a contagem de linfócitos T-CD4+ estar abaixo de 200 células/mm³, uma vez que a contagem de linfócitos T-CD4+ corresponde aproximadamente a 20% dos linfócitos totais.

7 - ESCOLHA DO ESQUEMA INICIAL (COMO INICIAR)

Com que esquemas deve ser iniciada a terapia?

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

- potencial de adesão ao regime prescrito;
- potência e toxicidade imediata e a longo prazo;
- presença de co-morbidades;
- uso concomitante de outros medicamentos;
- adequação do esquema à rotina de vida do paciente;
- interação com a alimentação;
- custo dos medicamentos.

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

Achados de metanálise de 53 ensaios clínicos randomizados avaliando a terapia inicial em 48 semanas de seguimento mostram equivalência na proporção da resposta virológica ao esquema inicial entre pacientes que recebem 2ITRN + ITRNN (efavirenz) e 2 ITRN + IP/r conforme os (**Nível de evidência 1b Grau de recomendação A**) (Bartlett AIDS 2006). Um ensaio clínico randomizado que comparou diretamente (“cabeça-a-cabeça”) esquemas iniciais de tratamento anti-retroviral, combinações envolvendo 2 ITRN e efavirenz (ITRNN) com 2 ITRN e lopinavir/r (IP/r) demonstrou que, na análise de intenção de tratamento, os resultados de supressão viral (carga viral < 50 cópias/ml) nos pacientes do grupo efavirenz (89% de supressão viral) foram superiores ao grupo lopinavir/r (77%).

- Particularmente, em estratégias de terapia seqüencial, não existem dados publicados de longo prazo que permitam definir qual é a abordagem associada com melhores resultados. Por outro lado, vários estudos comparativos envolvendo pacientes virgens de tratamento, mostram que as

taxas de sucesso virológico (medido pela proporção de indetectabilidade viral) nos esquemas contendo 2ITRN + ITRNN foram, na maioria, equivalentes às taxas obtidas nos grupos que usaram esquemas contendo IP ou IP/r.

- Além disso, esquemas que utilizam 2 ITRN + ITRNN são, em geral, de posologia mais simples o que provavelmente facilita a adesão ao tratamento. Adicionalmente, a longa meia-vida do efavirenz permite maior flexibilidade no horário de tomada.

Diante dos resultados de equivalência dos esquemas com 2 ITRN + ITRNN em relação aos esquemas com 2 ITRN + IP/r, e por vantagens potenciais no manejo anti-retroviral, o Comitê optou por sugerir esquemas com ITRNN como primeira opção (Nível de evidência 1a Grau de recomendação A) (QUADRO 3) e esquemas com IP com o reforço farmacológico do ritonavir(IP/r), como alternativos para o início de terapia anti-retroviral em pacientes virgens de tratamento (Nível de evidência 1a Grau de recomendação A)

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

Quadro 2 - Esquemas preferenciais para terapia inicial

Preferencial	2 ITRN + ITRNN (Nível de evidência 1a Grau de recomendação A)
Alternativo	2 ITRN + IP/r (Nível de evidência 1a Grau de recomendação A)

Os inibidores de protease potencializados com ritonavir (IP/r) oferecem maior barreira genética à resistência que os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNN). Isto significa que para que se desenvolva resistência a um IP/r, há necessidade de um número maior de mutações que

para o desenvolvimento de resistência a ITRNN. De fato, a resistência a qualquer IP/r resulta do acúmulo de mutações, enquanto apenas uma mutação de ITRNN confere resistência completa ao efavirenz e à nevirapina. Em consequência à barreira genética *das drogas*, a barreira genética *dos esquemas* contendo IP/r também é maior. Realmente, o estudo que comparou lopinavir/r com efavirenz em esquema de terapia inicial mostrou que a falha virológica (decorrente de mutações de resistência) foi mais freqüente com o esquema baseado em efavirenz (Ridler et al., 2006). Além disso, a freqüência de mutações no gene da transcriptase reversa associadas à resistência à lamivudina (M184V) e mutações de ITRN (NAM) é mais alta na falha com ITRNN que na falha com IP/r. A análise de resistência nas falhas com ATV/r, FPV/r e SQV/r em outros estudos também mostrou freqüência mais baixa de M184V e NAM que com IP não potencializado (Estudo 089 da BMS, SOLO, ABT-863).

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

Com que drogas deve ser iniciada a terapia?

Escolha da dupla de ITRN

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

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

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

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

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

Em pacientes em uso de AZT, a **toxicidade hematológica** é um dos principais efeitos adversos que resultam na modificação do tratamento. Nos casos de anemia e/ou neutropenia após seu início, com tendência consistente de queda dos glóbulos vermelhos e/ou brancos, que leve a potencial prejuízo ao paciente, o AZT deve ser substituído. A **lipoatrofia** é um efeito adverso do AZT que ocorre com longo tempo de uso, geralmente não sendo evidenciado antes de um ano; seu aparecimento deve acarretar a troca por outro ITRN com menor perfil de toxicidade.

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

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

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

Quadro 3 - Vantagens e desvantagens das associações de ITRN e ITRNt recomendadas para terapia inicial

Associação de ITRNs	Vantagens	Desvantagens
AZT + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> - ITRN estudado há mais tempo - Ampla experiência clínica - Disponíveis separadamente ou em co-formulação - Desenvolvimento gradual e seqüencial de mutações - Boa eficácia por tempo prolongado - Baixo custo 	<ul style="list-style-type: none"> - Duas tomadas diárias - Maior tolerância quando ingeridos com alimentos - Toxicidade hematológica, mitocondrial, lipoatrofia, hiperlactatemia/ acidose láctica. - Mutações "TAM" podem gerar resistência aos ITRN
ddl EC + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilidade de baixo número de comprimidos e dose única diária 	<ul style="list-style-type: none"> - Poucos estudos comparativos - Perfil de toxicidade: pancreatite, neuropatia periférica, hiperlactatemia/ acidose láctica.
TDF + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilidade de dose única diária - Boa eficácia - Ausência de toxicidade mitocondrial - Perfil favorável de resistência. 	<ul style="list-style-type: none"> - Custo elevado - Interações medicamentosas com ddl, atazanavir, lopinavir - Redução da densidade óssea - Toxicidade renal - Seleção de mutação K65R que reduz sensibilidade também a ABC e ddl

Escolha do ITRNN

Esquemas que utilizam 2 ITRN + ITRNN são de posologia mais simples, facilitam a adesão ao tratamento, apresentam tempo de supressão viral mais prolongado e, de modo geral, tem perfil de toxicidade mais favorável. Portanto, os esquemas com ITRNN são preferenciais na terapia inicial (Nível de evidência 1a Grau de recomendação A).

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

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

Quanto à escolha dos ITRNN, o efavirenz (EFZ) continua sendo preferencial à nevirapina (NVP), exceto em gestantes. Essa opção está fundamentada na sua elevada potência de supressão viral, comprovada eficácia em longo prazo e ao menor risco de efeitos adversos sérios. (Nível de evidência 1b Grau de recomendação A).

Os efeitos adversos mais relacionados ao EFV, como tonturas, alterações do sono, sonhos vívidos e alucinações, costumam desaparecer após as primeiras duas a quatro semanas de uso (ver discussão no item 7.7). Como esses efeitos podem ser exacerbados com o uso concomitante de álcool, são freqüentes os relatos de interrupção do EFZ em ocasiões que o paciente ingere bebidas alcoólicas, como por exemplo em finais de semana. **É necessário que o médico aborde o uso recreativo concomitante de álcool**

e outras drogas preventivamente, aconselhando para que o medicamento não seja interrompido, conforme discutido no capítulo 11.

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

A NVP é uma opção ao EFZ em algumas situações, como mulheres que desejam engravidar ou durante a gestação. Entretanto, a NVP apresenta maior toxicidade hepática, rash cutâneo (7% dos casos) e risco de desencadear síndrome de Stevens-Johnson. Além disso, outros relatos sugerem que a NVP está associada a risco de hepatotoxicidade em mulheres com contagem de linfócitos TCD4+ \geq 250 células/mm³ e em homens com T-CD4+ \geq 400 células/mm³ e seu uso nestas situações deve ser evitado.

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

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

Escolha do IP

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

Esquemas que incluem a associação de IP/r estão relacionados à maior elevação nas contagens de linfócitos T-CD4+; por outro lado, é

mais freqüente ocorrência de dislipidemias com esquemas com IP/r, quando comparados a associações que envolvem ITRNN, particularmente o efavirenz.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quadro 4. Drogas e combinações preferenciais e alternativas

Grupo farmacológico	1. ^a escolha /custo diário em US\$	2. ^a escolha/custo diário em US\$
2 ITRN	AZT+3TC (1,305)	ddl EC +3TC (2,196) ou TDF + 3TC ^{1, 2} (4,456)
ITRNN	EFZ ³ (0,456)	NVP ⁴ (0,790)
IP	LPV/r (2,740)	ATV/r (6,102)
Abreviaturas:		
ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo		
AZT = zidovudina; ddl EC = didanosina entérica; d4T = estavudina		
3TC = lamivudina; TDF = tenofovir		
ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo		
EFZ = efavirenz; NVP = nevirapina		
IP = inibidor da protease; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; IDV = indinavir;		
NFV = nelfinavir; LPV = lopinavir; ATV = atazanavir		

Caso a alternativa TDF + 3TC seja utilizada com IP, somente opções de IP.

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

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

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

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

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

TABELA 1 - Exames laboratoriais para monitoramento da eficácia e toxicidade após início do tratamento e periodicidade

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

O teste tuberculínico (PPD) deverá ser repetido anualmente nos pacientes não reatores. Os pacientes com contagens de linfócitos T-CD4+ < 200 mm³ na avaliação inicial, deverão repetir o PPD logo que seja evidenciada restauração imunológica (elevação para contagens \geq 200 cel/mm³). Esta recomendação não se aplica a pacientes com história pregressa de tratamento para tuberculose ou que já tenham realizado tratamento da infecção latente com isoniazida (QP).

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

Náuseas, anorexia, cefaléia, alterações no paladar, mal-estar e insônia são freqüentes nas primeiras quatro semanas **de uso da zidovudina**. O paciente deve ser orientado a persistir com a medicação, pois após este período, tais efeitos desaparecem com melhora considerável do apetite. A cefaléia pode persistir em alguns pacientes, porém raramente chega a necessitar substituição do medicamento.

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

A lamivudina habitualmente é bem tolerada nas primeiras 4 semanas de terapia inicial, sendo rara a ocorrência de efeitos adversos. Eventualmente podem ocorrer pancreatite ou neuropatia periférica.

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

O TDF é normalmente bem tolerado. O risco de toxicidade renal associado ao uso de TDF é de 1.5/1000 pacientes/ano e pode cursar com elevação da uréia e creatinina (redução de depuração estimada), disfunção

tubular proximal (Síndrome de Fanconi) e diabetes insipidus (Nelson M, Cooper D, Schooley R, Katlama C, Montaner J, Curtis). A disfunção tubular proximal resulta na perda renal de aminoácidos, glicose, ácido úrico, bicarbonato e proteínas de baixo peso molecular, demonstrada laboratorialmente através do aumento da beta-2 microglobulina urinária, glicosúria, fosfatúria, hipouricemia, hiperuricúria, hipofosforemia, hipokalemia e acidose metabólica.

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

Outra manifestação que pode ocorrer no início do tratamento com **EFZ** é o aparecimento de exantema geralmente máculo-papular (1.7%), podendo evoluir para formas graves como a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica.

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

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

Os principais efeitos adversos relatados com o **Lopinavir/r** após o início do tratamento são diarreia (14 a 24%), náuseas, fezes mal formadas, astenia, dor abdominal, cefaléia, vômitos e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia. A

diarréia pode ser manejada com adequações de dieta e medicamentos sintomáticos, como a loperamida. Outros efeitos adversos menos freqüentes incluem: hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilasemia.

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

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

Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (IRIS)

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

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

Os agentes infecciosos mais comumente relacionados a IRIS incluem o Herpes Zoster, Cytomegalovirus (CMV), o *M tuberculosis* ou complexo *Mycobacterium avium*, e o *Cryptococcus neoformans*.

Na co-infecção HIV/tuberculose, a IRIS é igualmente conhecida como “reação paradoxal” e é caracterizada pela exacerbção das manifestações clínicas da TB em decorrência da reconstituição imune e boa resposta ao tratamento. Considerando a elevada freqüência da IRIS, cabe considerá-la em pacientes que iniciaram recentemente terapia anti-retroviral ou que obtiveram boa eficácia a um esquema de resgate terapêutico. A ocorrência de reação

paradoxal não indica a suspensão ou mudança do TARV (o manejo da reação paradoxal será discutida no capítulo 11) **(Nível de evidência 5 Grau de recomendação A)**.

Menos frequentemente, podem ser encontradas manifestações neurológicas, tais como as lesões desmielinizantes com efeito expansivo da leucoencefalopatia multifocal progressiva e tuberculomas cerebrais. A exacerbação da coriorretinite do CMV, pode também estar acompanhada de uveíte. **Adicionalmente, observam-se casos de IRIS associada a encefalite causada pelo próprio HIV .**

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

Genotipagem pré-tratamento

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

Análises de custo-efetividade realizadas em contextos em que há alta prevalência de resistência primária do HIV sugerem a realização de testes de genotipagem previamente ao início do tratamento anti-retroviral, ainda que essa recomendação não seja baseada em ensaios clínicos randomizados envolvendo indivíduos com infecção primária ou infecção recente (poucas semanas após a aquisição do HIV). Cabe considerar que pessoas que têm indicação de iniciar o tratamento na atualidade podem ter sido infectadas, em média, há cerca de 10 anos, época em que as opções de tratamento eram mais escassas e o acesso ao tratamento mais restrito, resultando em menores taxas de transmissão de vírus resistentes aos pacientes que atualmente necessitam iniciar tratamento **(Nível de evidência 5 Grau de recomendação A)**.

Terapia dupla

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

Ao substituir o esquema anti-retroviral duplo para uma combinação de três drogas, deve-se, antes de tudo, considerar as avaliações mais recentes da carga viral do paciente. Caso o paciente apresente cargas virais consistentemente indetectáveis, o esquema triplo a ser iniciado deve seguir as recomendações de esquemas para terapia inicial, apresentadas nos **Quadros 3 e 4**.

Referências bibliográficas

Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997, 126:946-954

Gottlieb GS, Sow PS, Hawes SE, Ndoye I, Redman M, Coll-Seck AM, Faye-Niang MA, Diop A, Kuypers JM, Critchlow CW, Respass R, Mullins JI, Kiviat NB. *J Infect Dis* 2002;185:905 Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. *J Infect Dis.* 2002 Apr 1;185(7):905-14. Epub 2002 Mar 19.

Goletti D, Weissman D, Jackson RW, Graham NM, Vlahov D, Klein RS, Munsiff SS, Ortona L, Cauda R, Fauci AS. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996;157:1271

Schwartzentruber DJ, Fox CH, Fauci AS. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996;334:1222-1230.

Kroon FP, Van Furth R, Bruisten SM. The effects of immunization in human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1996;335(11):817-8.

Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt K, Hedayati S, Mannix M, Roche K, Schwartzenuber DJ, Fox CH, Fauci AS. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.* 1996 May 9;334(19):1222-30.

O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, Ovcak-Derzic S, Wang HJ, Park J, Yeramian C, Mao SH, Zack JA. Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood.* 1995;86(3):1082-9.

Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004;292:251

Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, Rousseau F. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS* 2006; 20(16):2051-64.

Moore RD, Keruly JC, Gebo KA, Lucas GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39(2):195-8.

Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, Montaner JS. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2007 Mar 30;21(6):685-92.

Mellors JW, Munhoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR Jr. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997;126(12):946-54.

Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, IP-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. XVI International AIDS Conference. Toronto, Canadá, August 2006

Stone VE, Jordan J, Tolson J, Pilon T. Potential impact of once-daily regimens on adherence to HAART. Program and abstract of the 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; October 24-27, 2002; Chicago, Illinois. Abstract 486

Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, Rousseau F. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. AIDS 2006; 20(16):2051-64.

Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K et al: Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, The NN Study. Lancet (2004) **63**(9417): 1253-1263

Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E; M98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med. 2002;346(26):2039-46.

Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, Gonzalez-Garcia J, Gladysz A, McGovern R, Adler E, McLaren C Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. Current Medical Research and Opinion 2005; 21: 1683-92

Johnson, Margaret a; Grinsztejn, Beatriz b; Rodriguez, Claudia c; Coco, Jeffrey d; DeJesus, Edwin e; Lazzarin, Adriano f; Lichtenstein, Kenneth g; Rightmire, Anna h; Sankoh, Serap i; Wilber, Richard h Atazanavir plus ritonavir or

saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005; 19:685-94

Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine As Initial Therapy for Patients Infected with HIV. *JAIDS* 2004; 36:1011-1019.

Shelburne SA, Darcourt J, White C, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1049–1052.

Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum C. Immune Reconstitution Syndrome in HIV: Validating a Case Definition and Identifying Clinical Predictors in Persons Initiating Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2006 42:1639–46

Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):157-61.

Lawn SD, Bekker LG, Miller RF: Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005 5(6):361-373.

Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkestian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, Prasithsirikul W, Sankote J, Mahanontharit A, Ruxrungtham K. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS*. 2005;19(14):1481-6.

Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ, Sadownik SN, Freedberg KA (2005). Should resistance testing be performed for

treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. Clin Infect Dis, Nov 1;41(9):1316-23.

Hecht FM, Grant RM (2005). Resistance testing in drug-naive HIV-infected patients: is it time? Clin Infect Dis, Nov 1;41(9):1324-5.

Enanoria W, Ng C, Saha SR; Colford PM Jr. Treatment outcomes after highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis 2004 ; 4 :414-425.

8 - FALHA DE TRATAMENTO E TERAPIA DE RESGATE

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

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

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

Caracterização de falha terapêutica

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

A **falha virológica** é definida por não-obtenção ou não-manutenção de carga viral indetectável. Caracteriza-se por carga viral confirmada acima de 400 cópias/ ml após 24 semanas ou acima de 50 cópias/ ml após 48 semanas de tratamento ou, ainda, para indivíduos que atingiram supressão viral completa, por rebote confirmado de carga viral acima de 400 cópias/ ml. (Gallant 2007)

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

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

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

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

O impacto da falha virológica sobre o risco clínico foi demonstrado em coortes clínicas (Murri e cols. 2006), nas quais foi verificada correlação entre os níveis de carga viral e o risco de progressão clínica.

Além dos prejuízos imunológico e clínico da viremia persistente, a falha virológica repercute em termos de resistência viral a drogas e, conseqüentemente, nas futuras opções terapêuticas. A manutenção dos anti-retrovirais na presença de carga viral detectável leva a acúmulo de mutações de resistência. Cerca de 60% dos pacientes mantidos nessa condição desenvolvem novas mutações de resistência após 18 meses, em um índice

calculado como sendo de 1,61 novas mutações adquiridas por ano (Napravnik 2005). Após um ano de viremia persistente, há perda de uma opção de droga em cerca de 30% dos pacientes (Hatano e cols. 2006). Quanto mais elevada a carga viral na presença da medicação, maior a chance de seleção de novas mutações de resistência (Napravnik 2005).

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

Por outro lado, nos casos de pacientes com histórico de várias falhas prévias e/ou portadores de vírus multirresistentes, para os quais restam poucas opções terapêuticas, há que se particularizar o conceito de falha terapêutica. Ainda que se busque carga viral indetectável, para alguns pacientes não haverá opções de drogas ativas suficientes para promover supressão viral máxima. Para esses pacientes, o objetivo do tratamento passa a ser a minimização do dano imunológico e da progressão clínica, a despeito da carga viral detectável. De fato, existem evidências de que mesmo a supressão viral parcial (queda superior a 0.5 log da carga viral inicial) se correlaciona com benefícios clínicos transitórios (Murray e cols, 1999). Outros estudos de coorte sugerem que benefício imunológico e clínico continuados podem ocorrer com carga viral inferior a 10 a 20 mil cópias (Raffanti e cols 2004; Ledergerber e cols 2004). Portanto, nos casos em que a obtenção de carga viral indetectável não é factível e não há condições de se aguardar um esquema potente, sob o risco de progressão clínica, a redução da carga viral ao nível mais baixo possível pelo maior período de tempo possível deve ser o objetivo do tratamento, mesmo na vigência da falha virológica. Enfatiza-se que resgates mais eficazes devem ser tentados à medida que novas opções de anti-retrovirais estejam disponíveis.

Causas de falha terapêutica

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

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

- **Adesão:** uma das causas mais freqüentes de falha virológica é a baixa **adesão** ao tratamento, dada a complexidade da posologia e a ocorrência de efeitos adversos do tratamento. A perda de uma única dosagem de alguns medicamentos pode resultar na queda de seus níveis séricos a níveis inferiores àqueles requeridos para inibir a replicação viral, favorecendo, assim, a emergência de cepas resistentes. Deve-se permanecer atento ao fato de que a adesão pode diminuir ao longo do tempo.
- **Potência:** quando insuficiente, a potência do esquema anti-retroviral também pode acarretar em supressão viral parcial, o que é particularmente visto em esquemas subótimos como esquemas duplos contendo inibidores de transcriptase reversa ou em qualquer tipo de monoterapia.
- **Fatores farmacológicos:** podem levar à presença de carga viral detectável, à má **absorção** do anti-retroviral, à **eliminação** acelerada do medicamento e à baixa **penetração** em alguns santuários de replicação viral. Essa última pode ser uma explicação da presença de carga viral detectável em estudos de tratamento com monoterapia com inibidores de protease incrementados com ritonavir. Além desses fatores, as **interações** com outros medicamentos que provoquem indução do sistema hepático CYP-450, podem ocasionar aumento da metabolização dos ARV e com isso redução de seus níveis séricos.
- **Transativação heteróloga:** essa pode elevar em até 184 vezes a carga viral, sem ocasionar repercussões clínicas relevantes, seleção de

resistência ou mesmo predispor a falha virológica definitiva. Pode durar até três semanas após infecção aguda, vacinação ou transfusão e, portanto, deve-se confirmar o retorno da carga viral aos níveis indetectáveis após três ou quatro semanas.

- **Resistência celular:** a partir de um mecanismo semelhante ao que proporciona a resistência das células neoplásicas aos quimioterápicos, pode haver alteração na concentração intracelular dos inibidores da protease, por ação da glicoproteína que se expressa na superfície celular. Em alguns casos, ela seria responsável pela extrusão dos IP após sua absorção, tanto no trato gastrointestinal como nos linfócitos. O mecanismo proposto é o aumento na expressão dessa proteína na superfície celular, proporcional à duração do uso do IP, levando a uma conseqüente queda na concentração intracelular do anti-retroviral. Por outro lado, alguns receptores celulares também podem assumir o papel de extrusão celular dos **ITRN** (como o BCRP/ABCG2). A resistência celular leva a um aumento modesto da carga viral, variando entre 100 e 10000 cópias/ml.
- **Laboratório:** uma das possibilidades está associada a problemas laboratoriais, como por exemplo ao tubo PPT, o qual contém gel que separa o plasma (que deve ficar acima do gel) do conteúdo celular (que deve ficar abaixo do gel) (García-Bujalance 2007). É comum a separação incompleta entre plasma e conteúdo celular (linfócitos e plaquetas). Caso as células permaneçam junto ao plasma, o vírus integrado a essas células será detectado e o resultado estará falsamente superestimado. Em alguns casos, a carga viral indetectável revelará um resultado detectável, sendo que nesses casos a carga viral será baixa, normalmente inferior a 5000 cópias/ml e a recomendação é que o laboratório confirme a viremia na vigência de tubo sem gel (frasco com EDTA).

Teste de genotipagem

Estudos iniciais sobre a utilidade do teste de genotipagem para detecção de resistência anti-retroviral do HIV apontaram para benefício da resposta virológica à TARV quando o teste é utilizado para auxiliar na escolha de um

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

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

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

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

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

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

Tabela 1. Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência a drogas anti-retrovirais

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

CRITÉRIOS PARA REALIZAÇÃO DO TESTE DE GENOTIPAGEM PELA RENAGENO

1. Falha virológica confirmada (ver capítulo de caracterização da falha);
2. Carga viral com pelo menos 2.000 cópias/ ml;
3. Uso regular de TARV:
 - há seis meses, para pacientes em geral;
 - há três meses, para gestantes.

Princípios gerais da terapia de resgate

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

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

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

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

Sendo assim, as recomendações para terapia de resgate baseiam-se por vezes em inferências teóricas, estudos pilotos ou subanálises de estudos

clínicos desenhados para outras finalidades. Feitas essas ressalvas, reconhece-se que algumas recomendações são essenciais para orientar o clínico e podem auxiliá-lo na implementação de um esquema anti-retroviral com maior chance de eficácia para o paciente já tratado previamente.

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

1. Solicitar precocemente o teste de genotipagem.

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

2. Suprimir a carga viral aos níveis mais baixos possíveis, de preferência, a níveis indetectáveis.

Os estudos recentes sobre novas drogas para terapia de resgate demonstraram claramente que com o arsenal terapêutico hoje disponível é possível atingir carga viral indetectável mesmo em pacientes com ampla experiência prévia com anti-retrovirais (Lalezari e cols. 2003; Cahn e cols. 2006; Molina e cols. 2007). Por sua vez, como já discutido acima, a supressão

viral completa está associada à resposta imunológica mais robusta e duradoura e, além de interromper o acúmulo progressivo de mutações, tem impacto clínico positivo (Murri e cols. 2006, Hatano e cols. 2006).

3. Evitar monoterapia funcional.

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

4. Não usar ITRNN, se já houve falha prévia a essa classe.

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

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

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

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

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

Mesmo na presença de mutações de resistência, a atividade das drogas dessa classe não se extingue, permanecendo uma atividade residual (Deeks e cols. 2005). Em terapia inicial, alguns estudos demonstraram que pacientes tratados sem ITRN, mas apenas com ITRNN e IP, apresentaram resposta virológica inferior àqueles que utilizaram esquemas contendo ITRN. Recomenda-se, conseqüentemente, sempre que possível, a inclusão de ITRN nos esquemas de resgate (Duvivier e cols. 2005). Na presença de extensa resistência aos ITRN, identificada no teste de genotipagem, recomenda-se que seja solicitada a opinião do Médico de Referência em Genotipagem (MRG) ou de outro médico experiente em resgate anti-retroviral, para adequada montagem do esquema anti-retroviral.

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

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

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

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

7. Sempre incluir IP potencializado com ritonavir.

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

Nas situações em que há baixa resistência viral e o paciente é virgem de ITRNN, a opção de dois ITRN associados a um ITRNN pode parecer razoável, entretanto, qualquer esquema de resgate deve ter alta barreira genética. Vírus previamente expostos a TARV podem apresentar algum grau de resistência aos ITRN, ainda que não detectada pelo teste de genotipagem. Ao contrário dos ITRNN, para os quais as mutações de resistência surgem rapidamente na ocorrência de viremia e apenas uma mutação leva à resistência completa, os IP/r têm alta barreira genética e, conseqüentemente, são menos associados à falha virológica. A inclusão de um IP/r no esquema de resgate confere, portanto, maior barreira genética ao esquema, diminui o risco de acúmulo de novas mutações e de nova falha terapêutica. Esquemas baseados exclusivamente em dois ITRN combinados com um ITRNN (sem IP/r) têm sido amplamente estudados e bem sucedidos em pacientes virgens de tratamento, porém, até o momento, a maioria dos estudos de terapia de resgate incluiu um IP/r no esquema. (Lalezari e cols. 2003; Cahn e cols. 2006; Molina e cols. 2007).

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

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

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

Devem-se incluir as drogas para os quais o risco de resistência, inferido pela história de uso de drogas ARV ou aferido por testes de genotipagem, é

menor. É essencial que nesse julgamento levem-se em conta todos os testes de genotipagem já realizados, mesmo os mais antigos. A soma de todas as mutações já detectadas em amostras do paciente deve ser considerada para estimar resistência às drogas e escolher o esquema de resgate.

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

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

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

Os casos mais complexos, de resistência ampla e múltiplas falhas prévias, devem ser discutidos com ou encaminhados para as referências citadas acima.

QUADRO 1 – Orientações gerais para esquemas de resgate

1.	Solicitar o teste de genotipagem precocemente quando for identificada falha virológica.
2.	Buscar carga viral indetectável.
3.	Evitar monoterapia funcional.
4.	Não usar ITRNN, se já tiver ocorrido falha prévia ou resistência documentada.
5.	Considerar o efeito residual característico dos ITRN.
6.	Usar 3TC, mesmo se houver resistência (exceção: resgate com esquemas contendo abacavir).
7.	Sempre que utilizar IP, deve ser potencializado com ritonavir.
8.	Basear escolhas nos dados de resistência (analisar também as mutações dos testes anteriores), na história terapêutica do paciente (esquemas prévios e atuais) e nos dados de estudos clínicos.
9.	Discutir ou encaminhar (vide item 9 na página 17): <ul style="list-style-type: none">- resistência ampla ou múltiplas falhas virológicas;- desvios das regras acima.

Situações/ drogas especiais

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

Manejo da falha terapêutica sem teste de genotipagem

Como já discutido, a melhor forma de orientar um novo tratamento, especialmente na primeira falha, é baseá-lo no teste de genotipagem. Nas

regiões do país com menor acesso ao exame de genotipagem ou em situações excepcionais de indisponibilidade temporária do exame, algumas recomendações devem ser observadas. Para essas situações, Quadros 2 e 3 sugerem as alternativas de substituição para a escolha de um esquema ARV de resgate da primeira falha. Reforça-se aqui mais uma vez, entretanto, que a utilização do teste de genotipagem deve ser a regra.

Quadro 2 – Resgate da Dupla de ITRN da primeira falha

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

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

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

TDF = tenofovir; **d4T**= estavudina

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

Quadro 3 – Sugestão de esquema de resgate da primeira falha

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

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo
 ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo
 IP = inibidor da protease ; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; ATV= atazanavir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; FPV = fosamprenavir; LPV = lopinavir

(1) Para doses, ver quadro

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

(3) O FPV oferece maior comodidade posológica em relação ao SQV/r. Entretanto, seu uso deve ser empregado com cautela nos casos em que existe uma chance de seleção de mutações adicionais de resistência aos IP, como em pacientes que já falharam previamente com IP.

A molécula do APV é muito semelhante à do darunavir (DRV) e as mutações induzidas pelo uso de APV e FPV são semelhantes às associadas com resistência ao DRV. O significado clínico desses fatos não está esclarecido, no entanto, existe a preocupação de que o uso prévio de FPV/r possa prejudicar a eficácia de DRV no resgate devido à resistência cruzada. Isso não ocorreu nos estudos “POWER” (Picchio e cols. 2007), porém enquanto essa questão não é esclarecida, recomenda-se por cautela que, se houver outra opção de IP/r ativo, deve-se preterir o FPV/r em pacientes já com falha prévia com IP e maior risco de falha.

(4) Em relação aos outros IP/r, ATV/r oferece maior comodidade posológica e induz menos alterações metabólicas.

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

Enfuvirtida

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

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

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

Em diversos estudos, pacientes que conseguem ultrapassar o primeiro mês de uso de esquemas que contém enfuvirtida têm baixa probabilidade de interromper a medicação em consequência dessas reações. No estudo fase 3 que levou à aprovação da enfuvirtida, houve um número maior de pneumonias bacterianas no grupo que usou o medicamento, mas essa associação não foi confirmada em estudos posteriores. Há relatos de hipersensibilidade, incluindo febre, exantema, náuseas, vômitos, calafrios, hipotensão, distúrbios

respiratórios, glomerulonefrite, síndrome de Guillain-Barré, elevação de transaminases, trombocitopenia, neutropenia e hiperglicemia, mas não são freqüentes.

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

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

O custo da enfuvirtida permanece extremamente elevado, sendo hoje o custo mensal de U\$ 1.333,13/paciente, devendo ser utilizada em situações de indicação precisa. Seu uso em pacientes sem resposta ao medicamento incide negativamente na relação custo-benefício e custo-efetividade de sua utilização.

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

Nos estudos TORO, os critérios de falha foram baseados na queda da carga viral. Foram critérios de falha virológica e, portanto, retirada do estudo, a queda da carga viral menor que 0,5 log na avaliação de seis a oito semanas, queda da carga viral menor que 1 log na avaliação de 14 a 16 semanas, aumento da carga viral maior ou igual a 2 log em qualquer momento e aumento da carga viral maior que 1 log em pacientes que obtiveram resposta inicial. Os pacientes que obtiveram queda inicial de 1 log e conservaram essa resposta foram mantidos em tratamento. O risco de resistência ao medicamento parece ser maior entre aqueles que apresentaram queda importante da carga viral ou

alcançaram nível indetectável e após cerca de oito a doze semanas voltaram a apresentar aumento considerável da carga viral plasmática.

Indicação da enfuvirtida orientada por genotipagem:

- Ter coletada amostra para teste de genotipagem do HIV nos últimos 12 meses.
- Ter pelo menos uma droga com atividade plena (S) ou alguma droga com atividade intermediária (I), detectada na última genotipagem, para compor o esquema ARV. Avaliar com cautela a falsa sensibilidade à lamivudina (3TC) e aos ITRNN. Incluir IP/r no esquema.
- Considerar os fatores clínicos e laboratoriais para estimar o risco de progressão da doença e morte na, a) indicação mais precoce, como por exemplo na doença clínica mais avançada, na imunodeficiência grave ($CD4 < 100 \text{ cél/mm}^3$) e disponibilidade de pelo menos uma outra droga com atividade na genotipagem ou, b) postergar a inicação do novo esquema com Enfuvirtida em pacientes com doença clínica menos avançada, melhor estado imunológico ($CD4 > 100 \text{ cél/mm}^3$) e indisponibilidade de droga com atividade detectada na genotipagem para compor o tratamento com o Inibidor de Fusão.
- Na escolha de esquemas de resgate, particularmente na consideração do uso de novas drogas, recomenda-se a avaliação conjunta com MRG, Comitês ou Câmaras Técnicas Estaduais em TARV, ou serviços com experiência no manejo de pacientes multiexperimentados .
- Os pacientes com autorização para receberem o medicamento deverão ser reavaliados após seis meses com CD4 e carga viral, para a confirmação da eficácia virológica. Relatórios periódicos, incluindo os resultados clínicos e laboratoriais, conforme formulário anexo, deverão ser encaminhadas as Coordenações Estaduais de DST/Aids e destas ao Programa Nacional, de forma a monitorar os resultados de seu uso no Brasil.

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

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

Duplo IP

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

Darunavir

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

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

50V, 54L/M, 73S, 76V, 84V e 89V. Houve correlação entre o número dessas mutações e a chance de ausência de resposta virológica. Não havia diferença entre os grupos na entrada no estudo em relação à presença dessas mutações.

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

A apresentação é de comprimidos de 300 mg e a dose indicada é de dois comprimidos (600 mg) co-administrados com 100 mg de RTV a cada 12 horas, preferencialmente com alimentos. É uma droga bem tolerada e os efeitos adversos são semelhantes aos provocados por esquemas de IP com incremento pelo ritonavir.

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

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

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

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

Pacientes sem alternativas terapêuticas

Alguns pacientes já fizeram uso de todas as medicações disponíveis e apresentam falha virológica. Muitos têm imunodeficiência avançada e, apesar de se encontrarem em uso de diversas drogas anti-retrovirais, a carga viral permanece elevada, embora estável, havendo dúvida se é real o benefício do tratamento. A ausência de resposta laboratorial sugere que não há eficácia dos medicamentos, porém, ao ser interrompida a terapia, pode ocorrer aumento da carga viral e queda de CD4, sugerindo que as drogas estavam tendo alguma ação benéfica, e, devem, portanto, ser mantidas. O esquema de manutenção deve sempre incluir o 3TC para redução do *fitness* viral, mesmo havendo resistência comprovada.

No manejo da falha terapêutica em pacientes previamente expostos a vários esquemas anti-retrovirais e portadores de vírus com extensa resistência aos anti-retrovirais, é necessária a discussão com médicos experientes no manejo da resistência.

A rede de Médicos de Referência em Genotipagem (MRG) tem sido capacitada e atualizada para este fim e é retaguarda importante no aporte técnico especializado para o Sistema Único de Saúde.

Interrupção do tratamento

A - Em pacientes multiexperimentados:

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

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

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

Portanto o comitê não recomenda a interrupção de tratamento.

Interrupção do ITRNN do esquema - devido à sua meia-vida mais longa, a interrupção de esquemas anti-retrovirais compostos por ITRNN deve ser realizada com cuidado adicional, devido ao risco no que se refere à

manutenção de níveis séricos e teciduais mais prolongados destes do que as outras classes componentes do esquema, sejam eles ITRN ou IP.^{i ii} Sugere-se, para evitar monoterapia com ITRNN, que estes sejam substituídos por IP ou por ITRN, duas a três semanas antes da suspensão de todo esquema (para alguns experts até 4 semanas). **Todavia, o momento de suspender o ITRNN ainda não está definido na literatura.**

Após esse período, todos os medicamentos podem ser interrompidos com menor risco de induzir resistência aos ITRNN. **Alguns experts sugerem, na impossibilidade da troca, que o ITRNN seja suspenso aproximadamente uma semana antes da suspensão do restante do esquema, porém não se conhece o intervalo de tempo exato para essa intervenção.**

B - Em pacientes com supressão prolongada do HIV:

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

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

Outros estudos usaram a contagem de linfócitos CD4+ para guiar a suspensão ou a reintrodução do tratamento (El-Sadr W, 2006). Em um braço do estudo, o tratamento era interrompido sempre que a contagem de linfócitos CD4+ ficava acima de 350 cel/mm³ e reintroduzido quando este número ficava abaixo de 250 cél/mm³, em outro braço o tratamento era mantido. Houve aumento de doenças definidoras de aids e mortes, bem como mais eventos adversos sérios não relacionados à infecção pelo HIV, no grupo que suspendeu o tratamento. Em outro estudo, Trivacan (Marchou, 2006), os dados

foram semelhantes, sendo interrompido precocemente devido ao aumento da incidência de eventos graves no grupo sem tratamento. Portanto este comitê não recomenda a interrupção do tratamento nestas situações devido ao risco de piora clínica

C- Outras situações:

Outras situações em que se poderia aventar a hipótese de suspensão do tratamento seria nos casos de efeitos adversos graves e para o tratamento de intercorrências infecciosas onde haveria interação medicamentosa desfavorável com risco de falha virológica por diminuição dos níveis dos anti-retrovirais ou mesmo aumento dos efeitos adversos.

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

Referências bibliográficas

Accetturi CA, Pardini R, Novaes Pinto GH, Turcato G, Jr., Lewi DS, Diaz RS. Effects of CCR5 genetic polymorphism and HIV-1 subtype in antiretroviral response in Brazilian HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24(4):399-400

Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Lebraz M, et al. CD4 guided scheduled treatment interruption compared to continuous therapy: Results of the Staccato Trial. In: Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colo. Abstract 102.

Bachelor L, Jeffrey S, Hanna G, D'Aquila R, Wallace L, Logue K, Cordova B, Hertogs K, Larder B, Buckery R, Baker D, Gallagher K, Scarnati H, Tritch R, Rizzo C. Genotypic correlates of phenotypic resistance to efavirenz in virus isolates from patients failing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *J Virol*. 2001 Jun;75(11):4999-5008

Bartlett JA, Faith MJ, DeMasi R et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in anti-retroviral naïve HIV-infected adults. Program and

abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 586

Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Aids*. Jun 16 2000;14(9):F83-93.

Brenner B, Turner D, Oliveira M, et al. A V106M mutation in HIV-1 clade C viruses exposed to efavirenz confers cross-resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Aids* 2003;17(1):F1-5.

Brenner BG, Oliveira M, Doualla-Bell F, et al. HIV-1 subtype C viruses rapidly develop K65R resistance to tenofovir in cell culture. *Aids* 2006;20(9):F9-13.

Cahn P, Villacian J, Lazzarin A, Katlama C, Grinsztejn B, Arasteh K, Lopez, Clumeck N, Gerstoft J. Ritonavir-Boosted Tipranavir Demonstrates Superior Efficacy to Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors in Treatment-Experienced HIV-Infected Patients: 24-Week Results of the RESIST-2 Trial *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:1347–56.

Calazans A, Brindeiro R, Brindeiro P, et al. Low accumulation of L90M in protease from subtype F HIV-1 with resistance to protease inhibitors is caused by the L89M polymorphism. *J Infect Dis* 2005;191(11):1961-70.

Clotet B, Bellos N, Molina JM, on behalf of the POWER 1 and POWER 2 study groups. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and POWER 2: a pooled subgroup analysis from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369: 1169–78.

Deeks SG, Wrin T, Lieger T et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344:401-01

Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005;192(9):1537-44.

[Deeks SG](#), [Barbour JD](#), [Grant RM](#), [Martin JN](#). Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS*. 2002 Jan 25;16(2):201-7.

Duvivier C GJ, Assoumou L, Soulie C, Peytavin G, Calvez V, Molina J.M, Jarousse B, Allavena C, Delfraissy JF, Katlama C, Costagliola D. . Lower rate of virological suppression in naïve patients initiating HAART with NRTI-sparing regimen compared to standard NRTI-containing regimen: results from the Hippocampe - ANRS 121 trial. 10th European AIDS Conference, Dublin, 2005; abstract PS1/3.

Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. Jun 26 1999;353(9171):2195-2199.

El-Sadr W, Neaton J. Episodic CD4-guided use of ART is inferior to continuous therapy: results of the SMART study. In: Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colo. Abstract 144.

Gallant JE. Approach to the treatment-experienced patient. *Infect Dis Clin N Am*. 21 (2007):85-102

García-Bujalance S, Ladrón de Guevara C, González-García J, Arribas JR, Zamora F, Gutiérrez A. Elevation of viral load by PCR and use of plasma preparation tubes for quantification of human immunodeficiency virus type 1. *J Microbiol Methods*. 2007 May;69(2):384-6.

Giordano M, Kelleher T, Colonna RJ, Lazzarin A, Squires K. The effects of the Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR UltraSensitive Test versions 1.0 and 1.5 viral load assays and plasma collection tube type on determination of response to antiretroviral therapy and the inappropriateness of cross-study comparisons. *J Clin Virol.* 2006 Apr;35(4):420-5.

Gonzalez LM, Aguiar RS, Afonso A, et al. Biological characterization of human immunodeficiency virus type 1 subtype C protease carrying indinavir drug-resistance mutations. *J Gen Virol* 2006;87(Pt 5):1303-9.

[Hatano H](#), [Hunt P](#), [Weidler J](#), [Coakley E](#), [Hoh R](#), [Liegler T](#), [Martin JN](#), [Deeks SG](#). Rate of viral evolution and risk of losing future drug options in heavily pretreated, HIV-infected patients who continue to receive a stable, partially suppressive treatment regimen. [Clin Infect Dis.](#) 2006 Nov 15;43(10):1329-36.

Kantor R, Shafer RW, Follansbee S, Taylor J, Shilane D, Hurley L, Nguyen DP, Katzenstein D, Fessel WJ (2004). Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS* 18(11):1503-1511.

Katlama C, Dominguez S, Gurlain K et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patient with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS097). *AIDS* 2004.

Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348:2175–85.

Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH et al. Structured treatment interruption in patients with multi-drug resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2003;349:837-46.

Lawrence J, Huppler HK, Thackeray L et al. Final results of CPCRA 064; a randomized trial examining structured treatment interruption for failing therapy

with multi-drug resistant HIV. Program and abstracts of the 12th CROI; February 22-25, 2005; Boston. Abstract 579.

[Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, Mussini C, Wit F, d'Arminio Monforte A, Weber R, Fusco G, Staszewski S, Law M, Hogg R, Lampe F, Gill MJ, Castelli F, Phillips AN; PLATO Collaboration.](#)

[Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, Montaner JS.](#) Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. [AIDS](#). 2007 Mar 30;21(6):685-92

Maggiolo F, Callegaro A, Laura R, et al. Resistance conferring mutations in B versus non-B HIV clades after treatment failure. In: Int Cong Drug Therapy HIV 2004; 2004 Nov 14-18 2004; Glasgow, UK; 2004.

Marchou B, Tangre P, Charreau I, et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression: results of a prospective, randomized, open label trial (Window-ANRS 106). In: Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: February 5-8, 2006; Denver, Colo. Abstract 104).

Miller V, Cozzi-Lepri, Hertogs K et al. HIV drug susceptibility and treatment response to mega-HAART regimen in patient from the Frankfurt HIV cohort. *Antvir Ther* 2000

[Molina JM, Cohen C, Katlama C, Grinsztejn B, Timmerman A, Pedro RD, Vangeneugden T, Miralles D, De Meyer S, Parys W, Lefebvre E; on Behalf of the TMC 114-C208 and -C215 Study Groups.](#) Safety and Efficacy of Darunavir (TMC114) With Low-Dose Ritonavir in Treatment-Experienced Patients: 24-Week Results of POWER 3. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Jul 5

[Moore RD, Keruly JC, Gebo KA, Lucas GM.](#) An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. 2005 Jun 1;39(2):195-8.

[Murri R](#), [Lepri AC](#), [Cicconi P](#), [Poggio A](#), [Arlotti M](#), [Tositti G](#), [Santoro D](#), [Soranzo ML](#), [Rizzardini G](#), [Colangeli V](#), [Montroni M](#), [Monforte AD](#); [ICoNA Study Group](#). Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy: evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naive patients study. [J Acquir Immune Defic Syndr](#). 2006 Jan 1;41(1):23-30

Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*. 1999 May 7;13(7):797-804)

[Napravnik S](#), [Edwards D](#), [Stewart P](#), [Stalzer B](#), [Matteson E](#), [Eron JJ Jr](#). HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Sep 1;40(1):34-40

Palella F, Armon C, Chmiel J, et al. Enhanced Survival Associated with use of HIV Susceptibility Testing among HAART-Experienced Patients in the HIV Outpatient Study (HOPS). Paper presented at: 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 5 – 8 February, 2006; Denver, CO

Picchio G, Vangeneugden T, Baelen BV, Lefebvre E, Miralles D, Bethune MP. Prior utilization/resistance to amprenavir at screening has minimal impact on the 48-week response to darunavir/r in the POWER 1, 2 and 3 studies. 14th CROI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Los Angeles, California Feb 25- 28, 2007.

[Raffanti SP](#), [Fusco JS](#), [Sherrill BH](#), [Hansen NI](#), [Justice AC](#), [D'Aquila R](#), [Mangialardi WJ](#), [Fusco GP](#); [Collaborations in HIV Outcomes Research/United States Project](#).

[Ribaud HJ](#), [Haas DW](#), [Tierney C](#), [Kim RB](#), [Wilkinson GR](#), [Gulick RM](#), [Clifford DB](#), [Marzolini C](#), [Fletcher CV](#), [Tashima KT](#), [Kuritzkes DR](#), [Acosta EP](#); [Adult AIDS Clinical Trials Group Study](#). Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1;42(3):401-7.

Sucupira M.C., Souza I.E., Costa L.J., Scheinberg M.A., Diaz R.S., Antiretroviral treatment failure and HIV-1 genotypic resistance in Sao Paulo, Brazil, *Antiviral Therapy*, *Antivir Ther*. 2001 Dec;6(4):263-4.

Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *Aids*. Jan 25 2002;16(2):209-218.

Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther* 2004;9(1):57-65.

Turner BJ, Hecht FM, Ismail RB. CD4+ T-lymphocyte measures in the treatment of individuals infected with human immunodeficiency virus type 1. A review for clinical practitioners. *Arch Intern Med*. 1994 Jul 25;154(14):1561-73.

Wei X, Liang C, Gotte M, Wainberg MA The M184V mutation in HIV-1 reverse transcriptase reduces the restoration of wild-type replication by attenuated viruses. *AIDS*. 2002 Dec 6;16(18):2391-8.

Whitcomb JM, Paxinos E, Huang W, Maranta M, Limoli K, Chappey C, Parkin NT, Hellmann NS, and Petropoulos CJ (2002). The Presence of Nucleoside Analogue Mutations (NAMs) is Highly Correlated with Reduced Susceptibility to all NRTIs. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, Abstracts n° 569-T.

9 - MANEJO DA TOXICIDADE DO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL

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

Recentemente, uma coorte norte-americana de pacientes com infecção do HIV, seguida no período de 1996 a 2004, demonstrou redução na taxa de mortalidade por aids de 7.0/100 pessoas ao ano em 1996 para 1.3/100 pessoas em 2004. (Palella et al., 2006). As causas de morte diretamente relacionadas à aids e suas doenças oportunistas também vêm caindo, com aumento das causas não associadas diretamente ao HIV, tais como os eventos cardiovasculares e o diabetes mellitus (Palella et al., 2006), configurando um novo perfil da doença em populações que têm acesso ao tratamento.

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

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

Dislipidemia, risco cardiovascular, hipertensão arterial e Síndrome Metabólica

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

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

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

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

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de síndrome metabólica

Tabela VI - Critérios diagnósticos para síndrome metabólica	
Critério	Definição
Obesidade abdominal	
Homens	
Branco de origem europeia e negro	≥ 94 cm
Sul-asiáticos, ameríndios e chineses	≥ 90 cm
Japoneses	≥ 85 cm
Mulheres	
Branca de origem europeia, negra, sul-asiática, ameríndia e chinesa	≥ 80 cm
Japonesa	≥ 90 cm
TG	≥ 150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia
HDL-colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial sistêmica	
Sistólica, ou	≥ 130 mm Hg ou tratamento para HAS
Diastólica	≥ 85 mm Hg ou tratamento para HAS
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dL ou tratamento para DM

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

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

Tabela 2 – Escore de risco de Framingham

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

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

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

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

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

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

Continuação da Tabela V - Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (Fase 2) - Continuação.

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

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

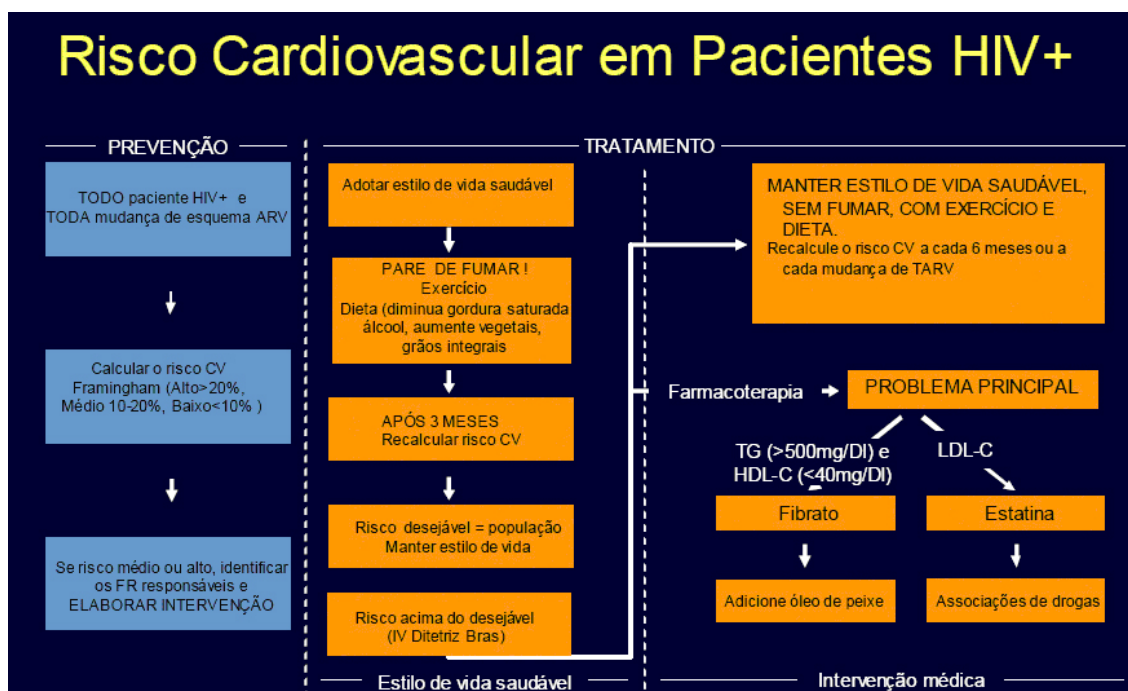
- Se o risco cardiovascular inicial for baixo ($\leq 10\%$) e o paciente não estiver utilizando inibidor de protease, a avaliação deve ser repetida a cada dois anos;
- Se o risco cardiovascular inicial for moderado (> 10 e $< 20\%$), independente do uso de Inibidor de Protease, recomenda-se avaliação a cada seis a 12 meses.
- Se o risco cardiovascular inicial for elevado ($\geq 20\%$), independentemente do uso de IP, iniciar a prevenção cardiovascular e repetir a avaliação depois de um mês e posteriormente a cada três meses.

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

farmacológicas e na persistência da dislipidemia, iniciar manejo farmacológico, com extrema cautela.

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

Figura 1 – Manejo do risco cardiovascular



Medidas não farmacológicas

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

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

Manejo Farmacológico

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

A - Fibratos: são a primeira escolha no tratamento hipertrigliceridemia e da dislipidemia mista (aumento de colesterol e triglicérides) dos pacientes infectados pelo HIV, a mais freqüente alteração observada nesta população⁷, conforme tabela 3.

Tabela 3 – Doses dos fibratos que podem ser utilizados

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

B - Estatinas: primeira escolha no tratamento da hipercolesterolemia. Com exceção da pravastatina e da rosuvastatina, as estatinas são metabolizadas pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, que é inibida pelos inibidores de protease atuais. Portanto, a administração das estatinas com os inibidores de protease pode resultar em elevação das concentrações séricas de estatina a

níveis tóxicos, com risco de toxicidade muscular esquelética (rabdomiólise), além de outros efeitos adversos. Pelas potenciais interações, as estatinas devem ser utilizadas inicialmente em baixas doses, com reavaliações laboratoriais freqüentes. Teoricamente as estatinas mais seguras para uso em associação aos inibidores de protease são a pravastatina, atorvastatina e rosuvastatina.

Tabela 4 – Doses das estatinas que podem ser utilizadas

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

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

C - Outros agentes: considerando-se a intensidade das alterações metabólicas, outros medicamentos podem ser usados de forma complementar ao tratamento. Entre eles os ácidos graxos ômega 3 podem ser úteis na redução da hipertrigliceridemia nos pacientes soropositivos. A metformina também auxilia na redução dos triglicerídeos, mas com risco potencial de acidose láctica, especialmente na presença de uso contínuo de inibidores da transcriptase reversa. A colestiramina e o colestipol não são recomendados por interferirem com a biodisponibilidade dos inibidores de protease e por aumentarem os níveis de triglicerídeos. A ezetimiba atua inibindo a absorção intestinal do colesterol exógeno e endógeno decorrente de sua excreção biliar e é um importante potencializador das estatinas. O uso associado permite emprego de doses menores das estatinas. É uma opção nos pacientes intolerantes às estatinas. As glitazonas não se demonstraram úteis no tratamento da dislipidemia nesses pacientes.

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

Em conclusão, dadas as características do perfil de risco cardiovascular dessa população, **as medidas não farmacológicas parecem ter o efeito mais importante no tratamento preventivo do paciente infectado pelo HIV.** Os pacientes devem ser aconselhados a controlar os fatores de risco seguindo as orientações de estilo de vida como parar de fumar, seguir dieta, realizar exercício físico, controlar hipertensão arterial e diabetes (tabela 4).

Tabela 5 – Medidas terapêuticas iniciais e reavaliação

Tabela VIII - Medidas terapêuticas iniciais e período de reavaliação

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

Tabela IX - Metas para terapêutica preventiva com hipolipemiantes

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

* Estimado pela equação de Friedewald
 Obs.: quando não se conseguem as metas, recomenda-se obtenção da maior redução possível.

Fenômenos tromboembólicos

Mesmo na ausência dos fatores de risco tradicionalmente conhecidos, têm sido descritos fenômenos tromboembólicos em pacientes infectados pelo HIV. Há relatos de casos de trombose acometendo diversos territórios, incluindo veias periféricas, pulmões, retina, cérebro, veia porta e artérias mesentéricas.

O principal mecanismo fisiopatológico que deve ser investigado, em indivíduos que já apresentaram fenômenos tromboembólicos arteriais e venosos, é a presença de anticorpos antifosfolípidos - anticardiolipina e

anticoagulante lúpico. Em caso positivo, esses pacientes devem ser acompanhados por médicos com experiência na área ou por especialista.

Diabetes mellitus

Desde o início da década de 90 vem ocorrendo aumento na incidência de diabetes tipo 2 na população em geral, ligado principalmente à obesidade. Da mesma forma, na população que vive com HIV, vem ocorrendo aumento na incidência de diabetes, intolerância à glicose e resistência à insulina, após a instituição do tratamento anti-retroviral potente (TARV). As alterações do metabolismo da glicose são muitas vezes acompanhadas de outras alterações do metabolismo lipídico já descritas anteriormente.

Essa combinação de fenômenos estabelece um maior risco potencial de eventos cardiovasculares na população que vive com HIV. Outros fatores que elevam o risco cardiovascular nessa população são a lipodistrofia com lipohipertrofia central e o processo inflamatório persistente associado à infecção viral do HIV, que pode estar associado à gênese primária da placa aterosclerótica no endotélio.

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

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

Tabela 6 – Diagnóstico laboratorial de diabetes mellitus

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

Critérios diagnósticos de diabetes mellitus:

- Duas glicemias de jejum ≥ 126 mg/dL ou
- Uma glicemia duas horas após sobrecarga oral com 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL ou
 - Glicemia ≥ 200 mg/dL em amostra colhida a qualquer hora do dia com sintomas característicos.
- São considerados estado de pré-diabetes.

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

Lipodistrofia associada à infecção pelo HIV

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

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

- Lipohipertrofia
 - Acúmulo de gordura visceral no abdômen
 - Acúmulo de gordura subcutânea
 - Acúmulo de gordura nas mamas
 - Acúmulo de gordura na região cervical (giba)
 - Lipomas
- Lipoatrofia
 - Perda de gordura nas pernas
 - Perda de gordura nos braços
 - Perda de gordura glútea
 - Perda de gordura na face
 - Evidenciação das veias em MMSS e MMII

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

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

A prevalência da lipodistrofia é muito variável nas diversas publicações, podendo ocorrer entre 10 e 80% dos pacientes. Essa grande variação é devida

à ausência de uma caracterização consensual da síndrome, determinando variadas interpretações com baixa reprodutibilidade e definições heterogêneas.

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

Entre as mudanças corpóreas, deve ser ressaltada a lipoatrofia facial que se apresenta com a perda progressiva da gordura da região malar (gordura de Bichat), temporal e pré-auricular, levando a áreas de depressão progressiva da face, acentuação do arcabouço ósseo e aspecto de envelhecimento. Essa condição trouxe de volta o estigma da aids, quebra do sigilo (pois permite identificação dos pacientes) e dificuldades de sua socialização.

Várias abordagens têm sido propostas para essa nova síndrome, sendo essencial em todas uma abordagem multi-profissional que inclui:

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

No Brasil, o preenchimento facial de pacientes com lipodistrofia está regulamentado pela Portaria n°2, de 27 de março de 2007, que indica a utilização de polimetilmetacrilato para esse fim.

Nefrotoxicidade

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

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

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

Em um recente estudo ambulatorial com pacientes infectados com HIV, falência renal aguda foi descrita em quase 10% dos pacientes, com uma taxa de incidência de 5.9 episódios de falência renal aguda por 100 pessoas-ano. Medicamentos foram associados com aproximadamente um terço de todos os episódios sendo a Anfotericina B e outros antimicrobianos os mais freqüentes. Entre os anti-retrovirais, o tenofovir e o indinavir estão entre os mais comumente associados à nefrotoxicidade.

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

Tabela 7 - Recomendações de dosagens dos anti-retrovirais em pacientes com insuficiência renal aguda

Anti-retrovirais	Dose diária	Dose na insuficiência renal	
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa			
ABACAVIR	300mg 12/12horas	Não necessita de ajuste de dose	
DIDANOSINA	>60 kg: 400mg/dia <60 kg: 250mg/dia	Dep.Cr.(mL/min)	Dose
			>60kg <60kg
		30-59	200mg 125mg
		10-29	125mg 100mg
		<10	125mg 75mg
Hemodiálise ou CAPD: considerar doses para ClCr <10ml/min			
LAMIVUDINA	150mg 12/12h ou 300mg 1x/dia	Dep.Cr.(mL/min)	Dose
		30-59	150mg cada 24 horas
		10-29	150mg na 1ª dose e a seguir 100mg 1 x/dia
		<10	150mg na 1ª dose e a seguir 50 mg 1 x/dia
		<5	50mg na 1ª dose e a seguir 25 mg 1 x/dia
Pacientes em hemodiálise: 200mg cada 96 horas (dar a dose após diálise se estiver no dia da dose)			
ESTAVUDINA	>60 kg: 40mg2x/dia <60 kg: 30mg2x/dia	Dep Cr.(mL/min)	Dose
			>60kg <60kg
		26-50	20mg 15mg2x/dia 2x/dia
		10-25	20mg 15mg1x/dia 1x/dia
Paciente em hemodiálise: usar a mesma dose do DepCr.mL/min. Dose após diálise no dia da diálise.			
TENOFOVIR	300mg VO 1x/dia	Dep Cr.(mL/min)	Dose ClCr.(mL/min)
		30-49	300mg cada 48 horas
		10-29	300 mg 2x por semana

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

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

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

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

Referências:

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

Hepatotoxicidade

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

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

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

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

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

Referências:

Hepatology, Vol. 45 nº 6,2007.

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

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

V Soriano, M Puoti, M Sulkowski, and others. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 21(9): 1073-1089. May 31, 2007.

Efeitos adversos neuro-psiquiátricos da terapia anti-retroviral

Sistema nervoso central

Efeitos neuropsiquiátricos associados ao efavirenz

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

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

tratamento da depressão permite, muitas vezes, manter o esquema com efavirenz.

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

A) Não-farmacológicas: informar sobre os possíveis efeitos adversos a fim de evitar interrupções desnecessárias, orientar tomada do medicamento à noite, considerar técnicas de relaxamento; ou

B) Farmacológicas: considerar o uso de benzodiazepínicos, antidepressivos ou antipsicóticos e acompanhamento do profissional de saúde mental (Phair JP et al., 2006).

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

Sistema nervoso periférico

A) Neuropatia periférica

A neuropatia periférica está diretamente relacionada ao uso de ITRN, particularmente os dideoxi-nucleosídeos, como o d4T e o ddl; com menor frequência pode estar associada ao AZT e 3TC. A associação de drogas neurotóxicas, como o d4T e o ddl, aumenta a incidência.

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

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

O tratamento inclui a interrupção do medicamento suspeito, quando possível. Em torno de dois terços dos pacientes apresentam expressiva melhora dos sintomas. A presença de sintomas residuais pode se dever a

lesão tóxica irreversível, concomitante neuropatia pelo HIV ou outros comorbidades (diabetes, deficiência vitamínicas, outras drogas neurotóxicas etc.).

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

Tabela 8 - Doses dos medicamentos para dor neuropática

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

B) Síndrome de fraqueza neuromuscular ascendente

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

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

Toxicidade mitocondrial

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

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

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

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

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

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

DDI > D4T

AZT > TDF = 3TC = FTC = ABC.

Miopatia

O AZT é o principal anti-retroviral associado à presença de miopatia, com incidência de 8 a 18%. A fisiopatogenia está relacionada ao dano na

mitocôndria muscular por inibição da DNA polimerase gama, resultando em diminuição da cadeia de DNA e depleção do DNA mitocondrial muscular.

Usualmente, ocorre de nove a 12 meses após o início da medicação e caracteriza-se pelo comprometimento predominante da musculatura proximal dos membros inferiores (Brew, 2001). As manifestações clínicas incluem fraqueza muscular e mialgia. A maioria dos pacientes tem níveis elevados de CPK e ocasionalmente níveis de lactato elevados. A eletromiografia pode mostrar sinais de miopatia proximal mesmo com enzimas normais, mas o diagnóstico definitivo é estabelecido por achados característicos na biópsia muscular, (Dalakas et al., 1990).

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

Lipoatrofia

A lipoatrofia, ou atrofia gordurosa, apresenta à biopsia depleção do DNA mitocondrial. Como a mitocôndria está intimamente envolvida nas vias apoptóticas, acredita-se que a lipoatrofia seja secundária à apoptose de adipócitos e não em decorrência de necrose.

Esteatose hepática

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

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

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

Hiperlactatemia e acidose láctica

Acidemia láctica é definida como toda dosagem de lactato > que 2mmol/L e acidose láctica ocorre quando o pH arterial é < 7,35 (vide tabela) e reflete um sério distúrbio metabólico de toxicidade mitocondrial com desfecho quase sempre fatal.

Tabela 9 – Correlação entre grau de acidose, manifestações e mortalidade

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

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

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

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

Referências bibliográficas

1. Carr, A, Cooper, DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2000; 356:1423.
2. Brinkman, K, Kakuda, TN. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: a looming obstacle for long-term antiretroviral therapy? Curr Opin Infect Dis 2000; 13:5.

3. Martin, JL, Brown, CE, Matthews-Davis, N, Reardon, JE. Effects of antiviral nucleoside analogs on human DNA polymerases and mitochondrial DNA synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2743.
4. Johnson, AA, Ray, AS, Hanes, J, et al. Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. *J Biol Chem* 2001; 276:40847.
5. Coghlan, M, Sommadossi, J, Jhala, N, et. al, Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1914.
6. Green, DR, Reed, JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281:1309.
7. Moyle, GJ, Datta, D, Mandalia, S, et al. Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. *AIDS* 2002; 16:1341.
8. Imhof, A, Ledergerber, B, Gunthard, HF, et al. Risk factors for and outcome of hyperlactatemia in HIV-infected persons: is there a need for routine lactate monitoring? *Clin Infect Dis* 2005; 41:721.

10 - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTI-RETROVIRAIS, OUTROS MEDICAMENTOS, FITOTERÁPICOS, ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS

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

A maioria das interações envolvendo anti-retrovirais ocorre devido aos mecanismos de metabolização destas no fígado. O sistema P450 é o grande mediador dessa metabolização através de um sistema enzimático que contém diversas isoenzimas que podem tanto inibir quanto ativá-los. A principal isoenzima envolvida nas interações relacionada a TARV é a CYP3A4, que metaboliza principalmente os inibidores da protease (IP) e os Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos (ITRNN). Portanto, os IP e os ITRNN são substratos da CYP3A4 e sua metabolização pode ser inibida ou induzida por diversas substâncias, o que levará respectivamente à elevação (no caso da inibição do sistema) ou à diminuição (no caso da indução do sistema) dos níveis séricos dos ARV. Por outro lado, IP e ITRNN também podem inibir ou induzir a metabolização de outras substâncias.

Interações entre anti-retrovirais

A identificação que o ritonavir, mesmo em baixas doses, é um potente inibidor da isoenzima CYP3A4, tem possibilitado seu uso atual, não mais como um anti-retroviral, mas como um adjuvante farmacológico. A associação de IP com ritonavir (IP/r) proporciona níveis séricos do IP mais elevados, estáveis e duradouros, aumentando sua potência de inibição viral e reduzindo a

ocorrência de mutações de resistência. Essas evidências têm determinado que os IP sempre sejam utilizados em associação com baixas doses de ritonavir (100 a 200 mg), para favorecer a supressão da replicação viral.

Os ITRNN também são substratos para o CYP3A4 e podem agir como indutor (nevirapina), ou de forma mista, indutor e inibidor (efavirenz) do sistema.

De forma distinta, os ITRN não sofrem metabolização hepática via CYP 450, embora alguns ITRN utilizem outras vias de metabolização hepática. Portanto, os agentes anti-retrovirais podem interagir entre si de múltiplas maneiras e, em raros casos, essa interação pode resultar em aumento na morbidade e até mesmo na mortalidade.

Principais interações entre anti-retrovirais (Tabela 1)

Tenofovir (TDF)

- **TDF com didanosina:** como efeito dessa associação, a área sob a curva (AUC) da didanosina aumenta em cerca de 48 a 60% e o Cmax entre 48 e 64%. Portanto, nessa associação a didanosina deve ser administrada na dose de 250 mg para pacientes com mais de 60 kg e 200 mg para os com menos de 60 kg. Deve-se monitorar a toxicidade associada ao ddl com mais rigor.
- **TDF com atazanavir:** a AUC do atazanavir cai 25% e a Cmin em 40%, enquanto a AUC do tenofovir aumenta em 24%. Dessa forma o ATV somente pode ser empregado tendo o ritonavir como adjuvante farmacológico (doses de atazanavir 300mg + ritonavir 100mg), quando associado ao tenofovir.
- **TDF com darunavir:** a área sobre a curva (AUC) do tenofovir aumenta em cerca de 22%, o Cmax em 24% e Cmin em 37%. O significado clínico dessa associação não foi ainda determinado. Se for utilizada, sugere-se monitorar a toxicidade do tenofovir com mais rigor.
- **TDF com Lopinavir/ritonavir:** ocorre aumento da AUC do tenofovir em 34%. Recomenda-se monitorar a toxicidade do tenofovir com mais rigor.

Efavirenz (EFZ)

- **EFZ com lopinavir/ritonavir:** ocorre aumento no Cmin e AUC do LPV/r em 35 e 65%, respectivamente. Desse modo recomenda-se o uso de LPV/r em comprimidos na dose de 600/150, duas vezes ao dia mais a dose normal do efavirenz.
- **EFZ com Saquinavir:** ocorre diminuição de 62% na concentração de saquinavir. Por isso, o saquinavir deve ser sempre associado ao ritonavir (400mg de SQV com 400 de ritonavir).
- **EFZ com fosamprenavir:** ocorre diminuição do Cmin do fAPV em 36% (na dose de 1400/200 uma vez ao dia de fAPV/r e ritonavir, respectivamente). Quando se optar pelo uso do fAPV uma única vez ao dia associado aos 600mg de EFV, recomenda-se aumentar em 100mg a dose do ritonavir, portanto 1400/300 de fAPV/r. Já, quando se usa a dose habitual de duas vezes ao dia, não é necessário ajuste de dose, empregando-se a dose normal de 700/100 de fAPV/r duas vezes ao dia.
- **EFZ com Atazanavir:** ocorre diminuição na AUC do ATV em 74%. Portanto, nunca se deve associar EFV com ATV não reforçado com ritonavir b(dose de ATV/r de 300/100 mg). Não há estudos desta associação para recomendar doses de ATV que possam ser usadas para se obter níveis séricos semelhantes aos obtidos com ATV/r sem efavirenz.
- **Efavirenz com Darunavir:** AUC e Cmin do DRV diminuem em 13 e 31%, respectivamente, e ocorre aumento na AUC e Cmin do EFV em 21 e 17%, respectivamente. Recomenda-se uso de doses convencionais dos dois medicamentos. Não se conhece o significado clínico dessa combinação.

Nevirapina (NVP)

- **NVP com Atazanavir:** evitar essa combinação pois, apesar de não existirem estudos, espera-se redução nos níveis do ATV.
- **NVP com lopinavir/ritonavir:** Cmin do LPV/r cai em 55% e, por isso, recomenda-se aumentar a dose do LPV/r para 600/150 mg duas vezes ao dia. Não é necessário mudar a dose da nevirapina.

- **NVP com indinavir:** os níveis séricos do IDV diminuem em 28%. Recomenda-se aumentar a dose do IDV para 1000mg a cada oito horas ou então usar o indinavir reforçado com ritonavir (IDV/r).
- **NVP com saquinavir:** os níveis de SQV diminuem em 25% e, por isso, usar o SQV junto com o ritonavir. (SQV/r = 400/400 ou 1000/100 duas vezes ao dia), sem mudar a dose da nevirapina.
- **NVP com Darunavir:** não é necessário mudar a dose de Darunavir.

Lopinavir/r (LPV/r)

- **LPV/r com saquinavir:** ocorre aumento na AUC e na Cmin do SQV em níveis que não necessitem ajuste de dose. Recomenda-se o uso de 1000mg de SQV, duas vezes ao dia, associado ao LPV/r.
- **LPV/r com fosamprenavir:** ocorre diminuição do fAPV em 64% na Cmin e de 53% na Cmin do LPV. Também se observou aumento de efeitos adversos com essa combinação. **Combinação não recomendada e as doses não estão estabelecidas.**
- **LPV/r com darunavir:** ocorre diminuição na AUC e do Cmin do DRV em 53% e 65%, respectivamente e aumento da AUC e do Cmin do LPV em 37% e 72%, respectivamente. **Não devem ser co-administrados**, pois as doses ainda não foram estudadas para essa combinação.

Atazanavir/r (ATV/r)

- **ATV com saquinavir:** ocorre aumento na AUC do SQV em 60% na dose de 1600/300/100 de SQV/ATV/RTV. **Não há doses recomendadas e não devem ser co-administrados.**
- **ATV com lopinavir/r:** ocorre aumento de 45% na Cmin do ATV e, portanto, **caso não exista outra opção**, recomenda-se a dose de 300 de ATV uma vez ao dia associado a 400/100 de LPV/r duas vezes ao dia.
- **ATV com fosamprenavir:** ocorre aumento da AUC e do Cmin do fAPV em 57 e 283%, respectivamente e diminuição da AUC e do Cmin do ATV em 33 e 57%, respectivamente, quando associados na dose de 1400/400 de fAPV/ATV uma vez ao dia. Já na dose de 700/100 de fAPV/r + 300 mg de ATV ocorre aumento da AUC e Cmax do ATV em 22 e 24%,

respectivamente. **Não existem estudos que suportem recomendações de doses não devendo ser co-administrado.**

- **ATV com darunavir:** não parecem ocorrer mudanças consideráveis nas concentrações de ambos IPs. Evitar esta associação.

Referências bibliográficas

1. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med*, 2001. 344(13):984-96.
2. Acosta EP.. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 29 (Suppl 1): S11-8
3. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of the inhibitors of the immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997. 41(3): 654-60.
4. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: Assessment of didanosina dose reduction. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, MA. Abstract 533.
5. Dear health Care Provider letter. Important new pharmacokinetic data for REYATAZ (Atazanavir sulfate) in combination with Viread (Tenofovir disoproxil fumarate). Bristol-Myers Squibb Company. August 8, 2003.
6. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir/ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004. 48(6):2091-6.
7. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - October 10, 2006.

Interações entre anti-retrovirais e outros medicamentos

Diversos medicamentos, como estatinas, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, antidepressivos, rifampicinas, derivados do ergot, antifúngicos, antiácidos, Inibidores da Bomba de Prótons, antagonistas receptores H2, medicamentos para disfunção erétil entre outros são, em geral, metabolizados pela isoenzima CY3A4. As conseqüências dessas interações dependem da

inibição ou indução que estes medicamentos e os ARV determinam no sistema, conforme demonstrado na tabela abaixo.

Tabela 1 – Principais interações dos anti-retrovirais

PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	
ABACAVIR	<p>Etanol: pode reduzir a eliminação do abacavir e aumentar risco de efeitos adversos.</p> <p>Tenofovir: a associação pode aumentar o risco de resistência às drogas e aumentar a toxicidade</p> <p>Antiinflamatórios não-hormonais: pode ocorrer aumento da concentração plasmática dos antiinflamatórios</p> <p>Fenitoína, fenobarbital: podem reduzir a concentração plasmática do abacavir</p> <p>Metadona: monitorar concentrações plasmáticas</p> <p>Entecavir: risco de acidose láctica</p>
ACICLOVIR	<p>Aminoglicosídeos: aumento da nefrotoxicidade e/ou neurotoxicidade</p> <p>Narcóticos: aumento do efeito da meperidina</p> <p>Probenecida: possível aumento da toxicidade do aciclovir</p> <p>Zidovudina: aumento da neurotoxicidade</p> <p>Benzodiazepínicos: aumento dos níveis dos benzodiazepínicos: não usar</p> <p>Bloqueadores do canal de cálcio: aumento dos níveis destes</p> <p>Cetoconazol/itraconazol: aumento dos níveis de amprenavir</p> <p>Cisaprida: aumento dos níveis da cisaprida: não usar</p> <p>Claritromicina/eritromicina: aumento dos níveis dos antibióticos e do amprenavir</p> <p>Contraceptivos orais: diminuição dos níveis destes</p> <p>Rifampicina/rifabutina: diminuição dos níveis do amprenavir e aumento dos níveis da rifampicina/rifabutina</p> <p>Warfarina: aumento dos níveis do anticoagulante</p>
AMIODARONA	<p>Inibidores da Protease: Monitorizar e ajustar dose da amiodarona devido ao risco de aumento da concentração plasmática da amiodarona (risco elevado de arritmias, hipotensão, bradicardia).</p>
ANFOTERICINA B	<p>Aminoglicosídeos, cidofovir, ciclosporina, foscarnet, pentamidina, vancomicina: aumento da nefrotoxicidade</p> <p>Corticosteróides e ACTH; diuréticos: aumento da hipocalcemia</p> <p>Digitálicos: aumento da toxicidade do digital</p> <p>Flucitosina: possível aumento da toxicidade da anfotericina</p>
ATAZANAVIR	<p>Atenolol: sem alterações significativas</p> <p>Atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina: aumento dos níveis séricos dos inibidores da HMG-coA- redutase (iniciar com a menor dose e monitorar)</p> <p>Cetoconazol: não é necessário ajuste de doses (poucos dados)</p> <p>Cimetidina e ranitidina: intervalo mínimo de 12 horas (só 1x/dia)</p> <p>Claritromicina: aumento de 50% dos níveis séricos de claritromicina: reduzir dose ou evitar associação</p> <p>Didanosina tamponada: reduz a absorção do atazanavir => administrar 2 horas antes ou 1 hora após o atazanavir</p> <p>Diltiazem: aumento de níveis séricos: reduzir a dose do diltiazem em 50%</p> <p>Ecstasy (Metilenedioximetanfetamina): aumento do efeito do ecstasy (interação com todos os inibidores da protease, efavirenz e nevirapina)</p> <p>Efavirenz: reduz nível sérico de atazanavir: associar ritonavir 100 mg / dia e mudar dose do atazanavir para 300 mg / dia</p> <p>Esomeprazol, Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol e outros: reduz absorção do atazanavir: não associar em nenhuma circunstância</p> <p>Etinilestradiol/noretindrona: aumento do nível sérico do anticoncepcional, mas não há interação significativa e não necessita de ajuste de dose</p> <p>Rifabutina: considerar redução da dose de rifabutina para 150 mg em dias alternados ou 3x/semana</p> <p>Tenofovir: usar obrigatoriamente com ritonavir (100 mg / dia) no esquema. Mudar dose do atazanavir para 300 mg / dia</p>
ATORVASTATINA	<p>Risco de maior toxicidade ao associar com IP. Usar somente em casos de alta prioridade, sem outra alternativa. Priorizar o uso de pravastatina ou rosuvastatina.</p>
AZT (Zidovudina)	<p>Ácido valpróico: aumento dos níveis séricos de AZT</p> <p>Anfotericina-B: aumento de anemia e nefrotoxicidade</p> <p>Atovaquone: aumento dos níveis séricos de AZT</p> <p>Claritromicina: diminuição dos níveis do AZT (deve ser tomado com 2 horas de distância)</p> <p>Estavudina (d4T): antagonismo: contra-indicada a associação</p> <p>Dapsona: aumento da mielotoxicidade</p> <p>Fenitoína: diminuição dos níveis séricos de fenitoína</p> <p>Fluconazol: aumento da toxicidade do AZT com 400 mg/dia de fluconazol</p> <p>Ganciclovir: aumento da leucopenia (uso concomitante deve ser evitado, exceto se associado G-CSF)</p> <p>Interferon: aumento da leucopenia</p> <p>Paracetamol: aumento dos níveis séricos de AZT</p> <p>Probenecida: aumento dos níveis séricos de AZT (maior toxicidade): rash</p> <p>Rifampicina e rifabutina: diminuição dos níveis séricos de AZT</p>

**Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV -
2007/2008 - Documento preliminar3**

CETOCONAZOL	Álcool: possível reação do tipo dissulfiram
	Amprenavir e demais inibidores da protease: aumento dos níveis séricos de ambos: evitar uso
	Antiácidos: diminuição da absorção do cetoconazol
	Anticoagulantes orais: aumento da hipoprotrombinemia
	Bloqueadores H ₂ : diminuição da absorção do cetoconazol (tomar com 2 horas de intervalo)
	Cisaprida: risco de arritmias
	Corticosteróides: aumento do efeito da metilprednisolona
	ddl: diminuição do efeito do cetoconazol (tomar com 2 h de intervalo)
	Efavirenz: não associar
	Fenitoína: alterações no metabolismo das duas drogas; aumento dos níveis séricos de fenitoína
	Hipoglicemiantes orais: hipoglicemia grave
	Inibidores da protease: aumento dos níveis séricos dos IP: evitar associação
	Nevirapina: aumento dos níveis séricos de nevirapina em 15 a 30% e diminuição dos de cetoconazol em 63%; associação não recomendada.
	Rifabutina e rifampicina: diminuição da ação do cetoconazol e das duas drogas
	Nelfinavir: não é necessário ajuste de doses
	Ritonavir: aumento dos níveis séricos de cetoconazol; maior hepatotoxicidade (evitar associação)
Saquinavir: aumento dos níveis séricos de saquinavir, mas não é necessário ajuste de dose	
Terfenadina e astemizol: arritmias ventriculares	
CIDOFOVIR	Anfotericina B e outros medicamentos nefrotóxicos: evitar associação
	Zidovudina e outros medicamentos mielotóxicos: maior risco de granulocitopenia
CIMETIDINA, RANITIDINA	Intervalo mínimo de 12 horas ao usar com atazanavir.
CLARITROMICINA	Alcalóides ergot: aumento da toxicidade dos alcalóides ergot
	Astemizol: aumento do risco de arritmias
	Atazanavir: aumento dos níveis séricos de claritromicina em aproximadamente 50% (risco de toxicidade): evitar associação ou reduzir a dose de claritromicina em 50%
	Benzodiazepínicos: aumento da toxicidade no SNC
	Carbamazepina: aumento da toxicidade da carbamazepina
	Cimetidina: diminuição da concentração de claritromicina
	Cisaprida: risco de arritmias ventriculares
	Corticosteróides: aumento do efeito e possível aumento da toxicidade da metilprednisolona
	Digoxina: aumento do efeito da digoxina
	Efavirenz: redução de cerca de 40% dos níveis da claritromicina (não associar)
	Nevirapina: aumento dos níveis séricos de nevirapina em 26% e redução dos níveis de claritromicina em 35%, mas não é necessário ajuste de doses, embora possa haver risco de redução da eficácia da profilaxia de MAC); com delavirdina há aumento de 100% dos níveis de claritromicina e de 44% dos níveis de delavirdina, mas o ajuste só é necessário na insuficiência renal. Não é recomendada a associação com efavirenz
	Rifabutina/rifampicina: aumento dos níveis séricos de rifabutina e aumento do risco de ultiite. Diminuição dos níveis séricos de claritromicina
	Ritonavir: aumento dos níveis séricos de claritromicina em 77% (aumento da toxicidade da claritromicina); ajuste de doses em caso de insuficiência renal. Com indinavir e saquinavir não é necessário ajuste de doses
	Terfenadina: risco de arritmias ventriculares
CLINDAMICINA	Loperamida e outros antiperistálticos: aumento do risco e da gravidade de colite por <i>C. difficile</i>
DAPSONA	Contraceptivos orais: diminuição da efetividade destes
	ddl: diminuição dos níveis séricos de dapsona (tomar com 2 h de intervalo)
	Pirimetamina e AZT: aumento da mielotoxicidade
	Primaquina: aumento da hemólise em pacientes com deficiência de G-6-PD
	Probenecida: aumento dos níveis séricos de dapsona
	Rifabutina e rifampicina: diminuição dos níveis séricos de dapsona
	Saquinavir: aumento dos níveis de dapsona
Trimetoprim: aumento dos níveis séricos das duas drogas (metemoglobinemia)	

**Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV -
2007/2008 - Documento preliminar3**

DARUNAVIR	<p>Astemizol, cisaprida, ergotamina, <i>echinacea</i>, erva de São João, midazolam, triazolam, pimizida, rifampicina, terfenadina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital: não co-administrar.</p> <p>Felodipina, nifedipina, nicardipina: aumento da concentração plasmática destas drogas (maior toxicidade; considerar redução de doses e monitorar)</p> <p>Atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina: aumento dos níveis séricos dos inibidores da HMG-coA- redutase (iniciar com a menor dose e monitorar)</p> <p>Lovastatina e sinvastatina: não usar</p> <p>Amiodarona, bepridil,, quinidina, lidocaina, flecainida, propafenona: não associar</p> <p>Antiácidos: intervalo mínimo de 2 horas entre as drogas</p> <p>Didanosina tamponada: intervalo mínimo de 1 hora antes ou 2 horas após o darunavir</p> <p>Etinilestradiol: redução da concentração do etinilestradiol em 50% (usar outro método contraceptivo)</p> <p>Cetoconazol, Fluconazol, Itraconazol: precaução com uso prolongado e dose > 200mg/dia</p> <p>Diltiazem, Felodipina, Nicardipina, Verapamil, Nisoldipina: precaução (monitorar clinicamente)</p> <p>Voriconazol: não usar</p> <p>Ranitidina, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol e similares: intervalo mínimo de 2 horas</p> <p>Rifabutina: reduzir dose da rifabutina para 150 mg em dias alternados ou 3x/semana</p> <p>Sildenafil. Tadalafil, Vardenafil: não exceder metade da dose com intervalo mínimo de 48 - 72h (25mg de sildenafil, cada 48h; 10mg de tadalafil cada 72h; 2,5mg de vardenafil cada 72h)</p> <p>Lopinavir: não co-administrar (redução > 50% dos níveis séricos do darunavir)</p> <p>Efavirenz: evitar co-administração (poucos dados; redução dos níveis séricos do darunavir)</p> <p>Metadona: ocorre redução de 50% da concentração plasmática da metadona (necessário aumento da dose)</p> <p>Meperidina: evitar uso prolongado (maior toxicidade)</p> <p>Warfarina: monitorizar níveis séricos (poucos dados)</p> <p>Glimepirida, Pioglitazona,, Tolbutamida: monitorizar glicemia (poucos dados)</p> <p>Claritromicina: não é necessário ajuste da dose, exceto em caso de insuficiência renal</p> <p>Cicospolina e outros imunossupressores: monitorar clinicamente (aumento dos níveis séricos dos imunossupressores)</p> <p>Trazodona: maior toxicidade (reduzir dose da trazodona)</p>
DIDANOSINA (ddl)	<p>Álcool: aumento da frequência de pancreatite</p> <p>Alimentos: diminui a absorção; tomar com estômago vazio (manter jejum de 2 horas antes e 1 hora após a dose)</p> <p>Cetoconazol: diminuição da absorção do cetoconazol (intervalo mínimo de 2 h)</p> <p>Ciprofloxacina: diminuição da absorção do antibiótico. O ddl deverá ser tomado seis horas antes ou duas horas após a ciprofloxacina</p> <p>Dapsona: diminuição da absorção da dapsona intervalo mínimo de 2 h)</p> <p>Itraconazol: diminuição da absorção do itraconazol (intervalo mínimo de 2 h)</p> <p>Pentamidina: aumento da frequência de pancreatite</p> <p>Tenofovir: reduzir dose do ddl para 250 mg/dia para pacientes > 60Kg. Evitar associação (maior toxicidade e maior risco de falha precoce)</p>
EFAVIRENZ	<p>Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína): potencial interação que pode requerer monitoramento cauteloso, alteração da dose ou do intervalo de administração</p> <p>Astemizol, cisaprida, ergotamina, midazolam, triazolam, terfenadina: aumento da toxicidade destas drogas</p> <p>Cetoconazol: não associar</p> <p>Claritromicina: redução de cerca de 40% dos níveis séricos da claritromicina (diminuição de eficácia; usar medicamento alternativo)</p> <p>Ecstasy (Metilendioximetanfetamina): aumento do efeito do ecstasy (interação também com inibidores da protease e nevirapina)</p> <p>Erva de São João e suplementos à base de alho: redução dos níveis de efavirenz (não associar) hipeicum</p> <p>Atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina: aumento dos níveis séricos dos inibidores da HMG-coA- redutase (iniciar com a menor dose e monitorar)</p> <p>Etinilestradiol: alteração dos níveis séricos do contraceptivo oral (poucos dados)</p> <p>Atazanavir: redução concentração plasmática do atazanavir; associar obrigatoriamente ritonavir (100mg/dia)</p> <p>Amprenavir e fosamprenavir: redução concentração plasmática do IP; usar somente com ritonavir no esquema, mas a dose deste deverá ser aumentada para 300 mg/dia</p> <p>Fluconazol e outras drogas hepatotóxicas: aumento da toxicidade</p> <p>Indinavir: diminui níveis séricos: aumentar dose do indinavir para 1 g 8/8 h ou associar ritonavir 100 mg 12/12h com 800 mg 12/12h de indinavir</p> <p>Nelfinavir: diminui níveis séricos do nelfinavir (evitar associação)</p> <p>Rifampicina: estudos mais recentes mostram que é eficaz a dose padrão de 600 mg/dia de efavirenz</p> <p>Rifabutina: 450 mg ou 600 mg/dia ou 600 mg 2 a 3 x/semana</p> <p>Ritonavir: não altera níveis séricos (poucos estudos)</p> <p>Saquinavir: diminui em 60% os níveis séricos; não associar sem ritonavir no esquema</p>
ENFUVIRTIDA (T20)	Rifampicina: não há alterações dos níveis das drogas
ERVA DE SÃO JOÃO (<i>hypericum perforatum</i>)	Não associar a IP nem aos não-análogos de nucleosídeos
ESTAVUDINA	<p>AZT: antagonismo; associação contra-indicada</p> <p>ddC: associação contra-indicada</p> <p>ddI e outras drogas que causam neuropatia: aumento do risco de neuropatia periférica</p> <p>Isoniazida, vincristina e outras drogas neurotóxicas: evitar associação</p>
ETINILESTRADIOL	Evitar uso concomitante com os inibidores da protease

**Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV -
2007/2008 - Documento preliminar3**

FIBRATOS (hipolipemiantes)	Não há interações clinicamente significativas com inibidores da protease e com inibidores da transcriptase reversa (incluindo não-análogos), embora possa provocar miopatias ao associar aos análogos de nucleosídeos. Maior risco de rabdomiólise ao associar com estatínicos.
FOSAMPRENAVIR e AMPRENAVIR	<p>Astemizol, cisaprida, ergotamina, <i>echinacea</i>, erva de São João, lovastatina, midazolam, pimozida, rifampicina, sinvastatina, terfenadina, triazolam.; não co-administrar</p> <p>Alfentanil, alprazolam, diazepam, flurazepam, amiodarona, bepridil, diltiazem, fentanil, flecainida, propafenona, nifedipina, verapamil, quinidina, lidocaina, warfarina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina: precaução (monitorar)</p> <p>Antiácidos: intervalo mínimo de 1 a 2 horas entre as drogas</p> <p>Atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina: aumento dos níveis séricos dos inibidores da HMG-coA- redutase (iniciar com a menor dose e monitorar)</p> <p>Cetoconazol.; itraconazol: evitar uso prolongado (não exceder dose de 200mg/dia)</p> <p>Didanosina tamponada: 1 hora antes ou 2 horas após o antiviral</p> <p>Ethinilestradiol: toxicidade hepática e risco de menor eficácia do etinilestradiol (usar outro método contraceptivo)</p> <p>Fluticazona inalada ou intranasal (propionato) risco de supressão adrenal e síndrome de Cushing</p> <p>Dexametasona: reduz níveis de fosamprenavir</p> <p>Metronidazol e tinidazol: não co-administrar com solução oral contendo álcool</p> <p>Rifabutina: reduzir dose da rifabutina para 150 mg/dia ou 300 mg 2 a 3 vezes/semana</p> <p>Sildenafil. Tadalafil, Vardenafil: não exceder metade da dose com intervalo mínimo de 48 - 72h (25mg de sildenafil, cada 48h; 10mg de tadalafil cada 72h; 2,5mg de vardenafil cada 72h)</p> <p>Efavirenz: aumentar dose de ritonavir para 300mg/dia quando associar fosamprenavir (dose única diária) e efavirenz</p> <p>Lopinavir: não co-administrar (doses não conhecidas e maior toxicidade de ambos)</p> <p>Saquinavir: não co-administrar (doses não conhecidas e maior toxicidade de ambos)</p> <p>Trazodona: maior toxicidade (reduzir dose da trazodona)</p> <p>Cimetidina, ranitidina, famotidina e similares: evitar associação (se o uso for necessário, fazer intervalo mínimo de 2 horas)</p> <p>Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol e similares: não há interação com fosamprenavir (pode usar no mesmo horário)</p> <p>Amitriptilina e similares: podem ser associados, mas devem ser monitorados devido aumento da concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos</p> <p>Metadona: monitorar (redução concentração da metadona)</p>
FOSCARNET	<p>Aminoglicosídeos: aumento da nefrotoxicidade</p> <p>Anfotericina-B: aumento da nefrotoxicidade</p> <p>Imipenem: aumento da frequência de convulsões</p>
FLUCONAZOL	<p>Fenitoína: aumento dos níveis séricos de fenitoína</p> <p>Rifabutina: aumento dos níveis séricos de rifabutina, com aumento do risco de uveíte ou de neutropenia (evitar quando possível)</p> <p>Rifampicina: redução dos níveis séricos de fluconazol</p> <p>Terfenadina: risco de arritmia ventricular</p> <p>Drogas hepatotóxicas: interação: maior toxicidade</p>
FLUVASTATINA	Não deve ser associada aos inibidores da protease nem aos não-análogos de nucleosídeos pelo potencial risco de interação, que exigiria monitorização ou alteração de doses ou de intervalos, e não há estudos específicos.
GANCICLOVIR	<p>AZT: aumento da mielotoxicidade</p> <p>Alimentos e ganciclovir oral: aumento da absorção (deve ser tomado com alimentos)</p> <p>Drogas mielotóxicas: aumento da neutropenia</p> <p>Probenecida: aumento dos níveis de ganciclovir</p>
INDINAVIR	<p>Atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina: aumento dos níveis séricos dos inibidores da HMG-coA- redutase (iniciar com a menor dose e monitorar)</p> <p>Drogas contra-indicadas: terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, ergotamina, rifampicina, estatínicos (inibidores da HMG-CoA redutase)</p> <p>Cetoconazol: aumento dos níveis de indinavir em 70%</p> <p>ddl tamponado: deve ser administrado 1 hora antes ou 2 horas após o indinavir</p> <p>Ecstasy (Metilenedioximetanfetamina): aumento do efeito do ecstasy (interação com todos os inibidores da protease, efavirenz e nevirapina)</p> <p>Ergotamina: aumento da toxicidade da ergotamina (não usar)</p> <p>Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>) e suplementos à base de alho: redução dos níveis séricos de todos os IP: não usar</p> <p>Rifabutina: diminuição dos níveis de indinavir e aumento dos níveis de rifabutina em 170%</p> <p>Rifampicina: diminuição dos níveis de indinavir e aumento dos níveis de rifampicina (não usar)</p>

**Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV -
2007/2008 - Documento preliminar3**

ISONIAZIDA	Álcool: aumento da frequência de hepatite; diminuição da ação da INH em alguns pacientes	
	Alimentos: diminuição da absorção	
	Antiácidos: diminuição da absorção de INH	
	Anticoagulantes orais: possível aumento da hipoprotrombinemia	
	Benzodiazepínicos: aumento do efeito dos benzodiazepínicos	
	Carbamazepina: aumento da toxicidade das duas drogas (se possível, evitar uso concomitante)	
	Cetoconazol: diminuição do efeito do cetoconazol	
	Etionamida: aumento da toxicidade de SNC	
	Fenitoína: aumento da toxicidade da fenitoína	
	Rifabutina e rifampicina: possível aumento da hepatotoxicidade	
ITRACONAZOL	Bloqueadores H ₂ e antiácidos: diminuição do efeito do itraconazol	
	Carbamazepina: diminuição dos níveis séricos de itraconazol	
	Cisaprida: arritmias ventriculares	
	Didanosina (ddI): administrar itraconazol no mínimo 2 horas após ddI	
	Digoxina: aumento dos níveis séricos de digoxina	
	Efavirenz: não co-administrar	
	Fenitoína: diminuição dos níveis séricos de itraconazol	
	Fenobarbital: diminuição dos níveis séricos de itraconazol	
	Hipoglicemiantes orais: hipoglicemia grave	
	Indinavir: reduzir dose do indinavir para 600 mg de 8/8 h	
	Isoniazida: diminuição do efeito do itraconazol	
	Lopinavir, Saquinavir: evitar associação: considerar redução de dose do itraconazol	
	Rifabutina, rifampicina: diminuição dos níveis séricos do itraconazol	
	Terfenadina: arritmias ventriculares	
LOPINAVIR (co-formulado com ritonavir)	Amiodarona, bepridil, lidocaina (sistêmica), quinidina, ciclosporina, felodipina, nifedipina, nicardipina: aumento do risco de efeitos adversos (monitorizar níveis séricos caso associados)	
	Astemizol/Terfenadina: não usar	
	Atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina: aumento dos níveis séricos dos inibidores da HMG-coA- redutase (iniciar com a menor dose e monitorar)	
	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, dexametasona: redução dos níveis séricos de LPV (não associar)	
	Claritromicina: aumento dos níveis séricos de claritromicina: ajuste de dose é necessário somente se houver disfunção renal (se clearance de creatinina < 60 ml/ml: reduzir dose de claritromicina em 50%)	
	Cetoconazol: aumento de cerca de três vezes dos níveis séricos do cetoconazol: não associar	
	Didanosina: redução da absorção de LPV: administrar com intervalo mínimo de 2 horas	
	Ecstasy (Metilenedioximetanfetamina): aumento do efeito do ecstasy (interação com todos os inibidores da protease, efavirenz e nevirapina)	
	Efavirenz ou nevirapina: diminuição dos níveis séricos de LPV (aumentar dose de LPV para 4 cáps. 12/12 h)	
	Ergot: não usar	
	Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>) e suplementos à base de alho: redução dos níveis séricos de todos os IPs: não usar	
	Etinilestradiol: redução de níveis séricos: usar método anticoncepcional alternativo	
	Rifabutina: reduzir a dose de rifabutina para 150 mg em dias alternados	
	Rifampicina: ainda em avaliação em estudos (poucos dados sobre doses do lopinavir)	
	Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil: não exceder metade da dose com intervalo mínimo de 48 - 72h (25mg de sildenafil, cada 48h; 10mg de tadalafil cada 72h; 2,5mg de vardenafil cada 72h)	
	LOVASTATINA	Não deve ser associada a nenhum inibidor da protease
	NELFINAVIR	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital: alteração dos níveis do nelfinavir e dos anticonvulsivantes: não associar
Astemizol/terfenadina: não usar		
Benzodiazepínicos: aumento dos níveis destes: evitar associação		
Cetoconazol/itraconazol: aumento dos níveis séricos de nelfinavir		
Claritromicina / eritromicina: aumento dos níveis destes e de nelfinavir		
Cisaprida: não usar		
Contraceptivos orais (etinilestradiol): diminuição dos níveis de etinilestradiol		
Ecstasy (Metilenedioximetanfetamina): aumento do efeito do ecstasy (interação com todos os inibidores da protease, efavirenz e nevirapina)		
Ergotamina: aumento da toxicidade da ergotamina		
Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>) e suplementos à base de alho: redução dos níveis séricos de todos os Ips: não usar		
Inibidores da protease: uso de ritonavir e de indinavir aumenta os níveis séricos de nelfinavir; saquinavir não interfere		
Rifabutina/rifampicina: aumento dos níveis séricos de rifabutina (diminuir dose para 150 mg/dia) e rifampicina: diminuição dos níveis do nelfinavir		
Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol e similares: não usar com nelfinavir		
Atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina: aumento dos níveis séricos dos inibidores da HMG-coA- redutase (iniciar com a menor dose e monitorar)		

**Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV -
2007/2008 - Documento preliminar3**

NEVIRAPINA	Contraceptivos orais (etinilestradiol): uso concomitante deve ser evitado
	Ecstasy (Metilenedioximetanfetamina): aumento do efeito do ecstasy (interação também com todos os inibidores da protease e com efavirenz)
	Inibidores da protease: nevirapina não altera os níveis séricos de ritonavir, mas diminui os de saquinavir e indinavir. Os níveis séricos de nevirapina não são afetados
	Rifabutina: dose de RFB não precisa de ajuste (300 mg/dia)
	Rifampicina: o uso concomitante deve ser evitado
	Warfarina: interação complexa (poucos dados): monitorizar níveis da warfarina
	Atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina: aumento dos níveis séricos dos inibidores da HMG-coA- redutase (iniciar com a menor dose e monitorar)
OMEPRAZOL, ESOPRAZOL, LANSOPRAZOL, PANTOPRAZOL	Não usar com atazanavir nem com nelfinavir em nenhuma circunstância.
PENTAMIDINA	Aminoglicosídeos: aumento da nefrotoxicidade
	Anfotericina-B: aumento da nefrotoxicidade
	Foscarnet: aumento da nefrotoxicidade
PIRIMETAMINA	Antiácidos: possível diminuição da absorção da pirimetamina
	Dapsona: mielotoxicidade
	Interferon-alfa: aumento do risco de mielotoxicidade
	Lorazepam e similares: hepatotoxicidade
	Sulfonamida: aumento do risco de mielotoxicidade
	Zidovudina: aumento do risco de mielotoxicidade
PRAVASTATINA	Antiácidos e didanosina tamponada: pode reduzir absorção da rosuvastatina
	Fibratos: risco de miopatia e rabdomiólise
	Inibidores da protease: permitido o uso, porém é necessário monitorar devido ao risco de maior toxicidade. Baixa eficácia.
	Metronidazol: risco de neuropatia periférica ao serem associados.
	Ezetimiba: maior risco de miopatia e aumento das enzimas hepáticas
	Colestiramina: fazer intervalo de 4 horas
QUINOLONAS	Antiácidos: diminuição da absorção das quinolonas com antiácidos contendo Mg ⁺⁺ , Ca ⁺⁺ ou Al ⁺⁺ : Usar seis horas antes ou duas horas após o antibiótico
	Anticoagulantes orais: aumento da hipoprotrombinemia
	Antiinflamatórios não-hormonais: possivelmente convulsões
	Didanosina tamponada: diminuição da absorção do antibiótico. O ddl deverá ser tomado seis horas antes ou duas horas após a ciprofloxacina
	Probenecida: aumento do nível sérico das quinolonas
	Zinco: diminuição da absorção da ciprofloxacina
RIFABUTINA (RFB)	Clarithromicina: aumento dos níveis de rifabutina e do risco de uveíte
	Fluconazol: aumento dos níveis de rifabutina e do risco de uveíte ou neutropenia
	Inibidores da protease: nelfinavir e amprenavir, considerar redução da dose de RFB para 150 mg / dia ou 300 mg 2 a 3x/semana. Com atazanavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir, a dose de RFB deve ser 150 mg em dias alternados ou 3x/semana. Com darunavir e tipranavir: 150mg RFB dias alternados ou 3x/semana. Com saquinavir/ritonavir, é melhor não associar.
	Efavirenz: aumentar dose da rifabutina para 450 mg ou 600 mg/dia ou 600 mg 2 a 3 x/semana
	Nevirapina: a dose de RFB não precisa de ajuste (300 mg/dia)
RIFAMPICINA	Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir: não co-administrar
	Antiácidos: rifampicina deve ser tomada no mínimo 1 hora antes de antiácidos
	Anticoagulantes: redução do efeito do anticoagulante (aumento da dose pode ser necessário)
	Anticoncepcional oral: redução importante do efeito do contraceptivo. Indicar outro método anticoncepcional
	Atovaquone: diminuição dos níveis de atovaquone
	Barbituratos: diminuição dos efeitos dos barbituratos
	Benzodiazepínicos: possível diminuição do efeito do benzodiazepínico
	Bloqueadores adrenérgicos: diminuição do efeito dos bloqueadores
	Cetoconazol: não associar.
	Ciclosporina: redução do efeito da ciclosporina (aumento da dose pode ser necessário)
	Cloranfenicol: diminuição do efeito do cloranfenicol
	Corticosteróides: diminuição do efeito do corticóide
	Dapsona: diminuição do efeito da dapsona
	Digoxina: monitorizar níveis séricos da digoxina (pode haver redução dos níveis)
	Efavirenz e Nevirapina: estudos mais recentes mostram que é eficaz a dose padrão de 600 mg/dia do efavirenz. Com nevirapina é melhor não associar.
	Inibidores da protease: redução dos níveis séricos do IP/r (contra-indicada a associação).
Itraconazol: não associar (redução de níveis de ambas as drogas)	
Warfarina: evitar uso (redução efeito do anticoagulante)	

**Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV -
2007/2008 - Documento preliminar3**

RITONAVIR	Anfetaminas: aumento de duas a três vezes os níveis séricos das anfetaminas
	Bepiridil: associar com cautela (aumento da toxicidade)
	Carbamazepina: diminuição dos níveis de ritonavir
	Clarithromicina: aumento dos níveis de claritromicina
	Nidedipina: importante interação (hipotensão grave e insuficiência renal)
	Dexametasona: diminuição dos níveis de ritonavir
	Ergotamina: aumento da toxicidade da ergotamina (não usar)
	Ecstasy (Metilenedioximetanfetamina): aumento do efeito do ecstasy entre 5-10 vezes com risco de morte (interação com todos os inibidores da protease, efavirenz e nevirapina)
	Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>) e suplementos à base de alho: redução dos níveis séricos de todos os IPs: não usar
	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina: não usar
	Ketamina (<i>Special K</i>): risco de hepatite química
	Metadona: monitorar clinicamente (redução da concentração plasmática da metadona)
	Midazolam, alprazolam, clorazepato, diazepam, flurazepam, estazolam, triazolam, zolpidem: risco de aumento dos efeitos (sedação prolongada)
	Nevirapina: não há alteração dos níveis séricos de ambas as drogas (maior hepatotoxicidade)
	Rifabutina e rifampicina: diminuição da concentração plasmática de ritonavir e aumento da concentração plasmática de rifabutina e de rifampicina (ver correção de doses em "rifabutina")
	Saquinavir: aumento dos níveis séricos de saquinavir
	Warfarina: alteração da concentração plasmática do anticoagulante (poucos dados; monitorar)
	Drogas que não podem ser co-administradas: meperidina, piroxicam, amiodarona, ecaína, quinidina, astemizol, terfenadina, cisaprida, ergotamina, lovastatina, sinvastatina
	Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil: não exceder metade da dose com intervalo mínimo de 48 - 72h (25mg de sildenafil, cada 48h; 10mg de tadalafil cada 72h; 2,5mg de vardenafil cada 72h)
	ROSUVASTATINA
Fibratos: risco de miopatia e rabdomiólise	
Zidovudina: risco de miopatia	
Antiácidos e didanosina tamponada: pode reduzir absorção da rosuvastatina	
Metronidazol: risco de neuropatia periférica	
Ezetimiba: maior risco de miopatia e aumento das enzimas hepáticas	
Colestiramina: fazer intervalo de 4 horas	
SAQUINAVIR	Astemizol: aumento dos níveis de ambas as drogas: não usar
	Carbamazepina: diminuição dos níveis de saquinavir
	Cetoconazol: aumento dos níveis do saquinavir em 150%
	Clindamicina: aumento dos níveis da clindamicina
	Dapsona: aumento dos níveis da dapsona
	Delavirdina: grande aumento dos níveis séricos de saquinavir (não associar)
	Dexametasona: diminuição dos níveis de saquinavir
	Ecstasy (Metilenedioximetanfetamina): aumento do efeito do ecstasy (interação com todos os inibidores da protease, efavirenz e nevirapina)
	Ergotamina: aumento da toxicidade da ergotamina (não usar)
	Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>)/Suplementos à base de alho: redução dos níveis séricos de todos os IPs: não usar
	Estatinas: não associar, exceto pravastatina
	Fenitoína: diminuição dos níveis de saquinavir
	Fenobarbital: diminuição dos níveis de saquinavir
	Fluconazol: aumento dos níveis de saquinavir
	Indinavir / Amprenavir: não associar com saquinavir
	Nevirapina / Efavirenz: diminuição dos níveis séricos de saquinavir (só devem ser associados se ritonavir fizer parte do esquema)
	Rifabutina: diminuição dos níveis de saquinavir (melhor não usar)
	Rifampicina: diminuição dos níveis de saquinavir; alta toxicidade (contra-indicada a associação).
	Ritonavir: aumento dos níveis séricos de saquinavir
	Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil: não exceder metade da dose com intervalo mínimo de 48 - 72h (25mg de sildenafil, cada 48h; 10mg de tadalafil cada 72h; 2,5mg de vardenafil cada 72h)
Terfenadina: risco de arritmia ventricular; não usar	
SILDENAFIL TADALAFIL VARDENAFIL	Inibidores da protease: aumento das concentrações plasmáticas e maior toxicidade do sildenafil (dose máxima de 25 mg de 48/48 h), tadalafil (não exceder 10 mg a cada 72 h) e vardenafil (não exceder 2,5mg cada 72h)
	SINVASTATINA
	Não deve ser associada a nenhum inibidor da protease

**Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV -
2007/2008 - Documento preliminar3**

SULFAMETOXAZOL / TRIMETOPRIM	Anticoagulantes orais: aumento da hipoprotrombinemia
	Atovaquone: discreta diminuição dos níveis séricos de SMX-TMP
	AZT (zidovudina): maior risco de anemia e neutropenia
	Dapsona: aumento de níveis séricos de trimetoprim e de dapsona (maior toxicidade)
	Diuréticos: aumento do risco de plaquetopenia em idosos
	Fenitoína: aumento da toxicidade da fenitoína
	Ganciclovir: aumento do risco de neutropenia
	Nevirapina: aumento do risco de exantema (evitar associação, especialmente nas primeiras semanas)
	Paromomicina: aumento da nefrotoxicidade
	Pirimetamina: aumento do risco de mielotoxicidade
	Warfarina: usar com cautela (risco de aumento do tempo de protrombina)
TENOFOVIR	<p>Abacavir: sem alteração das concentrações plasmáticas; a associação pode aumentar a toxicidade e o risco de desenvolvimento de resistência</p> <p>Aminoglicosídeos, antibióticos polipeptídeos e polimixina, vancomicina, anfotericina B, adefovir, cidofovir, foscarnet, cisplatina, lítio, mesalamina, alguns imunossuppressores, pentamidina IV, altas doses de metotrexate e de anti-inflamatórios não-hormonais: maior toxicidade renal</p> <p>Atazanavir: redução dos níveis séricos de atazanavir (> 40%): não usar sem associar ritonavir ao esquema (100 mg/dia). Mudar dose do ATV para 300 mg/dia</p> <p>Didanosina: aumento da concentração plasmática da didanosina (maior risco de pancreatite e de neuropatia periférica): reduzir dose do ddI para 250 mg/dia para pacientes com peso > 60 kg. Há maior risco de falha precoce.</p> <p>Metformina, cimetidina, ranitidina, procainamida, flecainida, quinidina, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir e valganciclovir (mecanismo competitivo na inibição da excreção renal): aumento das concentrações plasmáticas e maior risco de efeitos adversos</p> <p>Entecavir: maior toxicidade de ambos e maior risco de acidose láctica</p>

Interações entre anti-retrovirais, álcool e outras drogas

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

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

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

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

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

Álcool

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

Os problemas mais freqüentemente relacionados à adesão ao tratamento estão associados a falhas na tomada de medicamentos ou à percepção de que os anti-retrovirais não podem ser utilizados em horários próximos da ingestão de bebidas alcoólicas. Como o uso de álcool é muito comum na população em geral, o médico deve ativamente discutir esse tema com seu paciente, para que esse tenha informações corretas e confiáveis, evitando prejuízos em seu tratamento.

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

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

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

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

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

Cocaína

Não parece haver interação farmacocinética importante entre a cocaína e a TARV, já que o metabolismo da cocaína não depende da via CYP450. Todavia, há relatos de potencialização da neurotoxicidade do HIV pelo uso da cocaína. Da mesma forma que o uso de álcool, o uso de cocaína está associado a prejuízos na adesão a TARV.

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

Maconha

Um estudo observacional mediu os níveis séricos de indinavir (IDV) e nelfinavir (NFV) em 67 pacientes que fumavam maconha, identificando redução da área sobre a curva (AUC) e da concentração máxima do IDV em 14% e 14% e do NFV em 10% e 17%, sem ter sido identificada repercussão em contagem de linfócitos T CD4 ou carga viral. Entretanto, as alterações na memória e na atenção ocasionadas pela maconha podem acarretar em prejuízos da adesão, devido a perda da memória e, conseqüentemente, das doses de ARV, com risco potencial de falha terapêutica mais precoce.

MDMA (ecstasy)

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

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

Anfetaminas

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

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

Referências bibliográficas

- 1- [Goorney BP](#), [Scholes P](#). Transient haemolytic anaemia due to ecstasy in a patient on HAART. [Int J STD AIDS](#). 2002 Sep;13(9):651
- 2- Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, et al. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 1999;159:2221-2224
- 3- Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998;352:1751-1752.55
- 4- Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* 2002;16:543-550)
- 5- Kreth K, Kovar K, Schwab M, et al. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of “ecstasy”-related designer drugs. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1563-1571 Pellinen P, Honkakoski P, Stenback, et al. Cocaine N-demethylation and the metabolism-related hepatotoxicity can be prevented by cytochrome P4503A inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;270:35-43) Pellinen P, Honkakoski P, Stenback, et al. Cocaine N-demethylation and the metabolism-related hepatotoxicity can be prevented by cytochrome P4503A inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;270:35-43)
- 6- Lin LY, Kumagai Y, Hiratsuka A, et al. Cytochrome P4502D isoenzymes catalyze the 4-hydroxylation of methamphetamine enantiomers. *Drug Metab Dispos* 1995;23:610-614

- 7- Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80).
- 8- Wit FW, Weverling GJ, Weel J, et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002;186:23-31

11. CO-MORBIDADES E CO-INFECÇÕES

Como já discutido, a modificação do perfil da epidemia devido à queda na mortalidade e morbidade da doença do HIV, vem determinando convívio por maior tempo com agravos coexistentes, como co-infecções, tais como hepatite B e C, impedem a maior redução da morbimortalidade (Palella et al., 2006).

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

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

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

Co-infecção HIV e hepatites B e C

Após o amplo emprego da terapia anti-retroviral, que acarretou diminuição na ocorrência de infecções oportunistas, resultando em aumento da sobrevida, as co-infecções com os vírus hepatotrópicos HCV e HBV, passam a adquirir maior impacto na sobrevida de pacientes com HIV. Assim, após a adoção da terapia altamente ativa, a proporção de mortes por hepatopatia

subiu de 13% para 35% na Itália, de 5% para 45% na Espanha e de 12% para 50% nos EUA. (Palella et al., 2006)

Segundo uma coorte norte-americana, hepatopatia foi a única causa de morte que teve aumento das taxas no passar do tempo (80%), sendo que a maior parte foi determinada por co-infecção C ou B, ainda que sem diferença estatisticamente significativa (Palella, 2006).

Portadores de infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV) devem realizar sorologia para Hepatite A e, quando indicado, receber vacina anti-HVA.

Devem ser enfatizadas orientações para prevenção da transmissão do de HIV, HBV e/ou HCV. Os pacientes devem receber insumos e orientações para sexo seguro e uso seguro de drogas, quando pertinente.

Devem ser orientados para não utilizar álcool, evitando possível dano hepático adicional.

Co-infecção HIV/HCV

Pessoas infectadas pelo HIV apresentam maior prevalência de HCV que a população geral. No Brasil, as taxas de prevalência da co-infecção situam-se entre 14.8 e 54.7%, conforme distribuição geográfica dos fatores de risco para sua aquisição (Mendes-Correa MC, 2000; Etzel A , 2001; Treitinger A, 1999)

As maiores taxas de prevalência são observadas nos estudos que incluem usuários de drogas injetáveis em sua amostra, constituindo o fator de risco mais importante para aquisição de HCV (Zylberberg H, 1996).

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

A taxa de progressão para cirrose no co-infectado HIV/HCV é três vezes maior que no monoinfectado (Graham CS, 2001). Um estudo demonstrou tempo médio de progressão para cirrose, de 6.9 anos no co-infectado HIV/HCV

e de 23 anos no indivíduo mono infectado por HCV. (Soto,1997). Adicionalmente, a infecção crônica por vírus C aumenta o risco de hepatotoxicidade dos anti-retrovirais, dificultando o manejo da infecção do HIV (Sulkowski MS, 2000)

Princípios do manejo da co-infecção:

- Recomendar vacinação contra hepatite A e/ou B para pacientes não imunes.
- Quando possível, o início concomitante do tratamento anti-retroviral e da hepatite C deve ser evitado, devido a toxicidade e potenciais interações farmacológicas entre anti-retrovirais, ribavirina e interferon.
- Quando houver indicação de iniciar TARV é preferível iniciá-la e postergar o tratamento da hepatite C para após a restauração imunológica.
- Em pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ > 350 células, é preferível tratar a hepatite C antes de iniciar tratamento anti-retroviral.
- Para iniciar o tratamento da hepatite C é necessário não estar em falha terapêutica do HIV, apresentar estabilidade clínica (ausência de infecção oportunista nos últimos seis meses) e contagem de linfócitos T CD4+ > 200 cels/mm³.
- Evitar o uso simultâneo de ribavirina e DDI, pelo risco de acidose láctica e pancreatite.
- Quando do uso concomitante de zidovudina e ribavirina, é necessário monitorar a toxicidade hematológica, com hemograma, pelo risco acrescido de anemia e leucopenia. Considerar a substituição precoce da zidovudina.

Critérios de tratamento da HCV em co-infectados com HIV

Pacientes co-infectados HIV/HCV, com exame qualitativo de detecção do HCV-RNA por biologia molecular positivo e que são candidatos a tratamento, deverão ser submetidos aos seguintes exames:

- Biópsia hepática e exame anátomo patológico nos últimos 24 meses com presença de fibrose de leve a intensa (maior ou igual a F1 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia);

- Contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³ e neutrófilos acima de 1.500/mm³.

Recomenda-se que se realize genotipagem para vírus C; antes de iniciar o tratamento deve ser realizado exame quantitativo de detecção de ácido ribonucléico por tecnologia biomolecular (HCV RNA) com o objetivo de monitorar a resposta terapêutica.

Esquema de tratamento

O tratamento deve ser realizado com **alfainterferon associado a ribavirina durante 48 (quarenta oito) semanas, independente do genótipo**, desde que documentada resposta virológica precoce (na 12^a semana de tratamento), ou seja, negatificação ou redução de pelo menos 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação à contagem pré-tratamento.

Doses e medicamentos utilizados no tratamento

- Interferon alfa-2a peguilado, 180mcg, SC, uma vez por semana;
- Interferon alfa-2b, peguilado, 1,5 mcg/kg, SC, uma vez por semana;
- Para pacientes com genótipo tipo 1: ribavirina, por dia, via oral na dose de 1000mg (peso < 75 Kg) ou 1250mg (> ou = 75 Kg).

Tabela 1 - Rotina ambulatorial para o acompanhamento do tratamento de hepatite C

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

Referências bibliográficas

Chung, R. Peginterferon alfa –2^a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected person. *The New England Journal of Medicine*. 351 (5): 451-459, 2004.

Brau, N Epoetin alfa treatment for acute anemia during interferon plus ribavirina combination therapy for chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, 2004 , 11 (3): 191-7

Crespo, et al. Pegylated INF- alfa 2b plus Ribavirina vs alfainterferonaalfa 2b plus ribavirina for chronic hepatitis C in HIV-coinfected. *Journal of Viral hepatology*, 2006.

Dieterich, DT et al. Once –weekly epoetin alfa improve anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (11): 2491-2499.

Etzel A, Shibata GY, Rozman M, Jorge ML, Damas CD, Segurado AA, 2001. HTLV-1 and HTLV-2 infections in HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 26:185-190

Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280– 281

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. *Infect Dis*, 2001.33(4):562-9

Mendes-Correa MC, Barone AA, Cavalheiro N, 2000. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 42:81-5

Moreno L. Pegylated INF- alfa 2b plus Ribavirina as therapy for treatment of chronic hepatitis C in HIV infected patients, *AIDS*; 18(1):67-73, jan. 2004.

Palella FJ Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD: Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study. *J Acquir Immune Deficiency Syndrome* 2006;43:27-34

Perez-Olmeda M., Pegylated INF- alfa 2b plus Ribavirina as therapy for chronic hepatitis C in HIV infected patients, *AIDS*; 17(7):1023-8, may. 2003.

Perronne C et al. Final results of ANRS HC02-RIBAVIC: A Randomized Controlled Trial of Pegylated-Interferon-alfa-2b plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2b plus Ribavirin for the Initial Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV Co-Infected Patients. Abstract 117LB. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8–11, 2004. San Francisco, CA.

Pio Marins, R et al. Characteristic and survival of aids patients with hepatitis C: the Brazilian National Cohort of 1995 – 1996. *AIDS*, 19(S4): S27-S30, 2005.

Poynard et al. Sustained virologic response (SVR) in the EPIC 3 trial: week twelve virology predicts SVR in previous interferon/ribavirin treatment receiving peg-interon/rebetol (PR) weight based dosing (WBD). *Journal of Hepatology*, 2005; 1240-41 EASL. Abstract 96.

Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001;357:1803– 1804.

Segurado A C et al. Hepatitis C virus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. *AIDS Patient Care STDS*; 18 (3): 135-43, mar. 2004

Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodríguez M, Sales Gilabert M, González F, Mirón P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic

parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *Journal of Hepatology* 1997;26(1):1-5.

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000. 238(1):74-80

Torriani F. Pegyinterferon alfa-2a plus Ribavirina versus interferon alfa -2a plus Ribavirina for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients, *The New England Journal Of Medicine*; 351(5):438-50, jul. 2004.

Treitinger A, Spada C, Silva EL, Miranda AF, Oliveira OV, Silveira MV, Verdi JC, Abdalla DS, 1999. Prevalence of serologic markers of HBV and HCV infection in HIV-1 seropositive patients in Florianópolis, Brazil. *Braz J Infect Dis*, 3:1-5.

Zylberberg H, Pol S, 1996. Reciprocal Interactions Between Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections. *Clin Infect Dis* 23:1117-1125).

Carmo, R. A. Co-infecção HIV-HCV como fator determinante da morbimortalidade de infecção pelo HIV e das respostas imunológicas e virológicas à terapia antiretroviral e de alta potência. Tese de doutorado. Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais, 2003

Co-infecção HIV/HBV

A prevalência desta co-infecção no Brasil é variável conforme a região e população estudadas. Em Campinas, a prevalência de HBsAg é de 5.3% (n=232), já em Florianópolis de 24.3% (n=93) e no Pará 7.9% (n=406) (Moreno et al., 2004).

Indivíduos infectados pelo HIV, que desenvolvem hepatite aguda pelo HBV, têm risco cinco a seis vezes maior de se tornarem portadores crônicos do

HBV quando comparados a pessoas soronegativas para HIV (Bodsworth NJ, 1991). Uma vez portadores do HBV, eles tendem a evoluir com menores taxas de soroconversão espontânea do HBeAg para anti-HBeAg, apresentando maior replicação viral e níveis mais elevados de DNA do HBV, e como conseqüência, risco de desenvolver doença hepática mais grave (Housset C, 1992; Alberti A, 2005; Thio CL, 2002). Pacientes co-infectados HIV/HBV podem evoluir com “HBV oculto”, caracterizado por carga viral baixa de HBV DNA e HBsAg negativo (Soriano V, 2005).

A co-infecção HIV/HBV está associada a pior resposta do HBV ao tratamento com alfa-interferon e com aumento de hepatotoxicidade com a TARV. Estudo recente demonstrou que, o uso de TARV e níveis indetectáveis do HIV, estão associados a maior taxa de aparecimento de anticorpos anti-HBe e/ou anti-HBsAg (Mialhes P, 2007).

O real impacto da infecção crônica do HBV sobre a evolução do HIV é pouco compreendida, embora esta co-infecção esteja associada a maior mortalidade (Ockenga J, 1997).

Manejo anti-retroviral na co-infecção HIV/HBV

A via de transmissão comum ao HIV e HBV tem aumentado a prevalência da infecção pelo HBV entre pessoas HIV+ (Puoti et al AIDS Rev 2002)

A história natural da infecção pelo vírus da hepatite B é alterada pelo HIV. Em pacientes co-infectados o HIV aumenta a replicação do HBV levando a formas mais graves de doença hepática, reduz a negativação do HbsAg e aumenta os níveis de HBV DNA. Além disso, essas formas mais graves de doença hepática têm emergido como causa comum de morbimortalidade em pacientes soropositivos em função da síndrome de reconstituição imune após a introdução da TARV (Thio, 2004).

No Brasil os genótipos A, D e F são os mais prevalentes tanto entre co-infectados como nos demais (Niel et al, 1994).

A taxa de resistência à lamivudina é estimada em 15-30% ao ano (Leung et al Hepatology 2004) e tem sido associada ao uso prolongado dessa droga (Liaw et al Gastroenterology 2000).

A reconstituição imune após o início de terapia anti-retroviral pode ocasionar piora nas provas de função hepática, possivelmente pelo aumento do processo inflamatório (Lascar RM, 2005).

Os inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos são potencialmente hepatotóxicos, podendo aumentar os níveis das enzimas hepáticas. Quando o aumento das aminotransferases exceder cinco vezes os valores normais, deve ser considerada a suspensão do anti-retroviral associado à toxicidade hepática.

No Brasil estão disponíveis dois anti-retrovirais com atividade contra o HBV: a lamivudina (3TC) e o tenofovir (TDF). O uso de apenas um medicamento ativo para HBV (monoterapia) em pacientes co-infectados está associado à emergência de resistência do HBV. Por exemplo, monoterapia com lamivudina acarreta 40% de resistência em dois anos e 90% em quatro anos.

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

** Não está aprovado o uso de TDF para tratamento de pacientes mono-infectados pelo HBV*

Referências bibliográficas

Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-624.

Bodsworth NJ, Cooper D, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* **1991**; 163:1138–40

Housset C, Pol S, Carnot F, Dubois F, Nalpas B, Housset B, et al. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B

virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *HEPATOLOGY* 1992;15:578-583

Lascar RM, Lopes AR, Gilson RJ, et al. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses in patients who have resolved HBV infection . *J Infect Dis*, 2005. 191(7)1169-79).

Miaillhes P, Trabaud MA, Pradat P, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the natural history of hepatitis b virus (HBV) and HIV coinfection: relationship between prolonged efficacy of HAART and HBV surface and early antigen seroconversion. *Clin Infect Dis* **2007**; 45:624–32

Monteiro M R C C et al. Estudo Soroepidemiológico dos Vírus da Hepatite B e Hepatite C em Portadores da Imunodeficiência Humana/SIDA na Cidade de Belém, Pará – Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*; vol 37, ago. 2004.

Niel C, Moraes MT, Gaspar AM, Yoshida CF, Gomes SA. Genetic diversity of hepatitis B virus strains isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Med Virol*. 1994;44(2):180-6.

Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE. Hepatitis B and C in HIV-infected patients: prevalence and prognostic value. *J Hepatol* **1997**; 27:18–24

Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS* 2005;19:221-240.

Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-1926

Thio CL . Editorial Comment. *AIDS Read* 2004; 14 (3): 134-5

Co-infecção HIV/TB

Epidemiologia

A convergência das epidemias de tuberculose e HIV é um dos maiores desafios para a saúde pública no mundo. De acordo com as estimativas da OMS, o Brasil teria o maior número de casos na América Latina, com 110.000 casos a cada ano e o 16º número mais elevado de casos de TB entre todos os países do mundo. Em 2004, 91.855 casos de TB foram notificados no Brasil, com taxa de incidência de 49,4 casos/100.000 habitantes.

A quimioprofilaxia com isoniazida para pacientes com intradermorreação com PPD > ou igual a 5 mm, diminui a mortalidade relacionada à infecção pelo HIV e será discutida com detalhes no capítulo 12.

Diagnóstico

De maneira geral, o diagnóstico de tuberculose na co-infecção é semelhante ao diagnóstico na população geral.

A apresentação clínica da TB em pessoas infectadas pelo HIV se distingue da população geral devido à maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas. Portanto, a investigação adequada requer estrutura diagnóstica que envolve, muitas vezes, a realização de procedimentos invasivos para coleta de espécimes clínicos como líquido pleural, líquido, linfonodos ou biópsia de pleura, linfonodos e órgãos sólidos.

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

A coleta de escarro para pesquisa de BAAR, cultura, identificação da espécie e realização de Teste de Sensibilidade Antimicrobiano (TSA) deve ser

insistentemente realizada como rotina de investigação de casos suspeitos de TB, utilizando, quando necessário, o escarro induzido e/ou broncoscopia.

As hemoculturas para micobactérias e fungos, bem como a punção aspirativa e a biópsia de medula óssea, devem ser realizadas como parte da rotina de investigação, principalmente nos casos de TB disseminada. Independente da hipótese diagnóstica, sempre que forem realizadas biópsias de tecido, devem ser feitos exame direto do fragmento, cultivo para bactérias, fungos e micobactérias, bem como exame histopatológico para estabelecer o diagnóstico de certeza. Não é incomum a presença concomitante de outra condição definidora de aids, o que justifica a insistência para identificar o *M. tuberculosis* e excluir outros diagnósticos.

Nas formas pulmonares em pacientes com TCD4+ > 350 células/mm³ a radiografia de tórax pode mostrar imagens sugestivas de TB, como a presença de cavitação ou derrame pleural, que pode ser mensurado pela ultra-sonografia de tórax.

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

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

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

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

Freqüentemente, a descoberta da infecção do HIV durante o diagnóstico de tuberculose necessita terapia anti-retroviral. O momento para iniciá-la e o

esquema de tratamento na co-infecção permanece uma das decisões terapêuticas mais complexas.

A tuberculose, assim como outras infecções, incluindo as não-opportunistas e as imunizações, freqüentemente promove o fenômeno de transativação heteróloga do HIV, levando à elevação transitória da carga viral e diminuição da contagem de linfócitos T CD4+, diminuição essa que pode também ocorrer por ação direta do *M. tuberculosis*. Estas alterações dificultam a interpretação destes parâmetros para início e/ou seleção do esquema anti-retroviral. Estudos recentes sugerem que o tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados reduz, por si só, a carga viral plasmática do HIV, mesmo nos pacientes que não estão recebendo TARV.

De modo geral, deve-se realizar a contagem de linfócitos T CD4+ antes do início de TARV independente da apresentação clínica da TB. Na forma extrapulmonar e pulmonar atípica, é indicado o início da TARV independente do resultado da contagem de linfócitos T CD4+.

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

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

Recomenda-se iniciar TARV em torno de 30 dias após o início do tratamento para tuberculose, pois se iniciado após este período está associado a maior letalidade.

O tratamento da tuberculose na co-infecção HIV/TB é o mesmo que na população geral, embora com taxa de falência terapêutica e recorrência da tuberculose maior nos co-infectados.

Com relação aos efeitos adversos, alguns estudos sugerem que a ocorrência de eventos graves seja igual nos co-infectados e nas pessoas com TB e sem infecção pelo HIV, contudo outros estudos encontraram diferenças significativamente mais elevadas no grupo de co-infectados.

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

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

A rifampicina é um potente indutor do citocromo P450. Por esse motivo, reduz dramaticamente as concentrações plasmáticas dos inibidores da protease (IP) e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN), uma vez que essas drogas utilizam a mesma via de metabolização (www.cdc.gov/tb/TB_HIV_default.htm).

Os inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos, administrados conjuntamente com a rifampicina, não interferem nas concentrações plasmáticas deste fármaco. Por outro lado, a rifabutina (não disponível no Brasil) pode ter oscilação em seus níveis séricos, determinados pelos IP e ITRNN, aumentando o risco de toxicidade ou subdosagem dependendo da droga anti-retroviral escolhida (C.D.C, 1998 MMWR 2004).

A rifampicina deve preferencialmente fazer parte do esquema de tratamento da TB, já que esquemas alternativos têm eficácia terapêutica reduzida, resultam em retardo na negativação da baciloscopia, prolongam a duração da terapia, e têm maiores taxas de falência e de letalidade, além de necessitar administração injetável.

A seleção de um esquema ARV potente com as drogas atualmente disponíveis implica em poucas opções reais frente à oscilação dos níveis séricos de ITRNN e IP provocada pelo uso de rifampicina. Estudos farmacocinéticos e clínicos com dados de resposta virológica, imunológica e clínica, sugerem que o efavirenz, pode ser usado com segurança na dosagem habitual de 600 mg.

Esquemas anti-retrovirais compostos por 2 ITRN + efavirenz constituem a opção de primeira escolha de TARV para pacientes em uso de rifampicina.

Nas situações em que o efavirenz for contra-indicado em pacientes virgens de TARV, por exemplo, na gravidez, pode-se optar por esquemas contendo nevirapina, ou pela associação de 3 ITRN (AZT + 3TC + ABACAVIR ou AZT + 3TC + TDF). Nas mulheres, especialmente naquelas com CD4 > 250 cels/mm³, pode ocorrer redução na metabolização da nevirapina, aumentando as concentrações plasmáticas da droga e o risco de hepatotoxicidade. A combinação de 3 ITRN tem capacidade de supressão viral menos duradoura, particularmente em pacientes com carga viral elevada, devendo ser modificada, no término do tratamento da tuberculose (conforme capítulo 7).

Manejo de pacientes experimentados em TARV

Nos pacientes previamente experimentados em terapia anti-retroviral e que apresentaram falência ou intolerância aos ITRNN, outras opções terapêuticas devem ser buscadas. Uma delas é o emprego de esquemas com inibidores da protease. A adição de ritonavir potencializando um outro IP é uma estratégia que vem sendo utilizada na prática clínica com bons resultados, uma vez que o ritonavir inibe o CYP3A4 e a glicoproteína P, o que resulta em um antagonismo parcial do efeito indutor da rifampicina.

O uso de ritonavir com e sem saquinavir (SQV) foi explorado em alguns estudos, e os melhores resultados foram observados nas doses de 400mg de RTV associados a 400 mg de SQV.

O esquema SQV/RTV 400/400mg foi recentemente avaliado no Brasil. Todavia, a intolerância gastrointestinal foi o maior limitante de adesão ao tratamento, pois os eventos adversos graus três e quatro foram relatados por 70% dos voluntários incluídos neste estudo (Rolla et al., 2006). Como a população estudada era composta de pacientes virgens de tratamento anti-retroviral, os resultados apresentados sugerem que a associação de dois IP não é a melhor opção para pacientes com tuberculose infectados pelo HIV virgens de TARV. Já nos pacientes previamente tratados, outro estudo brasileiro mostrou uma boa tolerância e eficácia, esta última não observada nos pacientes que utilizaram efavirenz.

Em 2005, o laboratório Roche, produtor do SQV, contraindicou a associação de rifampicina com saquinavir/ritonavir (1000/100mg), devido à hepatotoxicidade em voluntários saudáveis, porém foram utilizados comprimidos de 500 mg.

Outra alternativa, ainda com escassas evidências de seu real risco e benefício, é a associação lopinavir/ritonavir com dose adicional de ritonavir (300 mg a cada 12 horas adicionais de ritonavir), já explorada na formulação cápsulas, a qual faz parte das recomendações da OMS para países de poucos recursos (WHO 2006). Entretanto, a dose de lopinavir/r comprimidos não foi ainda avaliada e não está definida na literatura.

A utilização de IP na população co-infectada deve ser mais amplamente investigada, para definir sua segurança e efetividade de seu uso concomitante com rifampicina.

QUADRO I: RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA PACIENTES HIV+ COM TUBERCULOSE	
SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Paciente virgem de tratamento para tuberculose e para HIV, com TAMBÉM cavitária	Tratar TB por seis meses com RHZ ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde. Determinar a contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral para avaliar esquemas ^(4, 5) :necessidade de TARV ^(2, 3) . Caso indicada TARV, iniciar com um dos seguintes <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFZ (preferencial) • 3 NRTI (alternativo)
Paciente virgem de tratamento para tuberculose e para HIV, com TB pulmonar não cavitária ou formas extra-pulmonares	Iniciar tratamento para TB com RHZ e iniciar TARV entre 15 e 30 dias. Iniciar com um dos seguintes esquemas ^(4, 5) : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFZ (preferencial) • NRTI (alternativo)
Pacientes experimentados em terapia anti-retroviral, virgem de tratamento para tuberculose	Tratar TB por seis meses com RHZ ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde. Caso necessário, adequar TARV, substituindo drogas incompatíveis com o uso de rifampicina e utilizando um dos seguintes esquemas ^(4, 5, 6) : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFZ • 3 NRTI • 2 ITRN + SQV/RTV
Meningoencefalite tuberculosa	Tratar TBC por nove meses com RHZ + corticoterapia recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir a TARV por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina ^(4, 5, 6) : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFZ • 3 NRTI • 2 ITRN + SQV/RTV
Retratamento para tuberculose	Tratar TBC por seis meses, com esquema I reforçado – IR (E-1R) , recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral por esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ^(4, 5, 6) : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFZ • 3 NRTI • 2 ITRN + SQV/RTV

Falência ao tratamento para tuberculose	Tratar TBC por 12 meses, com esquema III (E-3) recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir TARV pelo esquema considerado mais adequado do ponto de vista imunológico e virológico. Iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral por esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ^(4, 5, 6) : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFZ • 3 NRTI • 2 ITRN + SQV/RTV
Tuberculose multi-drogarresistente	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose, para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais.

1. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguidos de quatro meses com R+H (2RHZ/4RH). Ajustar a dose dos tuberculostáticos conforme o peso de cada paciente
2. A tuberculose freqüentemente promove elevação da carga viral e diminuição da contagem de células T-CD4+ em pacientes HIV+, portanto a recomendação de aguardar 30 dias para a avaliação imunológica e virológica.
3. Indicações de início de TARV é discutida no capítulo 6.
4. A dupla preferencial de ITRN é o AZT associado a 3TC
5. Em caso de necessidade absoluta de manutenção de droga anti-retroviral incompatível com uso concomitante de rifampicina, deve-se tratar a TB durante 12 meses com o esquema recomendado pelo Ministério da Saúde para casos de intolerância ou contra-indicação para uso de rifampicina
6. Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e coletar material para teste de sensibilidade aos tuberculostáticos.

A tabela abaixo resume os esquemas e doses recomendadas para o tratamento da tuberculose.

ESQUEMA I (Básico) – 2RHZ / 4RH

Indicado nos casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar.

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20 kg	Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses - RHZ)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
2ª fase (4 meses - RH)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Siglas: Rifampicina = R; Isoniazida = H; Pirazinamida = Z

ESQUEMA II - 2 RHZ/7RH

Forma meningoencefálica da tuberculose.

Fases do tratamento	Drogas	Doses para todas as idades mg/kg/dia	Peso do doente		
			Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
			mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses) RHZ	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
2ª fase (7 meses) RH	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

ESQUEMA IR - 2RHZE/4RHE

Casos de recidiva após cura ou retorno após abandono do esquema 1.

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20 kg	Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
<i>1ª fase</i> (2 meses -RHZE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
	E	25	600	800	1.200
<i>2ª fase</i> (4 meses - RHE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	E	25	600	800	1.200

**Siglas: Rifampicina = R; Isoniazida = H; Pirazinamida = Z;
Etambutol = E**

ESQUEMA III - 3SZEET/9EEt

Casos de falência de tratamento do esquema I e esquema IR.

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20 kg	Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
<i>1ª fase</i> (3 meses - SZEET)	S	20	500	1000	1000
	Z	35	1000	1500	2000
	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750
<i>2ª fase</i> (9 meses - EEt)	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750

**Siglas: Estreptomicina = S; Pirazinamida = Z; Etambutol = E;
Etionamida = Et**

Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (IRIS) ou reação paradoxal

Embora já tenha sido descrita desde 1955 (Cloremis et al 1955) em pessoas soronegativas para o HIV, esse fenômeno tornou-se extremamente freqüente na era da terapia anti-retroviral altamente ativa. Estima-se sua prevalência entre 29 e 36% em pacientes co-infectados que recebem TARV.

Durante o início do tratamento da tuberculose a reconstituição do sistema imune pode levar a resposta TH1 exacerbada, que estimula a formação de granulomas, que resulta 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 a perfuração de órgãos (por exemplo, intestino). Esse fenômeno ocorre em resposta a antígenos micobacterianos e não caracteriza falha do tratamento da TB.

A reação paradoxal é um diagnóstico que pressupõe a exclusão de resistência aos tuberculostáticos, de baixa adesão ao tratamento e de outros diagnósticos. Ainda não foram realizados estudos randomizados para definir o melhor tratamento desta reação, incluindo tempo e dosagem das drogas. Bons resultados tem sido descritos com o uso de anti-inflamatórios não hormonais nas formas leves e moderadas e corticosteróides (prednisona) nas formas graves. A dose de prednisona mais freqüentemente utilizada é de 1 mg/kg dia, por um período de pelo menos 30 dias (5A); a retirada da prednisona deve ser lenta e após melhora significativa das lesões. Não existe indicação para interromper o TARV em função dessa síndrome.

Referências bibliográficas

Barnes PF, Lakely DL, Burman WJ 2002 Tuberculosis in patients with HIV infection *Inf Clin North Am* 16:107-26

Blumberg HM, Burman WJ Chaisson RE et al 2003. ATS CDC/Infectious Diseases Society of America. *Am J Resp Crit Care Med* 167:603-62)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação da tuberculose, avanços e desafios. Brasília; 2005

Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA et al. Six months supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian with and without HIV infection. *Am J Resp Crit Care Med* 154:1034-38

Corbet EL, Watt CJ, Walker N et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interaction with HIV epidemic. *Arch. Intern. Med* 163: 1009-21, 2003

Edward P Acosta. Pharmacokinetics enhancement of protease inhibitors 2002. *JAIDS* 29:S11-S18)

El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP et al 1998. Evaluation of an intensive intermittent induction regimen and duration of short course treatment for HIV related pulmonary tuberculosis. *Clin Inf Dis* 26:1148-58

La Porte et al.2004. Pharmacokinetics of adjusted dose Lopinavir-Ritonavir combined with rifampicin in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemotherapy* 48:1553-1560

Lawn SD, Bekker LG, Miller RF: Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005 5(6):361-373.

Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkestian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, Prasithsirikul W, Sankote J, Mahanontharit A, Ruxrungtham K. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS*. 2005;19(14):1481-6.

Moreno et al 2001 *AIDS* 15(9):1185-1186

Murdoch DM et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS research and Therapy* 2007; 4:9;

Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):157-61.

Pedral-Sampaio et al. 2004. Efficacy and Safety of Efavirenz in HIV patients on rifampicin for tuberculosis *BJID* 8:211-215; López-Cortés et al 2002. Pharmacokinetics interactions between efavirenz and rifampicin in HIV infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 41(9)681-690

Pozinial, et al, The treatment of tuberculosis in HIV infected patients, *AIDS*, 1999, 13: 435-45; *MMWR*, 1998, 47: 1-58

Ribera et al *J Acquir Immune Def Synd* 2001. 28:450-53

Sanne et al 2005. *J Inf Dis* 191:825-9

Small PM, Schechter GF, Goodman PC et al. 1991 Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:289-94; Breen RAM, Miller RF, Gorsuch T et al. 2006. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 61:791-794)

WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006. Geneva)

Doenças cardiovasculares pré-existentes, dislipidemias primárias e diabetes

Independente dos achados relacionados à aids ou ao seu tratamento, a ocorrência de co-morbidades cardiovasculares pré-existentes (doença coronariana, infarto, angina, acidente vascular cerebral) confere ao paciente maior risco de complicações ou de eventos cardiovasculares. Por este motivo, as estratégias de prevenção secundária para estes pacientes são diferentes e devem ser mais rigorosas, incluindo valores desejáveis mais baixos de lípidos séricos, controle rigoroso e freqüente da pressão arterial do diabetes.

Em virtude da forte associação com doenças cardiovasculares, os pacientes com dislipidemias primárias e com Diabetes Mellitus devem ser também incluídos nos programas de prevenção secundária.

Co-infecção HIV/HTLV (I-II)

O HTLV (*human T lymphotropic vírus type I and II*) foi o primeiro retrovírus humano a ser descoberto e infecta entre 10 e 20 milhões de pessoas em todo o mundo.

O HTLV-I tem muitas similaridades com o HIV-1, diferindo no espectro de doenças causadas, principalmente em função de sua baixa taxa de replicação, sua alta fidelidade na replicação genômica e por não induzir morte celular, mas sim proliferação e transformação celular. Está associado à **leucemia/linfoma de células T do adulto** e à mielopatia associada ao HTLV-I conhecida como **paraparesia espástica tropical**. Indivíduos que se infectam pelo HTLV-1 antes dos 20 anos tem risco de 4% de desenvolver leucemia/linfoma de células T do adulto (1) e de 0,1 a 5% de desenvolver paraparesia espástica tropical. (2)

O HTLV-II tem 60% de seu genoma em comum com o HTLV-I e parece estar, raramente, associado com doença neurológica degenerativa.

O HTLV se multiplica por expansão clonal (proliferação) de pró-vírus integrado em linfócitos infectados e produz poucas partículas virais extracelulares (3), restando apenas pequena proliferação dependente da transcriptase reversa. Do ponto de vista teórico, ela pode ser bloqueada pelos ITRN utilizados para o tratamento da infecção pelo HIV(4). Estudos in vitro mostram que o HTLV não é sensível aos INNTRs e aos IPs(5).

A combinação de zidovudina com o interferon-alfa tem sido investigada em portadores da leucemia/linfoma de células T do adulto (6), não demonstrando benefícios significativos a longo prazo e portanto não está recomendada até este momento. Na paraparesia espástica tropical nenhum benefício foi observado com uso da combinação de zidovudina e lamivudina (7).

O manejo de pessoas assintomáticas se limita ao diagnóstico precoce de manifestações clínicas e prevenção da transmissão do vírus. (Evitar amamentação, promover sexo seguro e não compartilhamento de seringas e agulhas).(8)

Co-infecção HIV/HTLV

Alguns estudos em pacientes co-infectados sugerem progressão mais lenta da infecção pelo HIV(9-11).

Contagens mais elevadas de Linfócitos T-CD4 + e menor velocidade de queda ao longo do tempo são descritas em pessoas co-infectadas.(9,12). Por outro lado, pacientes co-infectados HIV/HTLV (I e II) parecem mais predispostos à plaquetopenia, infecções respiratórias e do trato urinário, além de complicações neurológicas, sugerindo comprometimento qualitativo dos linfócitos T-CD4+(9).

Assim, a decisão sobre o melhor momento para iniciar terapia anti-retroviral na co-infecção HIV/HTLV permanece controversa; estudos adicionais ainda são necessários para esclarecer esta dúvida.

Atualmente, a sorologia para HTLV está indicada em portadores do HIV oriundos de regiões endêmicas, usuário de drogas injetáveis (UDI) ou com manifestações neurológicas compatíveis.

Referências bibliográficas

1. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, Goedert JJ, Blattner WA. Modeling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer*. 1989 Feb 15;43(2):250-3.
2. Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion*. 1991 Jan;31(1):67-75. Review.
3. Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Hobson S. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol*. 1995 May;69(5):2863-8.
4. Zhang J, Balestrieri E, Grelli S, Matteucci C, Pagnini V, D'Agostini C, Mastino A, Macchi B. Efficacy of 3'-azido 3'-deoxythymidine (AZT) in preventing HTLV-1 transmission to human cord blood mononuclear cells. *Virus Res*. 2001 Oct 30;78(1-2):67-78. PMID: 11520581 [PubMed - indexed for MEDLINE]
5. Murphy EL, Grant RM, Kropp J, Oliveira A, Lee TH, Busch MP. Increased human T-lymphotropic virus type II proviral load following highly active retroviral therapy in HIV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Aug 15;33(5):655-6.
6. Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, Ribeiro RC, Bennett JM, Liebman HA, Bernstein-Singer M, Espina BM, Cabral L, Allen S, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med*. 1995 Jun 29;332(26):1744-8.
7. Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, Green H, Barfield A, Mosley A, Nose H, Babiker A, Rudge P, Usuku K, Osame M, Bangham CR, Weber JN. Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology*. 2006 Sep 19;3:63
8. Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). Centers for Disease Control and Prevention and the USPHS Working Group. *Ann Intern Med* 1993;118:448.
9. Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, Clayton JL, Benjamin SM, Winsor EL, Kissinger PJ. Clinical outcomes and disease progression among patients

- coinfected with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39(2):256-63.
10. Bassani S, Lopez M, Toro C, Jimenez V, Sempere JM, Soriano V, Benito JM. Influence of human T cell lymphotropic virus type 2 coinfection on virological and immunological parameters in HIV type 1-infected patients.
 11. Turci M, Pilotti E, Ronzi P, Magnani G, Boschini A, Parisi SG, Zipeto D, Lisa A, Casoli C, Bertazzoni U. Coinfection with HIV-1 and human T-Cell lymphotropic virus type II in intravenous drug users is associated with delayed progression to AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Jan 1;41(1):100-6.
 12. Schechter M, Harrison LH, Halsey NA, Trade G, Santino M, Moulton LH, Quinn TC. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV

Doença de Chagas

A **Doença de Chagas**, também conhecida como *Tripanossomíase americana*, é causada pelo *Trypanossoma cruzi*, um protozoário flagelado transmitido por diversas espécies de insetos triatomídeos, que se espalha amplamente do México à Argentina.

A transmissão ocorre fundamentalmente em áreas rurais através da picada de um triatomídeo contaminado que se esconde em cantos de moradias precárias. Nas zonas urbanas a transmissão pode ocorrer por transfusão de sangue a partir de um doador contaminado e não testado e por acidentes em laboratório. Por fim, a grande migração da população rural para áreas urbanas trouxe consigo a ocorrência de eventos agudos inusitados relacionados à transmissão do *T cruzi* por via oral.

A doença de Chagas apresenta, nas formas naturalmente adquiridas de infecção, um “chagoma” no local de inoculação (caso for a conjuntiva é conhecido como sinal de Romaña). A disseminação do parasita, na fase aguda de doença pode ser acompanhada de febre, mal estar, edema de face e de extremidades, exantema, linfadenopatia e hepato-esplenomegalia e tem duração de 4 a 8 semanas. A partir daí, o quadro entra em fase crônica caracterizada pela ausência de sintomas, anticorpos anti - *T cruzi* detectáveis e

parasitemia sub-clínica. A doença de Chagas crônica pode se tornar evidente anos ou décadas após a infecção inicial. Os sintomas se desenvolvem em apenas 10 a 30% dos portadores crônicos de infecção.^{1,2}

Os achados predominantes no curso da doença crônica sintomática, em mono-infectados pelo *T cruzi*, são a insuficiência cardíaca congestiva as arritmias e trombozes decorrentes da miocardiopatia chagásica,³ O trato gastrointestinal também está freqüentemente afetado pela doença de Chagas, apresentando-se como megaesôfago (dor no peito, disfagia, odinofagia, tosse e regurgitação) ou megacólon (constipação e dor abdominal que pode evoluir para obstrução, perfuração e sepsis).

Atualmente, evidências têm se acumulado, demonstrando uma interação bidirecional entre doenças parasitárias e a infecção pelo HIV, assim como a influência de mudanças na história natural de ambas as infecções.

As doenças parasitárias costumam promover uma ativação imunológica crônica cursando com redução dos Linfócitos TCD4+ e TCD8+, atividades reduzidas das células NK, apoptose celular aumentada e anergia celular. Estas alterações estão relacionadas com a ativação da resposta Th2 que reduz a resposta Th1, dificultando a atividade dos macrófagos e a resposta das células T citotóxicas, exacerbando a imunodeficiência².

Em 1990, foi descrito o primeiro caso de co-infecção da doença de Chagas e HIV⁴.

As manifestações clínicas da doença de Chagas, no contexto da infecção pelo HIV, ocorrem predominantemente em fases avançadas de doença (Linfócitos TCD4+ < 200/mm³ em mais de 80% dos casos). O sistema nervoso central é o sítio mais comumente afetado (75% dos casos), classicamente se apresentando com sintomas de meningoencefalite: febre, vômitos, cefaléia, convulsões e sinais neurológicos focais. O LCR pode mostrar aumento de proteínas e células com predomínio de linfócitos e presença de trypomastigotes do *T cruzi*. A tomografia computadorizada mostra lesões sub-corticais hipodensas, com ou sem impregnação de contraste, podendo ser únicas ou múltiplas.

O coração é o segundo órgão mais afetado (25 a 44% dos casos)³, habitualmente acompanhando as manifestações neurológicas; raramente são encontradas de forma isolada na co-infecção.

A transmissão vertical do *T cruzi* parece estar aumentada em gestantes portadoras de ambas infecções.

O diagnóstico, nos casos de reativação, pode ser feito pela identificação do parasita por métodos diretos no sangue, LCR e outros fluidos corporais. A positividade do xenodiagnóstico, hemocultura e a PCR não devem ser consideradas como evidência de reativação uma vez que, mesmo em imunocompetentes, nas fases crônicas de doença, estes testes são positivos.

A avaliação sorológica, padrão-ouro para o diagnóstico de doença de Chagas crônica, não é diagnóstico de reativação. A recomendação do Ministério da Saúde¹ é que toda a pessoa infectada pelo HIV com história epidemiológica compatível com infecção por *T cruzi* deve ser avaliada com provas sorológicas padronizadas (hemaglutinação, imunofluorescência indireta e ELISA).

A parasitemia elevada, em estudos prospectivos, se mostrou importante fator preditivo de reativação (50% dos casos).

Tratamento da reativação

Sem tratamento, ou com tratamento tardio, a mortalidade da meningoencefalite por reativação da doença de Chagas em pacientes co-infectados é muito alta (praticamente 100%). A utilização de benzonidazol (5 a 7 mg/kg/dia em adultos e 7 a 10 mg/kg/dia em crianças) precocemente se mostrou efetiva na redução da parasitemia, na estabilização do quadro clínico e no controle do dano tecidual resultante da presença do parasita, reduzindo a letalidade para 20% nos pacientes que completam 30 dias de tratamento. O tempo total de tratamento da doença de Chagas é de 60 a 90 dias.

Em pacientes sem reativação documentada, mas com parasitemia persistentemente elevada (mais de 20% de ninfas positivas) por xenodiagnóstico semi-quantitativo ou PCR quantitativa, o tratamento específico pode ser considerado.

A profilaxia secundária com 2,5 a 5 mg/kg de benzonidazol, três vezes por semana, deve ser considerada para pacientes tratados por reativação da

doença de Chagas e que alcançaram a remissão clínica e a negatificação da parasitemia, principalmente naqueles com LTCD4+ < 200/mm³.

Os principais efeitos adversos do benzonidazol são o exantema por hipersensibilidade, toxicidade da medula óssea, trombocitopenia e neuropatia periférica. O benzonidazol não deve ser instituído em gestantes, em pacientes em estado grave (como, por exemplo, septicemia, insuficiência cardíaca, renal ou hepática), portadores de doenças hematológicas, neoplasias avançadas e em pacientes idosos.⁵

O Ministério da Saúde disponibiliza no na página

http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/notificacao_prof.pdf uma ficha para notificação da co-infecção e da reativação da doença de Chagas em co-infectados.

Referências bibliográficas

1. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção Trypanosoma cruzi – vírus da imunodeficiência humana – Relatório técnico. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2006;39:392-415.
2. Vaidian AK, Weiss LM, Tanowitz HB. Chagas' disease and AIDS. Kinetoplastid Biology and Disease. 2004;3:1-6.
3. Kirchhoff LV, Weiss LM, Wittner M, et al. Parasitic disease of the heart. Frontiers in Bioscience 2004;9:706-723.
4. del Castilho M, Mendoza G, Oviedo J, et al. AIDS and Chagas disease with central nervous system tumor-like lesion. Am J Med. 1990;88:693-694.
5. Coura JR, de Castro SL. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002;97:3-24.

Leishmania

Leishmaniose Visceral

No Brasil, o aumento da transmissão do HIV na população de baixa renda que habita a área rural, associada à urbanização da leishmaniose visceral (LV), tem resultado em aumento progressivo da co-infecção HIV/LV.

Em áreas endêmicas de LV, a infecção pelo HIV aumenta entre 100 e 1000 vezes a possibilidade de desenvolvimento de leishmaniose clinicamente manifesta. A maioria dos casos ocorre em adultos, ao contrário do que se observa em indivíduos soronegativos para HIV.

A leishmaniose visceral, em indivíduos co-infectados HIV/LV, adquire características de doença oportunista, com apresentação clínica atípica, elevada taxa de letalidade, associação com contagem de linfócitos CD4, habitualmente, abaixo de 200 cels/mm³ e freqüentes recaídas após término do tratamento específico. Por outro lado, a leishmaniose pode também levar à transativação heteróloga do HIV, promovendo elevação transitória da carga viral do HIV, além de diminuição da contagem de linfócitos T-CD4+, dificultando a interpretação destes parâmetros para a decisão sobre o início do esquema anti-retroviral.

Nos indivíduos co-infectados HIV/LV a TARV está indicada, mas como o início do tratamento anti-retroviral não é emergência médica, este poderá ser instituído após o início do tratamento da LV, quando já houver melhora dos parâmetros clínicos (febre, esplenomegalia, por exemplo) e laboratoriais (melhoria da citopenia, por exemplo). No entanto, a profilaxia primária para infecções oportunistas, especialmente para toxoplasmose e pneumocistose, deve ser imediatamente instituída.

À semelhança da tuberculose, a leishmaniose visceral pode ocorrer em indivíduos infectados pelo HIV ainda sem comprometimento imunológico significativo. Estes pacientes devem ter seus parâmetros imunológicos e virológicos reavaliados após o término do tratamento e a resolução dos sinais e sintomas da LV para definir pela necessidade ou não de introdução da TARV.

Os esquemas recomendados para o tratamento da LV na co-infecção pelo HIV são os mesmos utilizados em pacientes mono infectados (Quadro 1). **Recidivas da LV, após o término de um tratamento bem sucedido, são freqüentes. Por esta razão, profilaxia secundária tem sido utilizada, com relativo sucesso, especialmente em indivíduos com contagem de linfócitos T- CD4 abaixo de 200/mm³ (Quadro 2).** Devido ao risco potencial de toxicidade e de seleção de leishmanias resistentes, seu uso indiscriminado deve ser evitado. Alguns autores recomendam a suspensão da profilaxia secundária, quando a contagem de linfócitos T-CD4+ se mantiver estável e acima de 350/mm³, há pelo menos três a seis meses. Entretanto não existe estudo controlado que responda a esta questão.

Quanto à escolha da TARV, os seguintes cuidados devem ser observados:

- a) Evitar o uso de zidovudina em pacientes que apresentem anemia e neutropenia;
- b) O uso de tenofovir apresenta risco potencial de diminuição na excreção renal do antimonato pentavalente (glucantime) e de aumento de nefrotoxicidade da anfotericina B, sendo recomendado, sempre que possível, evitar estas associações.

Nos casos em que a LV for diagnosticada em pacientes já em uso desta associação e, quando a substituição dos ARV não for possível, esta deverá ser mantida com rigorosa monitorização da função renal e/ou avaliação hematológica, conforme o caso.

QUADRO 1 - Tratamento e acompanhamento da leishmaniose visceral em pacientes da co-infecção *Leishmania*-HIV

Droga	Dose	Via	Duração	Monitoramento durante o tratamento	Acompanhamento após tratamento
Escolha					
Desoxicolato de anfotericina B	-1 mg/kg/d - Dose máxima diária de 50 mg	EV	14 a 20 doses aplicadas em período variável dependendo da tolerância	Diário	Mensal pelo menos por 6 meses
Anfotericina B lipossomal¹	3 mg/kg/d	EV	7 a 10 dias	Diário	Mensal pelo menos por 6 meses
Alternativas					
Antimoniato de N-metil glucamina	20 mg/kg/d de Sb^V	EV ou IM	30 dias	Duas vezes por semana com ênfase na avaliação da toxicidade pancreática	Mensal pelo menos por 6 meses
Isotionato de pentamidina	4 mg/kg/d do sal dias alternados	IM ou EV	10 a 20 aplicações	Semanal	Mensal por 6 meses

A anfotericina B lipossomal na LV está indicada nas seguintes situações: transplante renal, insuficiência renal, refratariedade ao desoxicolato de anfotericina B, toxicidade incontrolável ao desoxicolato de anfotericina B, rim único, sepse, diabetes mellitus, uso concomitante de drogas nefrotóxicas e cardiopatias em classe funcional III ou IV.

QUADRO 2: Esquemas recomendados para profilaxia secundária da leishmaniose visceral em pacientes infectados pelo HIV

1. Antimoniato de N-metil glucamina 810mg/Sb^V, uma vez por mês
2. Anfotericina B desoxicolato 1mg/kg a cada duas semanas ou quatro semanas
3. Anfotericina B lipossomal 3mg/kg a cada duas semanas ou quatro semanas
4. Isotionato de pentamidina 4mg/kg do sal a cada duas ou quatro semanas

Leishmaniose Tegumentar

Na concomitância de leishmaniose tegumentar em pacientes infectados pelo HIV a decisão de iniciar TARV seguirá os mesmos parâmetros definidos no capítulo 6.

Diante de uma possível transativação heteróloga, na vigência de LT como manifestação clínica isolada, recomenda-se primeiro tratar a leishmaniose e repetir a avaliação laboratorial (viroológica e imunológica) 30 dias após a resolução clínica para avaliação mais fidedigna da indicação de TARV.

Referências bibliográficas

- 1- Israel Cruz, Javier Nieto, Javier Moreno , Carmen Cañavate, Philippe Desjeux* & Jorge Alvar. Leishmania/HIV co-infections in the second decade. Indian J Med Res 123, March 2006, pp 357-388.
- 2- Medrano FJ, Hernández-Quero J, Jiménez E, Pineda JA, Rivero A, Sánchez-Quijano A, et al. Visceral leishmaniasis in HIV-1-infected individuals: a common opportunistic infection in Spain? AIDS 1992; 6:1499-503
- 3- Rosenthal E, Marty P, Poizot-Martin I, Reynes J, Pratlong F, Lafeuillade A, et al. Visceral leishmaniasis and HIV-1 coinfection in southern France. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89: 159-62.

- 4- Alvar J, Canavale C, Guitierrez-Solar B, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. Clin Microbiol Rev 1997; 10:298–319.
- 5- Berenguer J, Cosín J, Miralles P, López J, Padilla B, 2000. Discontinuation of anti-Leishmania prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. AIDS 14: 2946–2948.
- 6- Center for Diseases Control and Prevention. Treating Opportunistic Infections among HIV Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases 2005; 40:S131–23.

Neoplasias mais freqüentes em HIV e aids

A relação entre HIV e estes tipos de câncer ainda não está completamente clara, no entanto se acredita que a imunodeficiência tenha relação direta com a causa destas neoplasias. Na Europa e América do Norte, cerca de quatro em cada 10 pessoas com diagnóstico de aids desenvolviam alguma neoplasia durante toda a sua vida; a utilização mais ampla de terapia anti-retroviral altamente ativa vêm modificando este risco (1).

Além disso, a interação entre os anti-retrovirais e os quimioterápicos está associada a um aumento de risco de toxicidade medicamentosa (1). O uso concomitante de AZT, por exemplo, acarreta maior risco de toxicidade hematológica. Recomenda-se, quando indicado iniciar o tratamento anti-retroviral, que este seja iniciado, sempre que possível, antes do início do tratamento quimioterápico, com objetivo de promover melhora do estado imunológico.

Sarcoma de Kaposi

As lesões características de Sarcoma de Kaposi (SK) são pápulas eritemato-violáceas que evoluem para placas arroxeadas com halo amarelo

acastanhado ao redor. O SK é considerado condição definidora de aids, mesmo em pacientes com contagem de CD4 elevada(2).

Seu aparecimento é mais freqüente em pessoas infectadas pelo HIV do sexo masculino, principalmente em homens que fazem sexo com outros homens (HSH). O vírus HHV8 (Human Herpesvirus 8) está implicado com a ocorrência de Sarcoma de Kaposi (3). Por outro lado, a imunodeficiência determinada pela infecção do HIV, é associada com o desenvolvimento do SK (4).

A localização mais freqüente das lesões é a pele; inicialmente as lesões são indolores, podendo evoluir para formação de placas, muitas vezes adquirindo grandes dimensões, tornando-se dolorosas e incomodativas. Pode ocorrer acometimento de outros órgãos, tais como pulmões, trato gastrointestinal, cavidade oral etc. A biópsia das lesões deve ser realizada sempre que a localização permitir. Exames de imagem e endoscópicos devem ser realizados para definir a localização do tumor. O tratamento, além da Terapia Anti-retroviral (TARV), também inclui quimioterapia intra-lesional ou sistêmica. (1)

Referências bibliográficas

- 1.American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2007.
- 2.Mocroft A, Kirk O, Clumeck N. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2004. *Cancer*. 2004;100:2644-2654.
3. Macroft A, Youle M, Gazzard B, Marcinet J, Halai R, Phillips AN. Anti herpes virus treatment and risk of Sarcomas Kaposi in HIV infection.*AIDS*.1996, 10 , 1101-1105.
4. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without

cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *In J Cancer*. 2006;119:1108-1124.#))

Linfoma não Hodgkin

O risco de uma pessoa portadora de HIV apresentar Linfoma não Hodgkin é 50 a 200 vezes maior do que na população geral; até 5% dos indivíduos com infecção do HIV desenvolvem-no na ausência de TARV (1). Mais comumente envolve medula óssea, trato gastrointestinal, fígado e o sistema nervoso central. Todo o trato gastrointestinal pode ser acometido, da cavidade oral à região anorretal, com manifestações clínicas diversas que dependem da localização das lesões, tais como sangramento, disfagia, dor abdominal, dor retal e queixas digestivas crônicas e inespecíficas. Nesse caso, exames de imagem como tomografia computadorizada indicam o sitio da lesão, orientando a realização de biópsia. Febre, sudorese e emagrecimento estão presentes em até 65% dos casos (2).

O tratamento quimioterápico mais comumente utilizado é o esquema CHOP (ciclosfosfamida, doxorubicina, adriamicina, vincristina e prednisona). O uso de TARV tem demonstrado maior tolerância ao uso de quimioterapia.

Referências bibliográficas

1. Becal V, Petergman L, AIDS associated non Hodgkin Lymphoma. *Lancet* 1991, 337 803-809.

2. Gascoyne RD, Thieblemont C, Freedman AS. Indolent non-Hodgkin lymphoma. *Hematology* 2005:299-320. American Society of Hematology.

Available at:

<http://www.cancer.org/docroot/ipg.asp?sitenome=www.asheducationbook.org&url=www.asheducationbook.org>.

Linfoma primário cerebral

A prevalência antes da era HAART era em torno de 2% a 13%. Os linfomas primários do SNC ocorrem quase que exclusivamente em indivíduos com imunodeficiência importante, que apresentam contagem de linfócitos T-CD4+ < 50 células/mm³.

A doença comumente se manifesta com confusão mental, letargia, perda de memória, cefaléia e sinais focais (afasia, hemiparesia e/ou convulsões).

O diagnóstico é estabelecido com exames de imagem como tomografia computadorizada de crânio (TCC) contrastada ou ressonância magnética (RM), que classicamente identificam lesão única ou múltiplas, geralmente homogêneas, com imagem em “duplo anel”. O principal diagnóstico diferencial é com neurotoxoplasmose, que tradicionalmente se apresenta com múltiplas lesões, portanto o achado de uma lesão solitária sugere linfoma (1,2). O SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) com tálio – 201 é usualmente negativo na toxoplasmose e positivo nos linfomas(1).

A detecção por PCR do DNA do vírus EBV no Líquor (LCR) apresenta grande sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de linfoma do SNC, entretanto a confirmação diagnóstica é feito por biópsia cerebral.

O manejo do linfoma primário do SNC é inclui radioterapia, quimioterapia (CHOP) e corticoesteróides (1). A sobrevida mediana após o diagnóstico é de dois a cinco meses.

Referências bibliográficas

1. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2007.
2. Schechter, M, Rachid, M, Manual de HIV/AIDS 2005.

Neoplasia anal

Assim como o carcinoma cervical, o carcinoma anal também está associado à infecção causada pelo HPV. Devido à característica oncogênica do HPV, lesões de baixo grau de diferenciação celular freqüentemente progridem para alto grau de diferenciação e a citologia parece ser um método eficaz de rastreamento (1).

A prevalência do HPV entre HSH infectados pelo HIV é de 60 a 70% e a freqüência de carcinoma anal em homossexuais infectados pelo HIV é de aproximadamente 80 vezes à da população geral. Por isso alguns especialistas recomendam a realização de citologia anal para HSH a cada três anos (1).

Além da infecção pelo HPV, outros fatores de risco para o carcinoma anal devem ser considerados: múltiplos parceiros sexuais, cigarro e a imunodeficiência pelo HIV. Estudos mais recentes sugerem que este risco seja extrapolado a todos os homens com HIV, sugerindo a realização de citologia anal de rotina. Quando a citologia anal for alterada o paciente deve ser encaminhada para anoscopia e biópsia. (1)

Referência bibliográfica

American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2007.

Câncer cervical invasivo

Estudos recentes têm evidenciado uma prevalência crescente de câncer genital na América Latina e na Ásia. Estas neoplasias, principalmente o carcinoma cervical, foram controlados de forma eficiente na América do Norte, com uma incidência menor que 10.000 casos por ano. Por outro lado, na América Latina, países como o Brasil, México, Colômbia e Venezuela, entre outros, ainda convivem com elevadas taxas anuais de incidência de câncer

genital (Fisher 1994). O câncer cervical invasivo é a segunda causa de morte por câncer na população feminina em todo o mundo.

No Brasil, a taxa de incidência é de 20,48/100.000 e a taxa de mortalidade 4,25/100.000, sendo a terceira causa de morte por câncer na população feminina brasileira. Estimava-se para 2000 o surgimento de 17.251 casos novos de câncer de colo de útero no Brasil, representando 15,4% da totalidade de casos novos de neoplasia em mulheres no País. Esperava-se que neoplasia fosse responsável por 3.625 óbitos de mulheres no Brasil em 2000 (Brasil 2000). A distribuição epidemiológica de casos desta neoplasia, demonstra níveis de incidência e mortalidade dos mais elevados do mundo, tendo contribuído em 17% de todos os óbitos por câncer em mulheres de Belém (1989), 13% em Fortaleza (1985);12,5% em Goiânia (1991) 10% em Campinas (1992); e 7% em Porto Alegre durante 1991 (Brasil 1995).

É amplamente documentado o maior risco de mulheres com imunossupressão desenvolverem neoplasia intra-epitelial escamosa e neoplasia invasiva do trato genital (Porreco 1975). O aumento destas neoplasias está bem documentado entre mulheres em uso de imunossupressores após transplante de órgãos (Penn 1986, Penn 1988, Alloub 1989) e com Linfoma de Hodgkin (Katz 1987).

As mulheres infectadas pelo HIV estão sob particular risco de desenvolvimento de neoplasias do trato genital associadas ao HPV. Além disso, são reconhecidas as elevadas taxas de infecção ano-genital pelo HPV e de neoplasias intra-epiteliais anais em homossexuais masculinos infectados pelo HIV, bem como um aumento da frequência de carcinoma anal invasivo entre estes pacientes (Palefsky 1994; Palefsky 1999).

O câncer cervical invasivo foi a primeira doença gênero específica a ser incluída na definição de caso de aids do CDC, tendo sido introduzida como tal a partir de 1993. Dados sugerem que as mulheres infectadas pelo HIV apresentam um risco aumentado de desenvolver câncer cervical invasivo (Serraino 1999). O impacto do câncer cervical na morbidade e mortalidade em mulheres infectadas pelo HIV ainda não é conhecido. Existem poucas evidências até o momento de que a infecção pelo HIV esteja exercendo um impacto significativo nas taxas de câncer cervical no mundo. Entretanto, uma

revisão realizada nos dados do sistema de vigilância de aids de Nova York, no período de 1990 a 1995, demonstrou que os casos de câncer cervical observados foram duas a três vezes superiores ao esperado em relação à série histórica de casos ocorridos antes da epidemia de HIV/AIDS (Chiasson 1997).

Um estudo conduzido por Chin e colaboradores demonstrou uma maior prevalência de câncer cervical invasivo em mulheres infectadas pelo HIV quando comparadas às não-infectadas pelo HIV. A situação seria mais grave entre as mais jovens e de populações específicas, como as negras e hispânicas (Chin 1998). Em estudo conduzido por Mayans e cols foi observado um aumento de casos de câncer cervical em mulheres jovens infectadas pelo HIV na Espanha (Mayans 1999).

Mulheres infectadas pelo HIV com câncer cervical tendem a ser mais jovens e menos imunocomprometidas, quando comparadas às mulheres infectadas pelo HIV com outras doenças indicadoras de aids (Lomalisa 2000).

Uma análise de casos de neoplasia cervical invasiva nestas pacientes sugeriu que a doença possa ter um curso mais agressivo, com pior prognóstico (Maiman 1993) (Holcomb 1998).

As pacientes infectadas pelo HIV que desenvolvem câncer cervical invasivo se apresentam em estágios clínicos mais avançados da neoplasia, apresentam pior resposta ao tratamento, com um elevado índice de recorrência a curto prazo e menor sobrevida quando comparadas às pacientes não infectadas pelo HIV com o mesmo estadiamento (Rellihan 1990, Maiman 1990, Maiman 1993, Maiman 1994, Klevens 1996, Maiman 1997, Maiman 1998).

As pacientes com maior grau de imunodeficiência se apresentam com lesões cervicais invasivas mais avançadas (Lomalisa 2000).

Em um estudo conduzido na Itália por Dorrucchi e colaboradores foi observado que a incidência de câncer cervical invasivo manteve uma tendência crescente, mesmo após a introdução da terapia anti-retroviral potente, ao contrário de outras doenças definidoras de aids, que tiveram sua incidência progressivamente diminuída após 1996 (Dorrucchi 2001).

A freqüência de metástases é maior quando comparada às pacientes não infectadas pelo HIV, e as localizações das mesmas podem ser pouco

habituais, tais como músculo psoas, meninges e clitóris. Carcinomas invasivos de vulva, vagina e ânus foram também descritos nestas pacientes (Heller 2000, Lee 2000, Palefsky 2000).

O rastreamento e acompanhamento das pacientes infectadas pelo HIV é essencial para que lesões precursoras intra-epiteliais sejam tratadas, evitando sua progressão para doença cervical invasiva.

Referências bibliográficas

- ALLOUB MI, BARR BB, MCLAREN KM, SMITH IW, BUNNEY MH, SMART GE. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. **BMJ** 1989 Jan 21;298(6667):153-6
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2000. Rio de Janeiro, 2000
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer-Pró-Onco.(1995) Câncer no Brasil- Dados de base populacional, VII,, Rio de Janeiro,:MS/INCa/Pro-Onco,1995
- CHIASSEON MA. Declining AIDS mortality in New York City. New York City Department of Health. Bull N Y Acad Med. 1997 Summer, 74(1):151-2).
- CHIN KM, SIDHU JS, JANSSEN RS, WEBER JT. Invasive cervical cancer in human immunodeficiency virus-infected and uninfected hospital patients. *Obstet Gynecol.* 1998 Jul, 92(1):83-7
- DORRUCCI M; SULIGOI B; SERRAINO D; TIRELLI U; REZZA G. Italian HIV-Seroconversion Study. Incidence of Invasive Cervical Cancer in a Cohort of HIV-Seropositive Women Before and After the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001, v.26, p.377-380.
- FISHER SG. Epidemiology: a tool for the study of Human Pappilomavirus-related carcinogenesis. *Intervirolgy*; v.37, p.215-25,1994

- HELLER DS, CRACCHIOLO B, HAMEED M, MAY T. Pregnancy-associated invasive squamous cell carcinoma of the vulva in a 28-year-old, HIV-negative woman. A case report. J Reprod Med. 2000 Aug; 45(8): 659-61
- HOLCOMB K, MAIMAN M, DIMAIO T, GATES J. Rapid progression to invasive cervix cancer in a woman infected with the human immunodeficiency virus. Obstet Gynecol. 1998 May; 91(5 Pt 2): 848-50
- KATZ R L, WEISS K M et al. Human pappilomaviruses infection and neoplasia of the cervix and anogenital region in women with Hodgkin's disease. Acta Cytol v.32, p.845, 1987
- KLEVENS RM, FLEMING PL, MAYS MA, FREY R. Characteristics of women with AIDS and invasive cervical cancer. Obstet Gynecol. 1996 Aug; 88(2): 269-73
- LEE YC, HOLCOMB K, BUHL A, HOLDEN J, ABULAFIA O. Rapid progression of primary vaginal squamous cell carcinoma in a young HIV-infected woman. Gynecol Oncol. 2000 Sep;78(3 Pt 1):380-2
- LOMALISA P, SMITH T, GUIDOZZI F. Human Immunodeficiency Virus Infection and Invasive Cervical Cancer in South Africa. Gynecol Oncol. 2000 Jun;77(3):460-463
- LOMALISA P, SMITH T, GUIDOZZI F. Human Immunodeficiency Virus Infection and Invasive Cervical Cancer in South Africa. Gynecol Oncol. 2000 Jun;77(3):460-463
- MAIMAN M, FRUCHTER RG, CLARK M, ARRASTIA CD, MATTHEWS R, GATES EJ. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. Obstet Gynecol. 1997 Jan;89(1):76-80)
- MAIMAN M, FRUCHTER RG, SEDLIS A, FELDMAN J, CHEN P, BURK RD, MINKOFF H. Prevalence, risk factors, and accuracy of cytologic screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. Gynecol Oncol. 1998 Mar; 68(3): 233-9

MAIMAN M, FRUCHTER RG, SERUR E, LEVINE PA, ARRASTIA CD, SEDLIS A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol.* 1993 Aug; 82(2):170-4.).

MAIMAN M, FRUCHTER RG, SERUR E, LEVINE PA, ARRASTIA CD, SEDLIS A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol.* 1993 Aug; 82(2):170-4.).

MAIMAN M, FRUCHTER RG, SERUR E, REMY JC, FEUER G, BOYCE J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1990 Sep;38(3):377-82

MAIMAN M. Cervical neoplasia in women with HIV infection. *Oncology (Huntingt).* 1994 Aug; 8(8):83-9; discussion 89, 93-4

MAYANS MV, MAGUIRE A, MIRET M, CASABONA J. Disproportionate high incidence of invasive cervical cancer as an AIDS-indicative disease among young women in Catalonia, Spain. *Sex Transm Dis.* 1999 Oct; 26(9): 500-3

PALEFSKY JM et al, Risk factors for anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV positive and HIV negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr v.7*, p.599, 1994

PALEFSKY JM, MINKOFF H, KALISH LA, LEVINE A, SACKS HS, GARCIA P, YOUNG M, MELNICK S, MIOTTI P, BURK R. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Feb 3;91(3):226-36

PALEFSKY JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol.* 2000 Aug;27(4):471-9.

PENN I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. *Cancer v.58*, p.611, 1986

PENN, I. Tumors of the immunocompromised patient. *Ann Intern Med*, v.108, p.321, 1988

PORRECO R, PENN I, DROEGEMUELLER W et al. Gynecologic Malignancies in immunosuppressed organ homograft recipients. *Obstetrics & Gynecology* 1975, v.45, p.359.

RELLIHAN MA, DOOLEY DP, BURKE TW, BERKLAND ME, LONGFIELD RN. Rapidly progressing cervical cancer in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Gynecol Oncol*. 1990 Mar; 36(3):435-8

SERRAINO D, CARRIERI P, PRADIER C, BIDOLI E, DORRUCCI M, GHETTI E, SCHIESARI A, ZUCCONI R, PEZZOTTI P, DELLAMONICA P, FRANCESCHI S, REZZA G. Risk of invasive cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection. *Int J Cancer*. 1999 Jul 30;82(3):334-7

Malária

No Brasil, o aumento da transmissão do HIV na população que habita a área rural, bem como sua propagação para regiões endêmicas de malária, tem aumentado a prevalência da co-infecção HIV/malária.

Estudos realizados na África têm demonstrado que indivíduos adultos infectados pelo HIV, quando desenvolvem malária por *Plasmodium falciparum*, tendem a apresentar parasitemia mais elevada e, por conseguinte, maior morbi-mortalidade.

Gestantes infectadas pelo HIV têm aumento na ocorrência de malária placentária. Além disso, alguns estudos têm associado a infecção pelo HIV a maior risco de falha terapêutica do tratamento para malária, especialmente quando a contagem de linfócitos T-CD4 < 200 cels/mm³.

Por outro lado, a ocorrência de malária pode determinar elevação transitória da carga viral do HIV, embora sua relevância clínica ainda não esteja clara.

Potenciais interações entre medicamentos anti-maláricos e a terapia anti-retroviral ainda são pouco conhecidas. O lumefantrine, utilizado no

tratamento da malária por *P falciparum* e na malária mista, é metabolizado, em grande parte, pelo sistema enzimático CYP 3A4, está contra-indicado em pacientes que fazem uso de IP e deve ser evitado, ou administrado com cautela, em pacientes em uso de ITRNN. O quinino também sofre metabolização no CYP 3A4 e tem potencial interação com os IPs - especialmente com ritonavir - e com os ITRNN. Entretanto, são necessários estudos para avaliar estas interações.

Referências bibliográficas

- 1- Mwapasa V, Rogerson SJ, Molyneux ME, Abrams ET, Kamwendo DD, Lema VM, et al. The effect of Plasmodium falciparum malaria on peripheral and placental HIV-1 RNA concentrations in pregnant Malawian women. *AIDS* 2004; 18:1051–1059.
- 2- Whitworth J, Morgan D, Quigley M, Smith A, Mayanja B, Eotu H, et al. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 2000; 356:1051–1056
- 3- Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, et al. Effect of Plasmodium falciparum malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 365:233–239.
- 4- Saye Khoo, David Back and Peter Winstanley. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs *AIDS* 2005, 19:995–1005.

12 - PROFILAXIA DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS

A prevenção de infecções oportunistas em indivíduos infectados pelo HIV é uma intervenção de grande efetividade e que proporciona redução significativa da morbimortalidade.

Esta prevenção tem diversos aspectos:

a) **Prevenção da exposição:** é uma estratégia que reduz o risco do aparecimento de infecções oportunistas e consiste no desenvolvimento de atitudes e estilo de vida capazes de diminuir o contato com patógenos oportunistas e agentes de co-infecções (Tabela 1).

b) **Profilaxia primária:** visa evitar o desenvolvimento de doenças em pessoas com exposição prévia estabelecida ou provável. A síntese dos critérios de início da profilaxia primária e os esquemas estão na Tabela 2.

c) **Profilaxia secundária:** tem como objetivo evitar a recidiva de uma infecção oportunista que já tenha ocorrido. As recomendações de profilaxia secundária, incluindo os critérios de interrupção estão na Tabela 3.

Tabela 1 - Recomendações para prevenção da exposição à patógenos oportunistas

Agente infeccioso	Recomendação
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	- Evitar contato direto com pessoas com pneumonia por <i>P. jirovecii</i> (evitar internação em quarto conjunto); - Utilização de filtro especial na nebulização profilática de pentamidina.
<i>Toxoplasma gondii</i>	- Evitar carne vermelha mal passada e contato com gatos que se alimentam na rua; - Evitar limpar caixas de areia de gatos; - Lavar as mãos após jardinagem.
<i>Cryptosporidium</i>	Evitar ingestão de água de lagos ou rios; - Evitar contato domiciliar com animais domésticos com menos de 6 meses de idade, especialmente se adquiridos de criadores comerciais e que tenham sido anteriormente de rua.
<i>Criptococcus</i>	- Evitar situações de risco, tais como entrar em cavernas, limpar galinheiros; - Evitar exposição a fezes de pássaros.
<i>Cytomegalovirus</i>	- Evitar transfusão de sangue de doador IgG + para CMV, caso o receptor seja soronegativo.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	- Em áreas endêmicas, evitar situações de risco, tais como: entrar em cavernas, limpar galinheiros, - Evitar exposição a fezes de pássaros silvestres.
HPV e Herpes	Evitar sexo não protegido

Pneumocistose

Pneumonia é a manifestação clínica mais comum da infecção pelo *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com aids.

A **profilaxia primária** da pneumocistose reduz o risco de sua ocorrência em aproximadamente nove vezes. A utilização de sulfametoxazol/trimetoprim na profilaxia primária da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* teve impacto na mortalidade por aids mesmo antes da utilização dos esquemas anti-retrovirais altamente ativos.

Na infecção pelo HIV a profilaxia primária para pneumocistose é recomendada:

- **Para pacientes com CD4 < 200 céls /mm³ ou < 15% de linfócitos totais;**
- **Presença de candidíase oral;**
- **Febre indeterminada com mais de duas semanas de duração.**

O regime de escolha é cotrimoxazol: sulfametoxazol 400mg + trimetoprim 80 mg (2 comprimidos em dose única diária ou três vezes por semana). Quando utilizado diariamente também é eficaz para prevenir toxoplasmose. Tem ainda atividade sobre algumas bactérias que causam mais comumente infecções respiratórias, tais como o *Pneumococcus* e o *H. Influenzae*.

Os regimes alternativos incluem a Pentamidina (300mg) mensal por via inalatória ou a Dapsona 100mg/dia.

Profilaxia secundária: indicada para pacientes que apresentaram história clínica de Pneumocistose e tem alta eficácia para evitar recorrência da doença.

A profilaxia secundária poderá ser interrompida quando a contagem de linfócitos TCD4+ aumentar para valores superiores a 200 céls /mm³ como resultado da TARV, mantendo-se estável durante um período maior que três

meses. Deve ser reintroduzida caso haja redução da contagem de linfócitos T CD4+ para valores inferiores a 200 céls/mm³l.

Tuberculose

A abordagem inicial de um paciente infectado pelo HIV deve incluir a intradermorreação com tuberculina (PPD). **Quando não reator, deve ser repetido anualmente. As pessoas com contagem de linfócitos TCD4+ menor que 200 na avaliação anterior deverão repeti-lo logo que seja evidenciada reconstituição imune.**

Induração maior ou igual a 5 mm reflete infecção latente, para a qual deve ser iniciada quimioprofilaxia com isoniazida. Entretanto, a quimioprofilaxia só deve ser iniciada após a exclusão de tuberculose ativa, utilizando avaliação clínica e radiografia de tórax.

Vários estudos demonstraram que em pacientes infectados pelo HIV e com PPD \geq 5mm a quimioprofilaxia com isoniazida é efetiva para prevenir a TB. A não utilização está associada a risco de sete a 80 vezes maior de desenvolver tuberculose. A isoniazida é bem tolerada em pacientes infectados pelo HIV e não está associada a aumento significativo de efeitos adversos hepáticos.

A isoniazida deve ser utilizada para profilaxia na dose de 300 mg/dia durante seis meses nas seguintes situações:

- **Pacientes com PPD \geq 5 mm ou**
- **História de contato com paciente bacilífero ou**
- **Imagem radiológica com cicatriz pulmonar em pacientes sem história prévia de tratamento para TB.**

Toxoplasmose

Profilaxia Primária: objetiva evitar o desenvolvimento de neurotoxoplasmose. É recomendada para pacientes com IgG positiva para Toxoplasma e contagem de linfócitos TCD4+ < 200 céls /mm³. O esquema de escolha na profilaxia primária é realizada com sulfametoxazol 800mg + 160mg de trimetoprim ao dia ou em dias alternados. Assim, pacientes que recebem profilaxia para pneumocistose estão também protegidos contra a toxoplasmose.

Esquema alternativo em caso de intolerância ou alergia pode ser realizado com Dapsona VO 100mg/dia, combinada a Pirimetamina VO 50mg/dia.

Profilaxia secundária ou terapia de manutenção: deve ser indicada após completar seis semanas de tratamento da toxoplasmose. A combinação de Sulfadiazina + Pirimetamina é mais efetiva para prevenção de recidivas do que a combinação Clindamicina + Pirimetamina.

As doses preconizadas: Sulfadiazina 500 mg qid + Pirimetamina 25mg/dia e Clindamicina 1,2 g/dia + Pirimetamina 25mg/dia.

A profilaxia pode ser interrompida quando ocorrer reconstituição imune sustentada por mais de seis meses, traduzida pela contagem de Linfócitos T CD4+ acima de 200 céls /mm³.

Candidíase oro-esofágica

Embora o fluconazol seja capaz de prevenir a candidíase oro-esofágica, a profilaxia primária não é recomendada. A profilaxia secundária ou terapia de manutenção também não está indicada.

Criptococose

A doença causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans* é freqüente em pacientes com aids. A profilaxia secundária ou terapia de manutenção é essencial depois da terapia inicial, pois a recaída é inevitável caso a contagem de TCD4+ mantenha-se baixa. Os medicamentos indicados para a profilaxia incluem o Fluconazol VO 200-400mg ao dia ou a anfotericina-B.

A profilaxia secundária pode ser interrompida se houver aumento sustentado da contagem de LTCD4+ (acima de 200 células/mm³) por, pelo menos, seis meses após o início de TARV.

Não é indicado realizar profilaxia primária.

Citomegalovirose

A mais efetiva estratégia de prevenção da doença CMV é a restauração da função imunológica.

A escolha de regime profilático (ganciclovir ou foscarnet) para pacientes tratados para retinite por CMV deve ser feita em conjunto com o oftalmologista, levando em consideração a localização anatômica da lesão retiniana, a presença ou não de acometimento contralateral da visão, a recuperação imunológica e o estado virológico do paciente.

A terapia de manutenção crônica não é rotineiramente recomendada para doença gastrointestinal, mas pode ser considerada se as recidivas forem freqüentes.

A interrupção da profilaxia secundária deve ser considerada para pacientes com elevação sustentada da contagem de linfócitos CD4+ superior a 100-150 céls /mm³ durante pelo menos seis meses de TARV.

Histoplasmose

Não é indicada profilaxia primária. Pacientes que completaram o tratamento inicial da doença deverão receber terapia supressiva com Itraconazol 200mg duas vezes ao dia, por período indeterminado.

Embora a recorrência da infecção por *Histoplasma capsulatum* seja baixa após o aumento sustentado na contagem de LTCD4+ acima de 100 céls/mm³ como resposta à TARV, não há ainda estudos comprovando a possibilidade de interrupção do itraconazol.

Complexo *Mycobacterium avium*

M.avium e *M.intracellulare* são duas espécies de micobactérias não tuberculosas do grupo de organismos agrupados como Complexo *Mycobacterium avium* (MAC). A prevalência no Brasil de doença por MAC é bem inferior à de outros países, bem como a colonização por estas micobactérias (Gadelha et al, 2002).

Há forte relação entre a contagem de linfócitos TCD4+ e a presença de doença disseminada por MAC, sendo que a maioria desses casos ocorre quando a contagem for menor que 50 céls mm³.

A profilaxia primária tem reduzido a incidência de MAC em alguns países em indivíduos em estágio avançado da infecção pelo HIV (CD4<50 céls /mm³). Azitromicina na dose semanal de 1200mg VO pode ser utilizada e é mais bem tolerada e tem menos interações medicamentosas que a Claritromicina 500mg VO duas vezes ao dia (consultar o capítulo 10 - interações).

Antes de instituir a profilaxia para MAC, é mandatório excluir doença por MAC para evitar a possibilidade de resistência ao antimicrobiano que estaria neste caso sendo utilizado como monoterapia.

Profilaxia secundária para MAC deve ser mantida até que ocorra a reconstituição imunológica, ou seja, quando a contagem de LTCD4+ persistir acima de 100 céls /mm³ por pelo menos três meses e com adequada supressão viral.

Tabela 2 – Indicações de profilaxia primária de infecções oportunistas para pacientes imunossuprimidos

Agente infeccioso	1ª Escolha	Alternativas
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (CD4<200)	Sulfametoxazol-TMP 800/160 – um comprimido por dia	SMZ-TMP 800/160 em dias alternados ou 3 x/semana; Dapsona 100 mg VO por dia Pentamidina por aerossol 300mg mensalmente (Nebulizador Respigard II)
<i>Toxoplasma gondii</i> (CD4<200)	Sulfametoxazol-TMP 800/160 – um comprimido por dia	Sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico
<i>Micobacterium tuberculosis</i> Indicações (Ver quadro 12- consenso 2005-06)	Isoniazida (5-10 mg/kg/dia) máximo de 300 mg VO por dia + piridoxina 50 mg VO/dia, por 6 meses	
Complexo <i>Micobacterium avium</i> (CD4<50)	Azitromicina – 1200 mg VO por semana Clarithromicina – 500 mg duas vezes por dia	
<i>Cytomegalovirus</i> (CD4<50)	Para CMV o Ganciclovir oral (1200 mg/dia) para pacientes com CD4 <50 é provavelmente eficaz (caro, posologia difícil)	
<i>Herpes simplex</i>	Não é rotineiramente recomendada. No caso de infecção recorrente (seis ou mais por ano) pelo Herpes simplex pode ser considerada a profilaxia secundária com doses menores de aciclovir 400 duas vezes/dia, fanciclovir 250 duas vezes/dia ou valaciclovir 500 mg/dia	
HPV	Não indicada	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Não indicada	
<i>Criptococcus</i>	Fluconazol VO 200-400 mg/dia, itraconazol 200 mg/dia VO	Anfotericina B

Tabela 3 - Critérios para interrupção e reinício da profilaxia de infecções oportunistas

Profilaxia para:	Contagem de CD4 maior que:	Tempo de elevação da contagem T-CD4	Critério de reinício
Pneumocistose Primária e Secundária	200 células/mm ³ (menor que 15%)	Três meses	CD4<200*
Toxoplasmose Primária	200 células/mm ³ (menor que 15%)	Três meses	CD4<100-200*
Toxoplasmose Secundária	200 células/mm ³ (menor que 15%)	Seis meses após o fim do tratamento na ausência de sintomas	CD4<200*
MAC Primária	100 células/mm ³	Três meses	CD4<50-100
MAC Secundária	100 células/mm ³	Seis meses (no mínimo um ano de tratamento na ausência de sintomas)	CD4<100
Criptococose Secundária	100-250 células/mm ³	Seis meses após o fim do tratamento na ausência de sintomas	CD4<100-150
CMV Secundária	100-150 células/mm ³	Seis meses na ausência de atividade. Avaliações oftalmológicas regulares	CD4<100-150
Histoplasmose	Não é recomendada a interrupção		

Vale lembrar que queda do número de LTCD4+ pode ocorrer durante outras intercorrências infecciosas, após vacinação e pela possibilidade de variações inter-exame de até 25%. Nestas situações o exame deve ser repetido 30 dias após a resolução da infecção ou do episódio vacinal antes de reintroduzir profilaxia.

Referências bibliográficas

1- MMWR Dec17,2004/vol53- Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents.

2- Kovacs, JA, Masur, H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with Human Immunodeficiency Virus. NEJM 2000;342(19):1416-1419

3- Charles F. Thomas, Jr., M.D., and Andrew H. Limper, M.D. Pneumocystis Pneumonia. NEJM 2004;(24):2487-2498

4- Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro. AIDS 2007, 21:1441-1448

5- Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1):CD000171.

6- de Pinho AM, Santoro-Lopes G, Harrison LH, Schechter M. Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil. AIDS 2001; 15:2129–35.

ANEXO A - CUSTO DO TRATAMENTO DOS ANTI-RETROVIRAIS

CUSTO DO TRATAMENTO DOS ANTI-RETROVIRAIS*
BRASIL, 2007 (Em US\$)
(USO ADULTO)

ANTI-RETROVIRAL	PREÇO UNITÁRIO (US\$)	CUSTO TRATAMENTO - 2007	
		DIA	ANO
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo - ITRN			
ABACAVIR Comprimido 300mg	2,000	4,000	1.460,00
DIDANOSINA ENTÉRICA Cápsula 250mg	1,250	1,250	456,25
DIDANOSINA ENTÉRICA Cápsula 400mg	1,540	1,540	562,10
ESTAVUDINA Cápsula 30mg	0,135	0,270	98,55
ESTAVUDINA Cápsula 40mg	0,252	0,505	184,18
LAMIVUDINA Comprimido 150mg	0,328	0,656	239,44
ZIDOVUDINA Cápsula 100mg	0,157	0,944	344,71
ZIDOVUDINA + LAMIVUDINA Comprimido 300mg + 150mg	0,652	1,305	476,18
Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogo de Nucleosídeo - ITRNN			
EFAVIRENZ Cápsula 200mg	0,221	0,662	241,45
EFAVIRENZ Comprimido 600mg	0,456	0,456	166,48
NEVIRAPINA Comprimido 200mg	0,395	0,790	288,50
Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeo - ITRNT			
TENOFOVIR Comprimido 300mg	3,800	3,800	1.387,00
Inibidores da Protease - IP			
ATAZANAVIR (ATV) Cápsula 150mg	2,910	-	-
- ATV (300mg/dia) com <i>booster</i> RTV (100mg/dia)	-	6,102	2.227,38
ATAZANAVIR Cápsula 200mg	3,040	6,080	2.219,20
FOSAMPRENAVIR 700mg	3,700	-	-
- FPV (1.400mg/dia) com <i>booster</i> RTV (200mg/dia)	-	7,965	2.907,15
INDINAVIR (IDV) Cápsula 400mg	0,557	-	-
- IDV (1.600mg/dia) com <i>booster</i> RTV (200mg/dia)	-	2,793	1.019,52
LOPINAVIR/RITONAVIR Comprimido 200mg + 50mg	0,685	2,740	999,95
RITONAVIR (RTV) Cápsula 100mg (Vide associações)	0,282	-	-
SAQUINAVIR (SQV) Cápsula 200mg	0,738	-	-
- SQV (2.000mg/dia) com <i>booster</i> RTV (200mg/dia)	-	7,945	2.899,85
- SQV (800mg/dia) associado ao RTV (800mg/dia)	-	5,211	1.902,09
Inibidor de Fusão			
ENFUVIRTIDA Pó Liófilo 90mg/ml (T-20)	22,22	44,44	16.219,14

Taxa de câmbio (R\$/US\$): 2,10